

Christiane Satie Kobayashi Omosako

Detecção de infecção crônica por hepatite C em pacientes geriátricos e avaliação do impacto na qualidade de vida.

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências

Programa de Ciências em  
Gastroenterologia

Orientadora: Suzane Kioko Ono

São Paulo  
2023

Christiane Satie Kobayashi Omosako

Detecção de infecção crônica por hepatite C em pacientes geriátricos e avaliação do impacto na qualidade de vida.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia

Orientadora: Suzane Kioko Ono

São Paulo  
2023

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Omosako, Christiane Satie Kobayashi  
Detecção de infecção crônica por hepatite C em  
pacientes geriátricos e avaliação do impacto na  
qualidade de vida / Christiane Satie Kobayashi  
Omosako. -- São Paulo, 2023.  
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências em Gastroenterologia.  
Orientadora: Suzane Kioko Ono.

Descritores: 1.Hepacivirus 2.Hepatite crônica C  
3.Idoso 4.Qualidade de vida 5.Questionário CLDQ  
6.Questionário SF-36

USP/FM/DBD-049/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus avós maternos Yasumasa e Tieca (*in memoriam*), por sempre me apoiarem nas minhas escolhas e me incentivarem a seguir esse caminho da educação e do trabalho.

Aos meus pais Carlos e Célia por me concederem a vida, amor e carinho, por estarem comigo em todos os momentos.

Às minhas irmãs Andressa e Karina que são minhas verdadeiras companheiras.

Ao meu marido Rafael que me deu um filho lindo, sempre me ajudando e apoiando nos meus projetos.

## **Agradecimentos**

Primeiramente agradeço à minha orientadora Suzane Kioko Ono pela oportunidade e por ser compreensiva mesmo nas horas difíceis. Desde que entrei no Hospital das Clínicas para trabalhar com pesquisa clínica, deu todo suporte e atenção, com orientação e aprendizado.

Aos meus pais Carlos Takao Omosako e Célia Etsuco Kobayashi Omosako que me incentivaram e me deram apoio. Agradeço todos os dias por serem pais atenciosos e amorosos.

Às minhas irmãs Andressa Yukari Kobayashi Omosako e Karina Midori Kobayashi Omosako por sempre estarem comigo, serem verdadeiras amigas e companheiras.

Ao meu marido Rafael Ribeiro Monteiro, pela compreensão e por cuidar do nosso filho enquanto realizo meu trabalho.

À Mariana Akemi Nabeshima que desde o primeiro dia no Hospital das Clínicas me acolheu e me ensinou muito sobre pesquisa clínica, agradeço a amizade e por todos os momentos que passamos.

Ao Departamento de Geriatria que me ofereceu todo suporte para condução do meu trabalho e que me auxiliou na coleta de dados. Especialmente Prof. Wilson Jacob Filho e Marcos Daniel Saraiva.

Ao Departamento de Gastroenterologia e Hepatologia, Cláudia Arruda, Jéssica da Silva, Dona Fátima Gomes, Jandira, e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia, Prof. Dr. José Jukemura, Profa. Dra. Claudia

Pinto Marques Souza de Oliveira e Vilma Libério.

À toda equipe do ambulatório de Hepatologia Clínica e Transplante, Rita Silva, Norma Maia, Doroteia Freitas, Rita Ruschioni, Daniele Campos, Dr Luis Claudio Alfaia Mendes, Dr Daniel Nakagawa, Dr Daniel Mazzo, Dra Denise Paranagua.

Aos meus colegas Graziella D'Agostino Ribeiro dos Santos, Larissa Akeme Nakano, Victor V Vaisberg, Julia Lucatelli Pires. Denise Rodrigues Ferreira, Vera Kim, Rosane Braga por estarem comigo nesta jornada.

Ao Departamento de Estatística (IME) que me auxiliou na análise dos resultados, Yugo Oyama e HeiYin Kwok e a todos os envolvidos.

