

Tratamento da hepatite C e qualidade de vida

Hepatitis C treatment and quality of life

Carine Raquel Blatt^{1,2}, Júnior André da Rosa^{1,2}, Guilherme Sander² & Marení Rocha Farias¹

RESUMO – A qualidade de vida tem sido utilizada como desfecho primário em saúde na análise de custo/efetividade e no monitoramento dos efeitos adversos e da prática clínica. Pacientes portadores do vírus da hepatite C podem ter a sua qualidade de vida diminuída devido à progressão da doença hepática, a sintomas extra-hepáticos ou a alterações cognitivas. Neste estudo, realizou-se uma busca na literatura sobre os estudos que avaliam a qualidade de vida de pacientes portadores de hepatite C para discutir o impacto que o tratamento da doença teria para eles. A incidência dos efeitos adversos do tratamento reduz a qualidade de vida dos pacientes, podendo levá-los até mesmo, à interrupção. Portanto, o sucesso do tratamento está associado a uma melhora na qualidade de vida e ao aumento da produtividade. Como um percentual inferior a 60% dos pacientes obtêm resposta virológica sustentada, é importante selecionar adequadamente para o início da terapia, os pacientes com maior chance de sucesso terapêutico. Por sua vez, os pacientes em tratamento precisam receber orientação e acompanhamento adequados para a redução dos efeitos adversos e das taxas de abandono do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE – Hepatite C, tratamento, qualidade de vida, resposta viral sustentada.

SUMMARY – *Quality of life is a primary health outcome in the cost effectiveness analysis, to monitor the adverse effects and the clinical practice. The life quality of patients with hepatitis C can be diminished due the hepatic disease development, to extra-hepatic symptoms or cognitive alterations. This study is a literary research review, which assesses the life quality of patients with hepatitis C in order to determine the treatment influence in the quality of life. The incidence of adverse effects can reduce the quality of patients' life and even result in the treatment interruption. Therefore, the treatment success is associated to an improvement in the quality of life and an increase of productivity. However, less than 60% of patients achieve sustained virological response. Therefore, it is important to select patients with more chances for success during the treatment. Moreover, patients who are in treatment need to receive adequate information and pharmaceutical care for reducing the adverse effects and lower abandon rates.*

KEYWORDS – *Hepatitis C, treatment, quality of life, sustained virological response.*

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde estima que 170 milhões de pessoas estão infectadas com o vírus da hepatite C (HCV), o que representa cerca de 3% da população mundial, mas, dados sugerem uma proporção elevada de indivíduos não diagnosticados. Nas Américas, essa taxa é estimada em 1,7% (WHO, 2007). Além disso, há, aproximadamente, duas vezes mais homens infectados do que mulheres (WHO, 2000).

O vírus da hepatite C, geralmente, é transmitido através do sangue contaminado. Os fatores de risco para a infecção incluem usuários de drogas injetáveis, hemodiálise, transfusão de sangue ou derivados, tatuagens, comportamento sexual ativo e transplante de órgãos de portadores de hepatite C (CONRY-CANTILENA & *et al.*, 1996; MEMOM & MEMOM, 2002).

A transfusão sanguínea e de derivados do plasma foram uma via de infecção importante, que diminuiu consideravelmente com os testes sorológicos nos doadores (REGO & *et al.*, 2003; NICE, 2006). Atualmente, a rota mais comum de transmissão são os usuários de drogas

injetáveis, cerca de 60% dos casos (WHO, 2007). Por causa dessa mesma rota de transmissão, a co-infecção pelo vírus da hepatite C é observada em até 30% dos indivíduos infectados pelo HIV (WHO, 2000; VALLET-PICHARD & POL, 2006).

A fase aguda da doença é rara, e a fase crônica, mais comum, apresenta sintomas inespecíficos, o que torna o diagnóstico mais difícil. Dessa maneira, a infecção pode estar presente por décadas sem que haja diagnóstico.

Após a exposição, até 80% dos indivíduos desenvolvem infecção crônica, que pode causar maior estresse e, por conseguinte, tem um impacto maior na qualidade de vida. A evolução da doença está associada ao desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou hepatocarcinoma, o que constitui a principal indicação de transplante hepático em adultos (SĒEF, 2002). O tratamento da hepatite C objetiva deter a progressão da doença hepática pela inibição da replicação viral. A redução da atividade inflamatória costuma impedir a evolução para cirrose e carcinoma hepatocelular. Dessa maneira, tal redução tem sido associada à melhora na qualidade de vida dos pacientes. Contudo, conforme apontam STRAUSS & TEIXEIRA (2006), o

Recebido em 18/7/2008

¹Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina

²Curso de Especialização em Avaliação de Tecnologias em Saúde, Univ. Fed. do Rio Grande do Sul

tratamento da hepatite C expõe o paciente aos efeitos adversos da medicação e possui um percentual de eficácia de apenas 50%, muito aquém das expectativas.

Espera-se um aumento no número de infectados, o que significa um aumento no número de pessoas vivendo com a hepatite C por um longo período. Nesse sentido, é importante considerar a implicação da longa sobrevida com o vírus na qualidade de vida dessa população (STRAUSS & TEIXEIRA, 2006).

O avanço nos tratamentos e a possibilidade efetiva de controle de muitas doenças têm acarretado o aumento ainda maior da sobrevida. Contudo, em algumas situações questiona-se se o benefício terapêutico do tratamento representa, além de um prolongamento da vida, também um aumento na qualidade de vida.

A qualidade de vida passou a ser um dos resultados esperados das práticas assistenciais das políticas públicas (SEIDL & ZANNON, 2004). Nessa perspectiva, os instrumentos de avaliação da qualidade de vida devem permitir a vigilância epidemiológica e a alocação de recursos conforme as necessidades de saúde. Já, na perspectiva individual, esses instrumentos devem potencializar a avaliação diagnóstica da natureza e da severidade das doenças, traçar prognósticos e avaliar a eficácia terapêutica (EBRAHIM, 1995; CAMPOLINA & CICONELLI, 2006).