Ao Departamento de Pesquisa Clínica, Daniel Gomes, Maria Aparecida Fabiano, Andrea Macorin Pinheiro, Paola da Ponte Silva.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 (processo 1838250). Agradeço o apoio financeiro sem os quais esse trabalho não seria possível.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

## Sumário

Lista de Figura

Lista de Gráfico

Lista de Quadro

Lista de Tabela

Lista de Siglas

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>20</b>
1.1	Vírus da Hepatite C	20
1.1.1	Variabilidade do HCV	20
1.1.2	Transmissão	20
1.1.3	História natural do HCV	20
1.1.4	Diagnóstico	21
1.1.5	Tratamento	22
1.1.6	Epidemiologia	23
1.1.7	Manifestações extra-hepáticas	24
1.2	Impacto na qualidade de vida	27
<b>2</b>	<b>Justificativa</b>	<b>28</b>
<b>3</b>	<b>Objetivos</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>Método</b>	<b>30</b>
4.1	Teste rápido	30
4.1.1	Materiais fornecidos	31
4.1.2	Preparação e estabilidade dos reagentes	31
4.1.3	Procedimento para a realização do teste rápido	31



<b>4.1.4 Interpretação dos resultados .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1.5 Questionários .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1.6 Aspectos éticos.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1.7 Análise estatística.....</b>	<b>39</b>
<b>5. Resultado .....</b>	<b>40</b>
<b>6. Discussão .....</b>	<b>53</b>
<b>7. Conclusão.....</b>	<b>56</b>
<b>8. Anexos .....</b>	<b>57</b>
<b>Anexo A: Questionário SF-36.....</b>	<b>57</b>
.....	57
<b>Anexo B: Questionário CLDQ .....</b>	<b>60</b>
<b>Anexo C: Termo de Consentimento .....</b>	<b>62</b>
<b>Anexo D: Questionário sociodemográfico.....</b>	<b>65</b>
<b>9. Referências .....</b>	<b>70</b>

## **LISTA DE FIGURA**

**Figura 1:** Respostas para as questões do questionário CLDQ.....38

**Figura 2:** Fluxograma de seleção.....40

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição de pacientes portadores de HCV por gênero.....	43
<b>Gráfico 2:</b> Distribuição dos tipos de tratamento.....	44
<b>Gráfico 3:</b> Prevalência de pacientes portadores de HCV por idade.....	45
<b>Gráfico 4:</b> Distribuição de gênero por idade de pacientes portadores de HCV.....	45
<b>Gráfico 5:</b> Distribuição das comorbidades entre pacientes com anti-HCV positivos e negativos.....	46

## **LISTA DE QUADRO**

<b>Quadro 1:</b> Principais manifestações extra-hepáticas em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite.....	24
<b>Quadro 2:</b> Pontuação para as questões do questionário SF-36.....	34
<b>Quadro 3:</b> Valores para cálculo de cada domínio do questionário SF-36.....	37

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Características de pacientes com hepatite C (HCV) positivos e negativos.....	41
<b>Tabela 2:</b> Características Sócio-demográficas e clínicos de pacientes com HCV positivos.....	42
<b>Tabela 3:</b> Características dos pacientes que tiveram ou tem carga viral detectado.....	44
<b>Tabela 4:</b> Medidas descritivas dos escores do questionário CLDQ, por domínio, para os grupos HCV positivo (26) e HCV negativo (controle) (164) e valores-p do teste de Mann-Whitney.....	47
<b>Tabela 5:</b> Medidas descritivas dos escores do questionário CLDQ, por domínio, para os grupos Quantificação positiva (13) e Quantificação negativa (28) e valores-p do teste de Mann-Whitney.....	48
<b>Tabela 6:</b> Medidas descritivas dos escores do questionário CLDQ, por domínio, Antes do tratamento (13) e Depois do tratamento (13) e valores-p do teste de Wilcoxon.....	49
<b>Tabela 7:</b> Medidas descritivas dos escores do questionário SF-36, por domínio, para os grupos HCV positivo (26) e HCV negativo (controle) (164) e valores-p do teste de Mann-Whitney.....	50
<b>Tabela 8:</b> Medidas descritivas dos escores do questionário SF-36, por domínio, para os grupos Quantificação positiva (13) e Quantificação negativa (28) e valores-p do teste de Mann-Whitney.....	51
<b>Tabela 9:</b> Medidas descritivas dos escores do questionário SF-36, por domínio, Antes do tratamento (13) e Depois do tratamento (13) e valores-p do teste de Wilcoxon.....	52

## **LISTA DE SIGLAS**

**ALT** – Alanina aminotransferase

**Anti-HCV** – anticorpos contra hepatite C

**AST** – Aspartato aminotransferase

**CapPesq** – Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

**CDC** – Centro de Controle de Doenças Infecciosas

**CLDQ** – do inglês, *Chronic Liver Disease Questionnaire*

**DAAS** – do inglês *Direct Acting Antivirals*

**FMUSP** – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**HBV** – Hepatite B viral

**HCC** – Carcinoma Hepatocelular

**HCV** – Hepatite C viral

**HCV-CryoVas** – Vasculite crioglobulinemia associada à hepatite C

**HIV** - vírus da imunodeficiência humana

**ICHC** – Instituto Central do Complexo do Hospital das Clínicas

**IFN** – Interferon

**IG** – Imunoglobulina

**IGG** – Imunoglobulina tipo G

**IGM** – Imunoglobulina tipo M

**NHL** – Linfoma não-Hodking

**PCR-RNA-HCV** – quantificação do RNA do vírus da hepatite C

**PTI** – Púrpura trombocitopênica idiopática

**QV** – Qualidade de vida

**RBV** - Ribavirina

**RNA** – ácido ribonucleico

**RVS** – Resposta virológica sustentada

**SF-36** – do inglês, *Short Form-36*

**UI/ml** – unidade de medida Unidade internacional por mililitro

## RESUMO

OMOSAKO, CSK. Detecção de infecção crônica por hepatite C em pacientes geriátricos e Avaliação do impacto na qualidade de vida. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução:** A infecção pelo vírus da hepatite C é muitas vezes assintomática e por isso pode ser diagnosticado tardiamente. A longo prazo pode causar cirrose e até carcinoma hepatocelular, além de provocar manifestações extra-hepáticas como, distúrbios neuropsicológicos, insuficiência renal e doença cardiovascular. O Centro de Controle de Doenças e Infecções (CDC), desde 2012, recomenda que pessoas nascidas entre 1945-1965 façam pelo menos um teste para hepatite C, pois a prevalência de pessoas infectadas nessa faixa é de 3,25%. E nessa faixa etária o risco de desenvolver forma crônica é maior. **Objetivo:** Verificar a frequência de hepatite C em pacientes idosos, por meio do teste rápido para HCV e análise em prontuário para detectar casos anteriores de Hepatite C. Avaliar o impacto na qualidade de vida antes e depois do tratamento. Comparar grupos que possuem hepatite C diagnosticados, com grupos sem infecção para avaliar a qualidade de vida. **Método:** É um estudo prospectivo e retrospectivo que teve como critério de inclusão participantes de 60 anos ou mais, de ambos os sexos. Critério de exclusão, aqueles que possuíam sorologia negativa, em análise de prontuário. Foi utilizado o teste rápido fornecido pela Secretaria da Saúde de São Paulo para aqueles que não tinham resultado da sorologia. Os pacientes que tiveram anti-HCV positivos fizeram exame de quantificação para verificar se o vírus está ativo, e foram encaminhados para possível tratamento. Aplicamos os questionários de qualidade de vida: Questionário de estado de saúde (SF-36), Questionário de doença hepática crônica (CLDQ). **Resultado:** Foram incluídos 149 pacientes com resultado negativo e 41 pacientes positivos. Dos 41 pacientes, 15 apresentaram PCR-RNA-HCV negativos sem tratamento e 26 apresentaram PCR-RNA-HCV positivos. Dos 26 pacientes, 13 trataram com resposta virológica sustentada (RVS) e 13 não trataram. Foram feitas comparações analisando 26 pacientes que apresentaram PCR-RNA-HCV positivos e 164 que consideramos grupo controle, para os dois questionários; além das comparações entre os grupos com quantificação positiva (13) e



quantificação negativa (28), e antes do tratamento (13) e depois do tratamento (13). Ao analisar os questionários, pacientes negativos apresentaram melhor resposta em todos os domínios. Pacientes com quantificação negativa, apresentaram melhor qualidade de vida em comparação aos pacientes positivos. Ao comparar antes e depois nos dois questionários, houve melhora em alguns domínios. **Conclusão:** Os pacientes que tiveram diagnóstico negativo apresentaram melhor qualidade de vida em comparação aos que tiveram diagnóstico positivo, em todos os domínios dos dois questionários.

Descritores: Hepacivirus. Hepatite Crônica C. Idoso. Qualidade de vida. Questionário CLDQ. Questionário SF-36.