Os instrumentos de medidas utilizados para a obtenção da qualidade de vida podem ser genéricos ou específicos. Os genéricos, normalmente, são instrumentos multidimensionais (função social, emocional, psicológica, mental e física) que podem ser utilizados na população em geral ou em grupos de indivíduos. Os instrumentos específicos são empregados para analisar a qualidade de vida relacionada com a saúde em distintas enfermidades ou em grupos de pacientes, em que se incluem apenas os aspectos importantes de determinada enfermidade, objetivando valorizar certas funções ou sintomas clínicos. Suas vantagens em relação aos instrumentos genéricos são a alta sensibilidade e a especificidade. A principal desvantagem está relacionada à impossibilidade de utilizá-los para comparar diferentes doenças (DRUMMOND & *et al.*, 2005).

Para medir a qualidade de vida em pacientes portadores de hepatite C, podem ser utilizados alguns instrumentos genéricos, como o *Sickness Impact Profile* ou o *Medical Outcomes Study 36 – Item Short Form Health Survey (SF-36)* (WARE & SHERBOURNE, 1992; DAVIS & *et al.*, 1994); ou ainda alguns questionários específicos para a avaliação de doenças hepáticas, como o *Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)*, o *Liver Disease Quality of Life (LDQOL)* e o *Hepatitis Quality of Life Questionnaire (HQLQ)* (BAYLISS & *et al.*, 1998; YOUNOSSI & *et al.*, 1999; GRALNEK & *et al.*, 2000).

A qualidade de vida é medida em ensaios clínicos como um desfecho primário para ser incorporado na análise de custo/efetividade e para monitorá-la no cotidiano da prática clínica. Seu controle também pode ser utilizado para o acompanhamento de efeitos adversos dos tratamentos.

Os pacientes portadores de hepatite C, muitas vezes, experimentam forte angústia quando se detecta a doença, durante o tratamento e com a evolução da doença. Além disso, a presença de comorbidades, o uso de álcool e drogas ou ainda a co-infecção com o HIV podem comprometer ainda mais a qualidade de vida em pacientes portadores da hepatite C.

Apesar disso, muitos estudos sobre a doença medem desfechos biológicos tradicionais (HCV RNA, enzimas hepáticas, histologia do fígado) e não avaliam desfechos orientados ao paciente como a melhora na qualidade de vida (KAMATH & *et al.*, 2001; SEEF, 2002).

Os desfechos orientados ao paciente como qualidade de vida podem falhar do mesmo modo que os parâmetros biológicos tradicionais para a tomada de decisão de se iniciar a terapia. Nesses casos, as falhas estão relacionadas, geralmente, ao entendimento e/ou à interpretação dos dados de qualidade de vida, o que, no caso da hepatite C, pode ser particularmente importante, em função das diversas variáveis envolvidas.

Considerando a importância da aplicação da avaliação da qualidade de vida para a tomada de decisão e para o acompanhamento dos pacientes portadores de patologias crônicas como a hepatite C, realizou-se uma busca na literatura sobre os estudos que avaliam a qualidade de vida de pacientes portadores dessa doença, com ênfase no impacto do tratamento na qualidade de vida deles, principalmente relacionados à eficácia terapêutica verificada pela resposta viral sustentada, aos efeitos adversos e ao impacto no trabalho e na produtividade.

METODOLOGIA

Para conhecer o impacto do tratamento da Hepatite C na qualidade de vida dos pacientes portadores dessa patologia, realizou-se uma revisão bibliográfica de artigos publicados até dezembro de 2007. Os artigos foram encontrados na base de dados PubMed empregando-se como descritores os termos “hepatitis C” and “quality of life”.

Foram selecionados metanálises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos. Os dados foram agrupados por tema, a saber: qualidade de vida em pacientes portadores da doença; tratamento; resposta viral sustentada; efeitos adversos do tratamento; e impacto do tratamento no trabalho e na produtividade.

Por fim, foram identificados os estudos que discutiram a respeito de diferenças clinicamente significativas para escores de qualidade de vida em pacientes portadores de hepatite C.

Qualidade de vida nos pacientes portadores de hepatite C

Na maioria dos pacientes os sintomas são inespecíficos e o diagnóstico geralmente é realizado por testes de rotina ou no momento da doação de sangue. Os sintomas mais comuns são fadiga, irritabilidade, náusea, anorexia, dor de cabeça, dor muscular, dores de cabeça, desconforto abdominal e dores nas articulações (MINUK, 2005), que são geralmente leves e podem não comprometer a qualidade de vida.

Com a progressão da doença, o dano hepático ocorre gradualmente; pode ocorrer fibrose e inflamação. Cerca de 30% dos indivíduos podem desenvolver cirrose em um período de 20 a 30 anos. Nos casos mais graves, a cirrose pode progredir para doença hepática descompensada. A descompensação é caracterizada por ascite, varizes e encefalopatia hepática. Uma pequena proporção de pessoas (1-4%) desenvolve hepatocarcinoma (LAUER, 2001). Os fatores associados com a progressão da doença são sexo, idade da infecção, obesidade, co-infecção com HIV e com o vírus da hepatite B (VHB), e consumo de álcool (SHEPARD; FINELLI & ALTER, 2005).

Alguns estudos têm avaliado a qualidade de vida e a incidência de ansiedade e depressão nesses pacientes. Podemos citar como exemplo um estudo que comparou os escores do SF-36 da hepatite C com algumas doenças crônicas. Pacientes com hepatite C crônica reportaram piores escores do que pacientes com hipertensão em sete das oito escalas do SF-36 (funcionamento físico, exame físico, dor, estado de saúde geral, vitalidade, função social, saúde mental) e em três escores comparados com diabetes (dor, vitalidade e função social) (BAYLISS & *et al.*, 1998).