## ABSTRACT

OMOSAKO, CSK. Detection of chronic hepatitis C infection in geriatric patients and assessment of the impact on quality of life. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Background:** Hepatitis C (HCV) can be an asymptomatic disease and many are unaware of being a carrier. In the long term it can cause cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and cause extrahepatic manifestations such as neuropsychological disorders, renal failure and cardiovascular disease. The Center for Disease and Infection Control (CDC), since 2012, recommends that people born between 1945-1965 undergo at least one test for hepatitis C, as the prevalence of infected people in this range is 3.25%. And in this age group, the risk of developing the chronic form is greater. **Objective:** To verify the frequency of hepatitis C in elderly patients, through the rapid test for HCV. Analyze medical records to detect previous cases of Hepatitis C, assess the impact on quality of life before and after treatment. Compare groups that had hepatitis C diagnosed with groups without infection to assess quality of life. **Method:** It is a prospective and retrospective study whose inclusion criteria were participants aged 60 years or older, of both sexes. And exclusion criteria, those who had negative serology, in medical record analysis. The rapid test provided by the São Paulo Health Department was used for those who did not have a serology result. Patients who tested positive for anti-HCV underwent a quantification test to verify whether the virus is active and were referred for possible treatment. We applied the quality-of-life questionnaires: Health Status Questionnaire (SF-36), Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). **Result:** We found 149 patients with negative anti-HCV and 41 patients with positive anti-HCV (serological and rapid tests). Of the 41 patients, 15 were PCR-RNA-HCV negative without treatment and 26 (13.7%) were PCR-RNA-HCV positive. Of the 26 patients, 13 treated with sustained virological response (SVR) and 13 did not. Comparisons were made by analyzing 26 patients who had positive PCR-RNA-HCV and 164 who were considered a control group, for both questionnaires; in addition to comparisons between groups with positive quantification (13) and negative quantification (28); before treatment (13) and after treatment (13). When analyzing the questionnaires, negative patients

showed better responses in all domains. Patients with negative quantification had better quality of life compared to positive patients. When comparing before and after in both questionnaires, there was improvement in some domains.

**Conclusion:** Patients who had a negative diagnosis had a better quality of life compared to those who had a positive diagnosis, in all domains of the two questionnaires.

Descriptors: Hepacivirus. Chronic Hepatitis C. Elderly. Quality of life. CLDQ questionnaire. SF-36 questionnaire.

## **1 Introdução**

### **1.1 Vírus da Hepatite C**

A hepatite C é uma doença hepatotrópica, causada pelo vírus da hepatite C (HCV) composto por RNA<sup>1</sup>. Pertencente ao gênero *Hepacivirus* e família *Flaviviridae*. Inicialmente denominada “hepatite não A não B”, foi descoberto em 1989 pelos pesquisadores *Choo e cols*<sup>2-5</sup>.

#### **1.1.1 Variabilidade do HCV**

O vírus apresenta elevada diversidade genética, que resultou na classificação do vírus em vários genótipos em números (1-9) e subtipos em letras (a, b, c, etc), que diferem na distribuição geográfica e na rota de transmissão<sup>6,11</sup>. A identificação do genótipo tem sido útil para avaliação do tipo e duração de tratamento com antivirais<sup>4,5</sup>. No Brasil, os genótipos 1, 2 e 3 são mais prevalentes<sup>4</sup>.

#### **1.1.2 Transmissão**

A transmissão viral ocorre a partir do contato com sangue contaminado e em menor escala, através de secreções orgânicas. Entre os principais grupos de risco, encontram-se indivíduos que utilizam drogas injetáveis e que realizam o compartilhamento de seringas e agulhas<sup>4,7,8</sup>. Embora pouco frequente, a transmissão por via sexual é possível e foi demonstrada ser ligeiramente mais frequente entre homens que fazem sexo com homens do que entre outros grupos<sup>9</sup>. Além disso, o HCV também pode ser transmitido por meio de transmissão vertical, de mãe para filho durante a gravidez, com risco aproximado de 6%<sup>4,5,10</sup>.

#### **1.1.3 História natural do HCV**

O período de incubação pode variar entre 4 e 24 semanas, em média entre 7 e 8 semanas<sup>11</sup>. Após infecção aguda, em geral assintomática ou subclínica, cerca de 55% a 89% dos pacientes progridem para a forma crônica da doença. A prevalência de cirrose após 20 anos de infecção pelo HCV foi estimada em 10% a 40%. A incidência anual de HCC (Carcinoma hepatocelular) nos pacientes com cirrose é estimada entre 1% e 4%<sup>11,12</sup>. A taxa de mortalidade

anual foi calculada em cerca de 4% dos pacientes com cirrose e 30% daqueles com HCC<sup>12</sup>.