Outro estudo, realizado no Canadá, avaliou a qualidade de vida em 193 pacientes portadores de hepatite C em vários estágios da doença, incluindo o período de tratamento. Utilizaram como ferramenta a escala visual, o risco padrão (standard gamble), o Health Utilities Index, o Euro QOL Index e o SF-36 v2, sugerindo que há mudanças na qualidade de vida de acordo com o estágio da doença. As utilidades medidas através do standard gamble, que podem variar de zero (morte) a um (saúde perfeita) foram: 0,78 para pacientes sem sinal de cirrose; 0,79 para pacientes com hepatite C média a moderada; 0,80 para pacientes com cirrose compensada; 0,60 para pacientes com cirrose descompensada; 0,72 para pacientes com hepatocarcinoma; 0,73 para transplante; e 0,86 para resposta viral sustentada (CHRISTOPHER & *et al.*, 2003).

No **Quadro I** são apresentadas as médias dos escores de qualidade de vida verificadas através do SF-36 em pacientes portadores de hepatite C em diferentes estágios da doença. O SF 36 apresenta um escore final de 0 a 100, no qual zero corresponde ao pior estado geral de saúde e 100 a melhor estado de saúde (CICONELLI & *et al.*, 1999). Melhores escores são verificados em pacientes com hepatite C leve a moderada ou naqueles que obtêm resposta viral sustentada, principalmente nas escalas de função física, psicológica e social. Ainda, escores de pacientes com resposta viral sustentada são semelhantes à população sem a doença (CHRISTOPHER & *et al.*, 2003).

Sabe-se que pacientes com HCV podem ter a sua qualidade de vida diminuída relacionada com as complicações da cirrose avançada. Contudo, alguns estudos indicam que

a presença do HCV pode diminuir a qualidade de vida mesmo em pacientes HCV positivos que são assintomáticos e que possuem ausência de dano hepático clinicamente significativo (HUNT, 1997; BAYLISS & *et al.*, 1998; FOSTER, 1998; HUSSAIN, 2001; McHUTCHISON, 2001).

Os fatores relacionados à diminuição da qualidade de vida são o desenvolvimento de sintomas somáticos extra-hepáticos (artralgia e mialgia), desordens extra-hepáticas (crioglobulinemia, glomerulonefrite) ou disfunções subclínicas cognitivas (SPIEGEL & *et al.*, 2005). Além disso, a hepatite C pode causar um senso de estigmatização dos pacientes, além de sentimentos de culpa e rejeição (MINUK, 2005); ou, ainda, tais achados podem estar relacionados com uma disfunção cognitiva ou com um sinergismo negativo entre HCV e comorbidades psicossociais (NOCENTE & *et al.*, 2003).

SPIEGEL & *et al.* (2005) realizaram uma revisão sistemática para comparar a qualidade de vida em pacientes com HCV com controles saudáveis. Todos os 15 estudos identificados comparavam qualidade de vida em pacientes com hepatite C compensada com controles sadios sem a doença. Os dados revelam que pacientes com hepatite C compensada têm diminuição na qualidade de vida se comparados com controles saudáveis. O impacto da patologia é moderado a alto através da escala de SF-36, sendo mais dramático nas funções social e física, saúde geral e vitalidade.

Tratamento da hepatite C

Até meados da década de 1990, a única medicação disponível para o tratamento da hepatite C crônica era o interferon alfa, freqüentemente denominado interferon (POYNARD & *et al.*, 1996; CARITHERS & EMERSON, 1997; RAEBEL & VONDRACEK, 2002). Atualmente são disponibilizadas duas formas de interferon alfa, 2a e 2b, mas consensos internacionais não fazem distinção entre as duas. Interferons são proteínas produzidas naturalmente que têm efeitos complexos na imunidade e na função celular. Existem pelo menos 15 subtipos (SHEPHERD & *et al.*, 2007).

Uma nova forma de interferon alfa, o interferon alfa

QUADRO I
Médias dos escores (e erro padrão) da qualidade de vida verificadas através do SF-36 em pacientes portadores de hepatite C em diferentes estágios da doença

	Função física	Psicológica	Dor corporal	Saúde geral	Vitalidade	Função social	Saúde emocional	Saúde mental
População geral (n=4.843)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)	50,0 (0,14)
Sem evidência de cirrose (n=35)	48,4 (1,8)	48,4 (1,8)	49,4 (2,2)	44,7 (2,3)	49,2 (2,2)	45,3 (1,9)	45,7 (1,8)	47,0 (2,0)
Hepatite C média à moderada (n=44)	48,6 (1,7)	46,9 (1,9)	49,2 (1,8)	42,8 (1,7)	45,7 (1,9)	44,3 (2,0)	46,0 (2,0)	46,7 (1,8)
Cirrose compensada (n=24)	44,8 (2,5)	44,6 (2,2)	45,4 (1,9)	37,9 (1,8)	46,9 (1,8)	44,3 (2,3)	44,0 (2,5)	45,9 (2,2)
Cirrose descompensada (n=9)	45,8 (5,1)	43,2 (8,5)	47,2 (5,1)	37,5 (5,1)	39,1 (3,1)	42,1 (7,4)	44,1 (7,3)	45,5 (5,2)
Hepatite C crônica (n=15)	35,8 (4,7)	32,9 (2,7)	42,5 (4,7)	34,0 (3,7)	38,8 (3,7)	36,5 (5,9)	38,7 (4,4)	45,2 (4,4)
Transplante (n=30)	44,1 (1,6)	41,0 (1,7)	46,3 (1,5)	44,4 (1,9)	47,3 (1,6)	43,2 (1,3)	42,1 (2,7)	48,1 (1,9)
Resposta viral sustentada (n=36)	50,3 (1,9)	48,4 (2,1)	47,3 (1,9)	46,6 (1,9)	51,1 (1,9)	51,8 (1,9)	48,5 (1,7)	50,5 (1,9)

Fonte: CHRISTOPHER & *et al.* (2003).

peguilado ou peginterferon, possibilita a administração semanal. A peguilação envolve o acréscimo de uma molécula inerte de um polímero de polietileno glicol à molécula de interferon, o que produz uma molécula de peso molecular maior e com um tempo de meia-vida prolongado (NICE, 2006). Contudo, essa forma de interferon apresenta um custo significativamente maior, o que tem limitado a sua utilização.

O objetivo do tra-

tamento é eliminar o vírus. Atualmente, o melhor indicador da efetividade do tratamento é a resposta viral sustentada (RVS), definida como a ausência da detecção do RNA do HCV em nível sérico, em geral seis meses após o término do tratamento. A resposta virológica sustentada está associada com mudanças favoráveis na histologia hepática e com a redução nos níveis das enzimas hepáticas como a ALT e a AST (NIH, 2002; SHEPHERD & *et al.*, 2007).

O interferon foi utilizado inicialmente em monoterapia e atualmente é associado à ribavirina, que é um nucleotídeo sintético com espectro de atividade antiviral contra vírus RNA e DNA. Em uma revisão sistemática realizada em 2000, que avalia a terapia combinada do interferon e ribavirina no tratamento da hepatite C crônica, foram identificados nove ensaios clínicos e duas metanálises. Os resultados desses estudos indicam que a terapia combinada produz uma maior taxa de resposta sustentada do que a monoterapia (SHEPHERD & *et al.*, 2000).

A comparação dos tratamentos com o interferon e o interferon peguilado foi realizada em alguns ensaios clínicos. Contudo, os estudos comparando os dois esquemas de tratamento têm sido frequentemente questionados, tanto pelo desenho metodológico dos ensaios clínicos, uma vez que os estudos foram abertos, quanto pelas doses empregadas e pela distribuição dos pacientes nos grupos, segundo o genótipo do HCV (NIH, 2002).

Na versão final do documento elaborado no Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos sobre o tratamento da hepatite C, de autoria de 72 especialistas em doenças hepáticas dos Estados Unidos, França, Canadá e Itália, divulgado em 2002, consta que: o conjunto interferon peguilado e ribavirina é mais efetivo que interferon e ribavirina ou que interferon peguilado em monoterapia. As RVS são similares em ambas as formas dos interferon peguilado (alfa-2a e alfa-2b) em combinação com a ribavirina. Os fatores associados com o sucesso da terapia incluem o genótipo diferente de 1, nível baixo de carga viral, pouca fibrose ou inflamação no fígado e baixo peso corporal. Além disso, para pacientes com genótipos 2 e 3, a RVS com interferon e ribavirina é comparável àquelas com interferon peguilado e ribavirina, podendo o primeiro ser utilizado nesses genótipos. Vinte e quatro semanas de tratamento e dose de 800 mg de ribavirina são suficientes para pacientes com genótipos 2 e 3, enquanto pacientes com genótipo 1 necessitam de 48 semanas de tratamento e doses de 1.000 mg a 1.200 mg de ribavirina (NIH, 2002). Esses resultados foram confirmados por outras duas revisões sistemáticas publicadas em 2004, uma do NICE e outra do HTA (NICE, 2004; SHEPHERD & *et al.*, 2004).

Em 2006 e 2007 outras duas revisões do NICE e do HTA, respectivamente, verificam a efetividade do interferon peguilado e interferon e ribavirina para o tratamento de adultos com hepatite C leve. Os resultados sugerem que a RVS é similar em pacientes com hepatite leve em relação a pacientes com hepatite moderada ou severa (NICE, 2006; SHEPHERD & *et al.*, 2007).

A RVS pode variar de acordo com o genótipo, o sexo, a presença de comor-

bidades como o HIV e a hepatite B, e a aderência ao tratamento. Em ensaios clínicos com pacientes com hepatite C moderada ou grave, pacientes com genótipo 2 ou 3 em tratamento com interferon peguilado e ribavirina têm uma RVS em torno de 75-85%, enquanto pacientes com genótipo 1 têm uma RVS em torno de 40-50%.

No Brasil, os medicamentos interferon, interferon peguilado e ribavirina são fornecidos gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), por meio do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional do Ministério da Saúde para o tratamento da hepatite C (BRASIL, 2002).

O esquema geral para o tratamento dos pacientes portadores de hepatite C crônica preconizado é a administração de interferon associado a ribavirina 3 vezes por semana, por 24 semanas para pacientes infectados com vírus de genótipo diferente de 1. Os pacientes infectados com o vírus de genótipo 1, co-infectados com o HIV e pacientes não respondedores à terapia com o interferon associado ou não devem receber interferon peguilado associado a ribavirina 1 vez por semana, por 48 semanas. Após 12 semanas de tratamento, os pacientes que não tenham negativado o exame HCV através de detecção por tecnologia biomolecular de ácido ribonucleico (teste quantitativo) ou que não tenham obtido uma redução igual ou superior a 100 vezes (2 logs) no número de cópias virais em relação à carga viral do pré-tratamento devem ter o seu tratamento suspenso, sendo considerados não-respondentes (BRASIL, 2007).

Resposta viral sustentada

O padrão-ouro para verificar a efetividade do tratamento é a obtenção da resposta viral sustentada (RVS). Esse é um marcador de relevância clínica para a progressão da cirrose ou para a sobrevida do paciente. A RVS também tem sido apontada como um importante marcador para a qualidade de vida.

Na revisão sistemática realizada por SPIEGEL & *et al.* (2005), que compara qualidade de vida em pacientes que apresentam RVS e aqueles que não a apresentam, foram identificados nove estudos; sete mediram a diferença entre qualidade de vida em pacientes com RVS comparados a sem RVS pela diferença dos escores. As maiores diferenças de escala, conforme pode ser visualizado no **Quadro II**, são na função psicológica (10,4), na emocional (7,5), na saúde geral (7,1) e na vitalidade (6,6).

Os dados dessa revisão indicam que a qualidade de vida é pior em pacientes que não alcançam a RVS em comparação com aqueles que alcançam durante o tratamento. Para aqueles que obtiveram RVS, os escores ao final do tratamento se igualam àqueles da população em geral. Esse padrão de resposta pode ser visualizado tanto nas funções físicas e funcionais quanto nas funções emocionais. Contudo, o impacto é maior nas funções emocionais (SPIEGEL & *et al.*, 2005).