#### 1.1.4 Diagnóstico

Os pacientes são diagnosticados por acaso quando doam sangue, submetem-se a avaliação clínica de rotina ou durante investigação de outras afecções<sup>4,5</sup>. A evolução da doença é lenta, em anos ou décadas, podendo progredir para cirrose, com aparecimento de icterícia, edema, ascite, varizes de esôfago, alterações hematológicas e carcinoma hepatocelular<sup>4,5</sup>.

A sorologia para detectar anticorpo ao vírus da hepatite C (anti-HCV) indica contato prévio do vírus e está presente tanto em pacientes curados como em indivíduos crônicos<sup>4,5,11</sup>. Anti-HCV positivo por mais de seis meses (cerca de 85% dos casos), são caracterizados como portadores crônicos da infecção<sup>13</sup>.

A detecção e quantificação do RNA são baseadas através dos métodos de PCR em tempo real ou amplificações por transcrição, ambas são sensíveis e específicas, com os resultados expressos em UI/mL<sup>4,5</sup>. A presença do HCV-RNA confirma infecção ativa e parece ser o melhor parâmetro para avaliar a atividade da doença. Os níveis séricos da alanina aminotransferase (ALT) podem ser normais<sup>11</sup>, mas podem apresentar níveis flutuantes com longos períodos de normalidade alternados com períodos de elevação, não sendo um parâmetro para avaliar a doença<sup>11,60</sup>.

A alta taxa de cronificação da hepatite C decorre da habilidade do vírus em apresentar mutações frente a pressão do sistema imunológico. Tais mutações explicam a grande diversidade genética do vírus, resultando em série de variáveis distintas imunologicamente<sup>14</sup>.

Além dos testes sorológicos realizados em laboratórios, os testes rápidos também auxiliam no diagnóstico para detectar anti-HCV. Nesses testes podem ser usados soro ou plasma, sangue total (punção digital) ou fluido oral e possuem alta sensibilidade e especificidade<sup>4,5</sup>.

### 1.1.5 Tratamento

O tratamento da hepatite C consiste em um procedimento de maior complexidade em serviços muitas vezes especializados. De acordo com o tipo de genótipo, define-se o melhor tipo de tratamento a ser seguido para o sucesso terapêutico<sup>4,7,16</sup>.

Nas últimas décadas, o tratamento para a infecção pelo HCV passou por constantes mudanças até chegar na terapia livre de INF (interferon peguilado), utilizando-se combinações de antivirais de ação direta (do inglês, *direct acting antivirals* – DAAs), alcançando altíssimos índices de cura (superiores a 90%), incluindo pacientes com doença hepática avançada<sup>7,8,10,17</sup>.

Diferentemente dos INF, que estimulam a resposta antiviral imunológica inata do paciente, os DAAs são moléculas com o potencial de inibir diretamente determinadas fases do ciclo de vida do HCV, ao inibir proteínas virais essenciais para que o ciclo se complete e para que novos vírus maduros possam ser formados e liberados no organismo do hospedeiro<sup>7,8,16</sup>.

Segundo Protocolo do Ministério da Saúde de 2019, os critérios de inclusão para tratamento da Hepatite C são<sup>4</sup>:

- fibrose grau 3 e 4;
- evidências clínicas de cirrose (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose);
- biópsia hepática ou elastografia hepática com resultado METAVIR F2 presente há mais de três anos.

Se não houver doença hepática avançada, e apresentar as seguintes situações:

- Coinfecção com o HIV;
- Coinfecção com HBV;
- Manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa;
- Crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo

(glomerulonefrite, vasculites, envolvimento de olhos, pulmão e sistema nervoso periférico e central);

- Poliarterite nodosa;
- Insuficiência renal crônica;
- Púrpura trombocitopênica idiopática (PTI);
- Pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos;
- Linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas;
- Hepatite auto-imune;
- Hemofilia e outras coagulopatias hereditárias;
- Hemoglobinopatias e anemias hemolíticas.

Recentemente, uma nova Portaria de 2019 foi aprovada incluindo qualquer paciente, independente do grau de fibrose<sup>4</sup>.

### 1.1.6 Epidemiologia

A infecção por HCV é considerada um grave problema de saúde pública, sendo estimado que 3% da população global está infectada pelo vírus, correspondendo entre 130 e 170 milhões de pessoas. Grande parte dos indivíduos que tem contato com o HCV tornam-se portadores crônicos, aproximadamente 55% a 85%<sup>17-20</sup>.