QUADRO II
Diferença média de escores de qualidade de vida entre pacientes que realizaram tratamento da hepatite C com ou sem RVS

	Função física	Psicológica	Dor corporal	Saúde geral	Vitalidade	Função social	Saúde emocional	Saúde mental
Média	4,3	10,4	2,0	7,1	6,6	5,8	7,5	3,5
Mediana	5,0	9,8	2,9	7,4	6,3	5,8	8,4	4,0

Fonte: SPIEGEL & *et al.* (2005)

Os estudos demonstram que qualidade de vida melhora como resultado da resposta viral (DAVIS & *et al.*, 1994; BONKOVSKY & WOOLEY, 1999; WARE & *et al.*, 1999; McHUTCHISON & *et al.*, 2001; BERNSTEIN & *et al.*, 2002; HASSANEIN, 2004). Esses resultados também foram encontrados em pacientes com cirrose (BERNSTEIN & *et al.*, 2002; SPIEGEL & *et al.*, 2005).

Como em outra doença crônica, a melhora subjetiva observada durante ou depois do tratamento pode ocorrer como resultado do desaparecimento clínico dos sintomas ou como uma melhora nos parâmetros laboratoriais. Neste caso, a inibição da progressão da doença hepática mediante a inibição da replicação viral verificada através da RVS tem sido associada com a melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Contudo, conforme apontam STRAUSS & TEIXEIRA (2006), o conhecimento dos resultados laboratoriais pode ter influência positiva ou negativa na qualidade de vida do paciente. Dessa maneira, pacientes que ao final do tratamento não alcançam a RVS têm uma qualidade de vida inferior comparativamente aos que alcançam a RVS. E, ainda, podem ter qualidade de vida inferior à do início do tratamento, uma vez que as expectativas relacionadas com o sucesso terapêutico fracassaram.

Outra questão a ser apontada é que, nos estudos realizados, apenas um percentual sempre inferior a 60% dos pacientes alcança a RVS, ou seja, os outros 40% dos pacientes que realizam o tratamento da hepatite C não serão beneficiados com o aumento da qualidade de vida proporcionado pela RVS ao final do tratamento.

Efeitos adversos

O tratamento com interferon peguilado e ribavirina para hepatite C traz uma série de alterações laboratoriais e reações adversas que necessitam uma monitorização mais rigorosa dos pacientes, a fim de aumentar a adesão ao tratamento e de adequar as doses. Entre as principais alterações podemos citar as hematológicas. Além delas, os efeitos adversos mais comuns durante o tratamento são parecidos com os de uma gripe, como dor de cabeça, fadiga, febre e mialgia. O uso da ribavirina está associado a manifestações depressivas moderadas a severas e diminuição/perda da libido (NICE, 2006).

As médias das escalas de qualidade de vida diminuem durante o tratamento. Esse decréscimo retorna ao normal após 12 a 24 semanas do término da terapia (WARE & *et al.*, 1999; McHUTCHISON & *et al.*, 2001; BERNSTEIN & *et al.*, 2002).

As escalas mais afetadas são as funções física, social e emocional, que demonstram um diminuição de 5 pontos (desvio padrão de 0,5) ou mais nas 12 semanas de tratamento (McHUTCHISON & *et al.*, 2001).

Em um estudo realizado por BERNSTEIN & *et al.* (2002), com 141 sujeitos, 10% descontinuaram o tratamento antes das 24 semanas de terapia. Piora nos escores de fadiga e declínio nos escores mental e componente físico do SF-36 foram preditores significantes do abandono do tratamento.

A piora na dor corporal associada com a terapia parece ser devida, primariamente, a interferon do que a ribavirina e é substancialmente pior com interferon do que com interferon peguilado. A função física – como a dificuldade de correr, de levantar ou de realizar outras atividades físicas – é particularmente atribuída ao interferon,

mas é substancialmente exacerbada pela ribavirina, com limitações na escala funcional, como trabalho relacionado a atividades e problemas devido à fadiga (HASSANEIN & *et al.*, 2004).

A descontinuidade do tratamento em virtude dos efeitos adversos é reportada em oito ensaios clínicos, sendo um maior abandono verificado nos pacientes que realizam o tratamento por 48 semanas, em relação aos pacientes que realizam o tratamento por 24 semanas (SHEPHERD & *et al.*, 2007).

Conforme aponta STRAUSS (2006), os efeitos adversos produzidos pelo interferon e pela ribavirina podem ser freqüentemente tão intensos que o paciente abandona o tratamento ou o médico o suspende. Os efeitos adversos mais comuns incluem depressão, anorexia, alterações do sono, mialgias e fadiga (FONTANA & *et al.*, 2002; BAGHERJ & *et al.*, 2004). Esses efeitos são mais intensos durante as primeiras 12 semanas e têm maior impacto durante as primeiras 4 semanas. Cerca de 10% a 14% dos pacientes abandonam o tratamento como resultado dos efeitos adversos. Além disso, aproximadamente 3,8% a 27,1% interrompem o tratamento temporariamente, e aproximadamente um terço reduz a dosagem (MULHALL & YOUNOSSI, 2005).

A manutenção de uma qualidade de vida aceitável durante a terapia é vital para a confiança dos pacientes e para a aceitação da própria terapia. Minimizar o impacto dos efeitos adversos da terapia na qualidade de vida pode ajudar a diminuir as taxas de abandono inicial do tratamento (BERNSTEIN & *et al.*, 2002). A piora na qualidade de vida durante o tratamento pode influenciar negativamente na confiança e contribuir para um desfecho clínico desfavorável (HASSANEIN & *et al.*, 2004).

Dessa maneira, é importante conhecer todos esses possíveis eventos para fornecer o suporte necessário ao paciente antes ou durante o tratamento. Os pacientes submetidos ao tratamento da hepatite C podem ter maior sucesso terapêutico quando submetidos a cuidados e orientações que reduzam os efeitos adversos e, com isso, as taxas de abandono ao tratamento.

Nesse sentido, programas de acompanhamento farmacoterapêutico e de suporte podem contribuir para a melhoria do atendimento ao usuário e para a otimização dos recursos públicos (AMARAL & *et al.*, 2006). Além disso, a diminuição das taxas de não-adesão ao tratamento pode aumentar as chances de sucesso da terapia e contribuir para o aumento da qualidade de vida dos pacientes.

Trabalho e produtividade

McHUTCHISON & *et al.* (2001) investigaram os efeitos do interferon alfa-2b em combinação com ribavirina na produtividade. O estudo comparou a eficácia de Intron A de 3 milhões de unidades associado a ribavirina (1.000-1.200 mg/dia) por 24 ou 48 semanas. Para a avaliação da produtividade foram utilizadas três questões:

a) “Durante as quatro últimas semanas, quantos dias você não conseguiu trabalhar devido à hepatite ou ao seu tratamento?”;

b) “Durante as últimas quatro semanas, você tem trabalhado menos horas devido à hepatite ou ao seu tratamento?”; e

c) “Durante as últimas quatro semanas, você tem sido menos produtivo nas suas atividades de trabalho devido à hepatite ou ao seu tratamento?”.

As respostas dicotômicas foram avaliadas durante todo o tratamento e comparadas entre o grupo que obteve RVS e o sem RVS.

Segundo os achados dos autores, pacientes que responderam à terapia mostram melhora com as medidas de trabalho e produtividade. Um em cada cinco pacientes com resposta sustentada mostra uma melhora na capacidade de trabalhar, de não precisar diminuir o número de horas trabalhadas ou no aumento da produtividade no seu trabalho. Em comparação, os que não respondem obtiveram piores escores ao final do seguimento (McHUTCHISON & *et al.*, 2001).

Diferença clinicamente significativa para escores de qualidade de vida

Muitos clínicos ainda não utilizam a interpretação da qualidade de vida para a hepatite C. Para alguns autores, conhecer que o HCV diminui a qualidade de vida é insuficiente para saber o que fazer com essa informação (SPIEGEL & *et al.*, 2005).

A significância da diferença dos escores da qualidade de vida que o HCV acarreta é o primeiro passo necessário para entender a importância da medida de qualidade de vida na prática clínica.

Uma metanálise mostrou que três dos cinco pontos dos escores do SF-36 representam uma diferença clinicamente significativa nas mudanças de qualidade de vida de qualquer patologia (SAMSA & *et al.*, 1999).

Para a hepatite C, WARE & *et al.* (1999) sugerem que dez pontos representam um moderado efeito na qualidade de vida dos pacientes. Por outro lado, uma comissão de especialistas utilizando a técnica de Delphi modificada estabeleceu para a escala de vitalidade do SF-36 o valor 4,2, com um desvio padrão de 0,2, como a diferença mínima significativa de mudança da qualidade de vida na hepatite C (SPIEGEL & *et al.*, 2005).

Como não há um consenso na literatura sobre qual é a diferença clinicamente significativa para escores de qualidade de vida em pacientes portadores de hepatite C, uma cautela adicional deve ser utilizada na interpretação desses dados na avaliação e na incorporação de tecnologias relacionadas com essa patologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em cenários de recursos finitos e diante da crescente preocupação pela avaliação dos gastos em saúde, dados sobre qualidade de vida têm sido utilizados como indicadores na comparação entre procedimentos para o controle de problemas de saúde.

Contudo, o que de fato caracteriza o conceito de qualidade de vida são a subjetividade e a multidimensionalidade. As dificuldades relativas à avaliação da qualidade de vida em pacientes portadores de hepatite C e o desconhecimento das equipes de saúde sobre como medir talvez limitem a sua inclusão na prática clínica.

Existem diversos instrumentos para avaliar qualidade de vida cuja validade e confiabilidade já foram demonstradas em populações diferentes ou em doenças diferentes. A maioria desses instrumentos é aplicável apenas àquela cultura para a qual foram desenvolvidos ou para determinadas patologias. Utilizar estudos de qualidade de vida que não foram aplicados no Brasil pode não traduzir as preferências ou o impacto na qualidade de vida dos brasileiros.

Além disso, os pacientes dos ensaios clínicos são cuidadosamente selecionados, motivados e seguidos durante o estudo, por isso não se pode excluir a possibilidade de que mudanças observadas na saúde relacionada com a qualidade de vida possam não representar mudanças em pacientes típicos tratados em clínicas fora de ensaios clínicos. Dessa maneira, cautela deve ser usada na interpretação desses resultados e na extrapolação deles para a população com hepatite C.

Aplicar um questionário genérico como o SF-36 pode não permitir avaliar parâmetros específicos relacionados à doença, que são modificados durante o curso da patologia ou durante o tratamento. Por outro lado, utilizar um instrumento específico não permite comparações entre patologias distintas.

Atualmente é uma prática comum incluir qualidade de vida como um desfecho primário em ensaios clínicos para ser incorporado na análise de custo/efetividade e para monitorar a qualidade de vida no cotidiano da prática clínica. Além disso, os questionários de qualidade de vida devem auxiliar os profissionais da saúde a entender e a dar o suporte necessário aos pacientes com hepatite C.

A avaliação da qualidade de vida é importante, porém difícil de quantificar objetivamente, uma vez que ela é afetada tanto pela enfermidade como pelos efeitos adversos do tratamento.

Como a hepatite é uma doença que pode comprometer as relações sociais e interferir nas tarefas diárias, existe evidência do impacto do HCV na qualidade de vida independentemente dos sintomas clínicos hepáticos, que estão relacionados com as manifestações extra-hepáticas e com as alterações cognitivas.

Em algumas situações, a descoberta da doença ou o início do tratamento podem levar a mudanças significativas na vida dos pacientes. Alguns pacientes com hepatite C são mais limitados no desempenho das suas atividades diárias (trabalho, escola, casa) e têm menor confiança em relação ao sucesso do tratamento, o que sugere um padrão de qualidade de vida desses pacientes menor do que em pacientes que não são portadores dessa patologia. As condições sociais baixas ou as dificuldades de ter acesso ao serviço de saúde também podem ter impacto na qualidade de vida dos pacientes.