Estima-se que cerca de um terço dos indivíduos cronicamente infectados pelo HCV desenvolverão cirrose hepática ou carcinoma hepatocelular<sup>17</sup>. Anualmente, é estimado que cerca de 350.000 pessoas no mundo morrerão em decorrência de complicações relacionadas à infecção pelo HCV<sup>17,19,21</sup>. Dos estimados 2,7-3,9 milhões de pessoas que vivem com infecção por HCV nos Estados Unidos, 45%-85% desconhecem o estado de sua infecção<sup>22</sup>.

Aproximadamente três quartos das pessoas nascidas entre 1945 e 1965 são infectadas pelo vírus da hepatite C<sup>22-24</sup>. A prevalência de infecção pelo HCV aumenta com a idade avançada (75% dos indivíduos anti-HCV positivos têm mais de 65 anos)<sup>25,26</sup>.

No Brasil, a estimativa é que tenha 0,69% a 1,89% de infectados em todo país<sup>27</sup>.

### 1.1.7 Manifestações extra-hepáticas

Embora o HCV seja um vírus hepatotrópico, em alguns pacientes as manifestações primárias da infecção ocorrem fora do fígado. Há um crescente número de evidências para apoiar a ideia de que o HCV pode replicar de forma eficiente em tecidos extra-hepáticos<sup>15</sup>.

Segundo estudo de CACOUB et al 2016, dois terços dos pacientes com infecção por HCV apresentaram manifestações extra-hepáticas. Algumas dessas condições estão bem documentadas e mais comuns, enquanto outras são pouco frequentes. Logo após a descoberta de HCV, transtornos autoimunes ou linfoproliferativos relacionados ao HCV, de crioglobulinemia mista benigna a linfomas francos, foram relatados<sup>21</sup>. As mais comuns são: vasculite crioglobulinêmica, linfoma e doenças neurológicas, cardiovasculares, endócrino-metabólicas ou renais<sup>28</sup>.

O quadro 1 mostra classificação em duas categorias: relacionadas à imunidade e relacionadas à inflamação<sup>21</sup>.

**Quadro 1:** Principais manifestações extra-hepáticas em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite

**Manifestações extra-hepáticas relacionadas à imunidade:**

Crioglobulinemia mista, Vasculite crioglobulinêmica, NHL (linfoma não-Hodking) de células B, Síndrome de Sicca, Artralgia / mialgia, Produção de autoanticorpos (por exemplo, crioglobulinas, fator reumatóide e anticorpos antinucleares, anticardiolipina, antitireoidianos e anti-músculo liso), Poliarterite nodosa, Gamopatias monoclonais, Trombocitopenia imune.

**Manifestações extra-hepáticas relacionadas à inflamação:**

Diabetes mellitus Tipo2, Resistência à insulina, Glomerulonefrite, Insuficiência renal, Fadiga, Comprometimento cognitivo, Depressão, Qualidade de vida prejudicada, Poliartrite / fibromialgia, Distúrbios cardiovasculares (por exemplo, acidente vascular cerebral, doença cardíaca isquêmica).

Em idosos as manifestações podem estar associadas ao envelhecimento, incluindo neoplasias extra-hepáticas, complicações cardio-metabólicas e distúrbios neurocognitivos<sup>29</sup>.

O estudo de 2019, Oliveira et al, avaliou 32 pacientes com HCV, média de



idade de 55 anos, e desses 90,6% apresentavam artralgia e 21,9%, hipotireoidismo<sup>30</sup>.

- **Manifestações neurológicas**

As manifestações neurológicas relacionadas ao HCV incluem comprometimento cognitivo que pode levar à “neblina cerebral” e à fadiga, eventos cerebrovasculares, distúrbios autoimunes, síndromes de encefalopatia, mielite, encefalomielite; transtornos psiquiátricos como depressão, ansiedade, transtorno bipolar, transtorno de estresse pós-traumático ou distúrbios de personalidade que podem prejudicar a qualidade de vida<sup>31,32</sup>.

Em um estudo feito por Mapoure et al, idosos apresentaram 62,8%. As principais são: neuropatia periférica, comprometimento cognitivo e acidentes cerebrovasculares<sup>33</sup>.

A prevalência de depressão é maior nos pacientes infectados pelo HCV do que na população geral (59% versus 21%). Aproximadamente 60% dos pacientes infectados com HCV sofrem de distúrbios do sono, fadiga (prevalência: 50-67%) e distúrbios do humor<sup>28</sup>.