O impacto do HCV na qualidade de vida resultante das complicações decorrentes da doença, como encefalopatia, varicela hemorrágica, ascites e transplante de fígado, é ainda muito maior. No entanto, essas complicações finais são relativamente raras na vasta maioria dos pacientes portadores do HCV.

Os estudos demonstram que pacientes que realizam o tratamento da hepatite C e obtêm RVS possuem melhor qualidade de vida e produtividade ao final do tratamento do que pacientes que não possuem RVS. Além disso, a qualidade de vida no primeiro grupo aproxima-se de pacientes sem a doença.

Contudo, durante o tratamento, os pacientes têm a sua qualidade de vida diminuída principalmente nas primeiras semanas de tratamento, em decorrência dos efeitos do interferon e da ribavirina. Esses efeitos adversos podem levar à interrupção do tratamento e comprometer o sucesso do tratamento.

É importante salientar que apenas serão beneficiados com o aumento da qualidade de vida e produtividade aque-

les pacientes que, ao final do tratamento, obtiverem RVS. Como a taxa geral de cura permanece inferior a 60%, os outros 40% dos pacientes são submetidos aos efeitos adversos da terapia por um período prolongado, sem ganho terapêutico e sem melhora da qualidade de vida. Pelo contrário, acabam com médias de escores de qualidade de vida semelhantes e até mesmo piores do que as obtidas no início da terapia.

Dessa maneira, é importante selecionar adequadamente para o início da terapia os pacientes com maior chance de obter a RVS, seguindo recomendações internacionais e monitoramento dos parâmetros clínicos como a negatização da carga viral na 12ª semana de tratamento.

Por outro lado, os pacientes em tratamento precisam receber a orientação e o acompanhamento adequados em relação aos efeitos adversos e à possibilidade de insucesso terapêutico. Tal suporte inclui facilidades de acesso ao sistema de saúde, visitas domiciliares, acompanhamento de profissionais da saúde, suporte familiar e acompanhamento farmacoterapêutico.

Quando submetidos a cuidados e orientações que reduzam os efeitos adversos e as taxas de abandono ao tratamento, os pacientes submetidos ao tratamento da hepatite C podem ter maior sucesso terapêutico, o que aumenta as chances de RVS e, conseqüentemente, a qualidade de vida.

Considerando a aplicação dos parâmetros de qualidade de vida nos estudos de custo/efetividade, é importante uma análise criteriosa dos dados empregados, principalmente no que diz respeito ao desenho dos estudos e à interpretação dos resultados. Os escores de qualidade de vida variam durante e após o tratamento.

O estabelecimento de protocolos de tratamento e a decisão para o início da terapia são questões complexas tanto do ponto de vista pessoal quanto clínico e de gestão. As comparações decorrentes dos efeitos adversos ao tratamento com conseqüente piora na qualidade de vida dos pacientes, associadas ao elevado percentual de insucesso da terapia e ao fato de que pacientes não apresentam escores de qualidade de vida piores do que os iniciais, exigem uma criteriosa avaliação do risco/benefício do tratamento.

O protocolo brasileiro prevê a interrupção do tratamento precocemente se não houver alteração significativa na carga viral. Esse procedimento visa, principalmente, a evitar expor o paciente a riscos desnecessários sem comprovado benefício terapêutico, inclusive de qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMARAL, K.M.; REIS, J.G. DOS & PICON, P.D. Atenção farmacêutica no Sistema Único de Saúde: um exemplo de experiência bem-sucedida com pacientes portadores de hepatite C. *Rev. Bras. Farm.*, 87(1): 19-21, 2006.
2. BAYLISS, M.S.; GANDEK, B.; BUNGAY, K.M.; SUGANO, D.; HSU, M.A. & WARE, J.E. Jr. A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Qual. Life Res.*, 7(1): 39-55, 1998.
3. BERNSTEIN, D.; KLEINMAN, L.; BARKER, C.M.; REVICKI, D.A. & GREEN, J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*, 35(3): 704-708, 2002.
4. BONKOVSKY, H.L.; WOOLLEY, J.M. Reduction of healthrelated quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy: the consensus interferon study group. *Hepatology*, 29(1): 264-270, 1999.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - hepatite viral C. Brasília DF, nº 34 de 28 de set. 2007.
6. _____. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Sistemas e Rede Assistenciais. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília, 2002. 604 p.
7. CAMPOLINA, A.G. & CICONELLI, R.M. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. *Rev. Panam. Salud Pública/Pan. Am. J. Public Health*, 19(2): 257-263, 2006.
8. CARITHERS, J.R.R.L. & EMERSON, S.S. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. *Hepatology*, 26(1): 83S-88S, 1997.
9. CICONELLI, R.M.; FERRAZ, M.B.; SANTOS, W.; MEINÃO, I. & QUARESMA, M.R. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev. Bras. Reumatol.*, 39 (3): 143-150, 1999.
10. CHRISTOPHER, A.K.Y.C.; GULAMHUSSEIN, A.; HEATHCOTE, E.J.; LILLY, L.; SHERMAN, M.; NAGLIE, G. & KRAHN, M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *The American Journal of Gastroenterology*, 98(3): 630-638, 2003.
11. CONRY-CANTILENA, C. & et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Méd.*, 334: 1691-1696, 1996.
12. DAVIS, G.L.; BALART, L.A. & SCHIFF, E.R. & et al. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the sickness impact profile. *Clin. Ther.* 16(2): 334-343, 1994.
13. DRUMMOND, M.F.; SCULPHER, M.J.; TORRANCE, G.W.; O'BRIEN, B.J. & STODDART, G.L. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. London: Oxford Medical Publications, 2005.
14. EBRAHIM, S. Clinical and public health perspectives and applications of healthrelated quality of life measurement. *Soc. Sci. Med.*, 41(10): 1383-1394, 1995.
15. FONTANA, R.J.; SCHWARTZ, S.M.; GEBREMARIAM, A.; LOK, A.S. & MOYER, C.A. Emotional distress during interferonalpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics*, 43(5): 378-385, 2002.
16. FOSTER, G.R.; GOLDIN, R.D. & THOMAS, H.C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology*, 27: 209-212, 1998.
17. GRALNEK, I.M.; HAYS, R.D. ; KILBOURNE, A. & et al. Development and evaluation of the liver disease quality of life instrument in persons with advanced, chronic liver disease – the LDQOL 1.0. *Am. J. Gastroenterol.*, 95(12): 3552-3565, 2000.
18. HASSANEIN, T.; COOKSLEY, G. ; SULKOWSKI, M. & et al. The impact of peginterferon alfa-2a plus ribavirin combination therapy on health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, 40(4): 675-81, 2004.
19. HUNT, C.M.; DOMINITZ, J.A.; BUTE, B.P.; WATERS, B.; BLASI, U. & WILLIAMS, D.M. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig. Dis. Sci.*, 42: 2482-2486, 1997.
20. HUSSAIN, K.B.; FONTANA, R.J.; MOYER, C.A.; SU, G.L.; SNEED-PEE, N. & LOK, A.S. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, 96: 2737-2744, 2001.
21. KAMATH, P.S.; WIESNER, R.H.; MALINCHOC, M. & et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*, 33(2): 464-470, 2001.
22. LAUER, G.M. & WALKER, B.D. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Méd.*, 345: 41-51, 2001.
23. MCHUTCHISON, J.G.; WARE, J.E. JR; BAYLISS, M.S. & et al. Hepatitis interventional therapy group. The effects of interferon alpha-2b in combination with ribavirin on health related quality of life and work productivity. *J. Hepatol.*, 34(1): 140-147, 2001.
24. MEMON, M.I. & MEMON, M.A. Hepatitis C: an epidemiological review. *Journal of Viral Hepatitis*, 9: 84-100, 2002.
25. MINUK, G.Y.; GUTKIN, A.; WONG, S.G. & KAITA, K.D. Patient concerns regarding chronic hepatitis C infections. *Viral Hepatol.*, 12(1): 51-57, 2005.
26. MULHALL, B.P. & YOUNOSSI, Z. Impact of adherence on the outcome of antiviral therapy for chronic hepatitis C. *J. Clin. Gastroenterol.*, 39(1): S23-S27, 2005.
27. NICE. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *Technology Appraisal*, n. 75, Jan. 2004.
28. NICE. Peginterferon alfa and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C. *Technology Appraisal*, 106, 2006.
29. NIH. Management of Hepatitis C: 2002. *National Institutes of Health*, 3: 1-46, 2002.
30. NENCENTE, R.; CECCANTI, M.; BERTAZZONI, G.; CAMMAROTA, G.; SILVERI, N.G. & GUSBARRINI, G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology*, 50: 1149-1154, 2003.