A fadiga pode ser definida como letargia, falta de energia, mal-estar, perda de motivação, exaustão ou cansaço. Além disso, déficit de atenção, dificuldade em encontrar palavras, depressão, dor de cabeça e até distúrbios do sono são as outras queixas comuns que os pacientes usam para descrever sua fadiga<sup>34</sup>. Uma meta-análise recente revelou que a prevalência de depressão entre pacientes com HCV era de 24,5%, e o risco de esses desenvolverem depressão era duas vezes maior do que pacientes não infectados. Em pacientes com transtornos depressivos, a prevalência de fadiga pode ser tão alta quanto 90%<sup>34</sup>.

- **Crioglobulinemia mista**

A vasculite mista de crioglobulinemia (CryoVas) é uma vasculite de vasos pequenos imune complexo, caracterizada pela presença de imunoglobulinas (IG) circulantes, que precipitam no soro em presença de temperaturas inferiores a 37°C e redissolução com o aquecimento podem ocorrer vasculite do sistema digestivo, do sistema nervoso cardíaco ou do sistema nervoso central<sup>21</sup>. CryoVas

está relacionado à infecção por HCV em 70-80% dos casos, principalmente associado à crioglobulinemia mista de IgM tipo kappa II. As manifestações renais são relatadas em 20-35% de pacientes com HCV-CryoVas<sup>21,35,36</sup>.

A vasculite do HCV-crioglobulinemia é uma condição grave e desafiadora com até 40% da morte em 10 anos e um risco de linfoma não Hodgkin 35 vezes maior do que na população em geral<sup>37</sup>.

- **Manifestações de Síndrome metabólica**

Compreende resistência à insulina, obesidade, hipertensão e hiperlipidemia que aumenta risco de diabetes e mortalidade cardiovascular. Está associado à doença gordurosa do fígado não alcoólica e aumento carcinoma hepatocelular, pode diminuir a resposta ao tratamento viral<sup>38</sup>.

O estudo de Kuo et al de 2016, encontrou 156 pacientes portadores de hepatite C e desses 25,6% apresentavam síndrome metabólica, média de idade de 59,8<sup>38</sup>.

- **Doenças cardiovasculares**

Estudos mostram que altos níveis de carga viral da hepatite C pode causar doença cardiovascular como acidente vascular cerebral<sup>39</sup>.

- **Glomerulonefrite**

É a manifestação renal mais comum na infecção pelo HCV. A patogênese da doença renal associada à infecção pelo HCV não está completamente elucidada, porém uma hipótese é a deposição de complexos imuno-circulantes (contendo antígeno do HCV, anti HCV – IGG e fator reumatoide IGM) no espaço subendotelial e mesângio do glomérulo<sup>15,21</sup>. O paciente com infecção pelo HCV e complicações renais pode apresentar sinais e sintomas de vasculite sistêmica crioglobulinêmica, proteinúria, hematúria microscópica, insuficiência renal aguda ou síndrome nefrótica. Hipertensão arterial, geralmente grave e de difícil controle, está presente na maioria dos pacientes no início da doença renal<sup>15</sup>.

## **1.2 Impacto na qualidade de vida**

Muitos estudos têm mostrado que ao tratar a hepatite C muitas manifestações extra-hepáticas são evitadas. A depuração do HCV está associada à melhora da sobrevida independentemente dos desfechos relacionados ao fígado, a obtenção de uma resposta virológica sustentada (RVS) ao tratamento antiviral tem sido associada à redução da mortalidade por todas as causas em muitos estudos populacionais de grande porte<sup>40</sup>. Estudos investigando os efeitos do HCV no sistema nervoso central demonstraram consistentemente que a erradicação viral resulta em melhor atenção, vigilância e memória de trabalho<sup>40</sup>.

Após o tratamento, quando se alcança a resposta virológica sustentada (RVS), houve melhora na qualidade de vida<sup>41</sup>.

As novas terapias se mostraram eficaz em pacientes mais velhos. Segundo estudo de Morio et al, ao utilizar daclatasvir e assunaprevir, as taxas de RVS foram de 96,2, 97,6% e 100% para pacientes com 75-79 anos, 80-84 anos e 85 anos ou mais, respectivamente<sup>42</sup>.

## 2 Justificativa

O HCV é uma doença de caráter silencioso, tornando-se difícil seu diagnóstico precoce. De curso lentamente progressivo, cerca de 70 a 80% dos pacientes progridem para a forma crônica assintomática por anos. O diagnóstico ocorre por diversas vezes ao acaso, na doação de sangue, submissão de avaliação clínica de rotina ou durante uma investigação de outras afecções.