31. POYNARD, T.; LEROY, V.; COHARD, M.; THEVENOT, T.; MATHURIN, P. & OPOLON, P. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C: effects of dose and duration. *Hepatology*, 24: 778-789, 1996.
32. RAEBEL, M.A. & VONDRACEK, T.G. *Viral hepatitis*. In: DIPIRO, J.T.; TALBERT, R.L.; YEE, G.C.; MATZKE, G.R.; WELLS, B.G. & POSEY, L.M. (Ed.) *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 5th ed. Appleton & Lange: Stamford, 2002. Chapter 40, p. 717-742.
33. REGO, A.; FEITOSA, F.; CAVALCANTE, D. & PARANÁ, R. VHC e HTLV-I: aspectos clínicos e epidemiológicos da co-infecção. *Revista Ciências Médicas Biológicas*, 2 (2): 230-239, 2003.
34. SAMSA, G.; EDELMAN, D.; ROTHMAN, M.L.; WILLIAMS, G.R.; LIPSCOMB, J. & MATCHAR, D. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. *Pharmacoeconomics*, 15: 141-155, 1999.
35. SEEF, L. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36: S35-S46, 2002.
36. SEIDL, E.M.F.; ZANNON, C.M.L. da C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad. Saúde Pública*, 20(2): 580-588, 2004.
37. SHEPARD, J. & FINELLI, A. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet. Infect. Dis.*, 5: 558-567, 2005.
38. SHEPHERD, J.; BRODIN, H.; CAVE, C.; WAUGH, N.; PRICE, A. & GABBAY, J. Pegylated interferon α -2a and α -2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 8(39), 2004.
39. SHEPHERD, J.; JONES, J.; HARTWELL, D.; DAVIDSON, P.; PRICE, A. & WAUGH, N. Interferon alfa (pegylated and non-pegylated) and ribavirin for the treatment of mild chronic hepatitis C: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 11(11), 2007.
40. SHEPHERD, J.; WAUGH, N. & HEWITSON, P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review *Health Technology Assessment*, 4(33), 2000.
41. SPIEGEL, B.M.; YOUNOSSI, Z.M.; HAYS, R.D.; REVICKI, D.; ROBBINS, S. & KANWAL, F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology*, 41(4): 790-800, 2005.
42. STRAUSS, E. & TEIXEIRA, M.C.D. Quality of life in hepatitis C. *Liver International*, 26: 755-765, 2006.
43. VALLET-PICHARD, A. & POL, S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *Journal of Hepatology*, 44: S28-S34, 2006.
44. WARE, J.E. JR & SHERBOURNE, C.D. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36) I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care.*, 30(6): 473-483, 1992.
45. WARE, J.E. JR.; BAYLISS, M.S.; MANNOCCIA, M. & DAVIS, G.L. and the International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response. *Hepatology*, 30: 550-555, 1999.
46. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Hepatitis C: global prevalence. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 75: 17-28, 2000.
47. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. Hepatitis C. <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index4.html#endemicity>. Acesso em: 9 jun. 2007.
48. YOUNOSSI, Z.M.; GUYATT, G. & KIWI, M. Development of a disease specific questionnaire to measure health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut.*, 45: 295-300, 1999.

Endereço para correspondência

Mareni Rocha Farias
 Universidade Federal de Santa Catarina
 Campus Trindade, Curso de Farmácia
 Departamento de Ciências Farmacêuticas
 88040-370 – Florianópolis – SC
 E-mail: marenif@yahoo.com.br