O curso natural da doença apresenta complicações hepáticas e/ou pode apresentar complicações extra-hepáticas, afetando outros órgãos como pele, rins, pulmões, sistema nervoso central e tecido linfático. A falta de informação por parte dos profissionais e pacientes acerca da doença também leva ao diagnóstico tardio e pode impactar nos serviços de saúde pública.

Devido ao diagnóstico tardio e a doença ser muitas vezes assintomática, a prevalência entre idosos é alta (75%). E a taxa de cronicidade aumenta, levando a outras complicações. Com novos medicamentos aprovados pela Anvisa, provou causar pouca ou ausência de eventos adversos não sendo contraindicados com a idade avançada. Há relatos de depressão entre essa faixa etária, provocando piora na qualidade de vida, e que pode ser causa secundária à infecção por hepatite C.

Por isso, torna-se necessário o rastreamento com o teste rápido no potencial diagnóstico precoce e encaminhamento para o Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica ICHC para acompanhamento e monitoramento da doença. Após o tratamento pode haver melhora dos sintomas e na qualidade de vida.

### **3 Objetivos**

#### **Primário**

- Verificar a frequência de hepatite C positiva em pacientes idosos para identificar casos não diagnosticados a partir da busca ativa na especialidade em geriatria do Hospital das Clínicas FMUSP, por meio do teste rápido para HCV.

#### **Secundário**

- Fazer análise em prontuário para detectar casos anteriores de Hepatite C.
- Avaliar o impacto na qualidade de vida, antes e depois do tratamento. E comparar grupo que tratou com não tratados.
- Comparar grupos que tiveram hepatite C diagnosticados, com grupos sem infecção na melhora da qualidade de vida.

## 4 Método

É um estudo prospectivo e retrospectivo que teve como critérios de inclusão: participantes de 60 anos ou mais, de ambos os sexos, que concordaram em participar e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aqueles que possuíam sorologia positiva recente para hepatite C e relato de hepatite crônica C. Critérios de exclusão: aqueles que não aceitaram assinar Termo de Consentimento, pacientes com Alzheimer avançado, pacientes que possuíam anti-HCV negativos à análise de prontuário.

Os participantes são frequentadores do ambulatório de geriatria. O Departamento de Geriatria atende em média 1300 pacientes ao ano. Atende de segunda, quarta, quinta e sexta das 14h às 19h.

A busca ativa foi realizada de Jun2018 a Dez2019, se iniciou com análise de prontuário para detectar pacientes que tinham resultado de anti-HCV negativos ou positivos, foram incluídos aqueles que apresentaram anti-HCV positivos que trataram ou não. Para os pacientes que não tinham sorologia, foram convidados a participarem da pesquisa e realizar o teste rápido, enquanto aguardavam a consulta. Aplicamos um questionário contendo dados pessoais e de saúde, questionários de qualidade de vida CLDQ e SF 36.

Os participantes receberam uma cópia do resultado e para aqueles que foram positivos, foram encaminhados ao Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia ICHC para monitoramento e acompanhamento.

### 4.1 Teste rápido

O método utilizado pelo Ministério da Saúde é o teste **IMUNO RÁPIDO HCV** da empresa **Alere**, que determina qualitativamente o anticorpo anti-HCV, por método imunocromatográfico usando antígenos sintéticos e recombinantes imobilizados na membrana para identificação seletiva de anti-HCV em amostras de soro ou sangue total<sup>43</sup>.

O Imuno-Rápido HCV utiliza na placa-teste, uma mistura de proteínas sintéticas e recombinantes do HCV<sup>43</sup>.

Os anticorpos anti-HCV presentes na amostra ligam-se ao conjugado ouro coloidal que flui pela membrana da placa-teste indo se ligar aos antígenos do HCV imobilizados, na área da reação positiva (T), determinando o surgimento de

uma banda colorida rosa-clara. Na ausência de anti-HCV não haverá o aparecimento da banda colorida na área T. A mistura da reação continua a fluir pela membrana atingindo a área controle (C). O conjugado não ligado ao antígeno une-se a reagentes desta área produzindo uma banda colorida rosa clara, demonstrando que os reagentes estão funcionando corretamente<sup>43</sup>.

O teste rápido tem sensibilidade:  $\geq 98\%$ , Especificidade:  $\geq 97\%$ , Variabilidade entre leituras:  $\leq 5\%$ , Taxa de inválidos:  $\leq 5\%$ <sup>5</sup>.

Os testes foram fornecidos pela Secretaria Municipal da Saúde do Estado de São Paulo<sup>43</sup>.

#### **4.1.1 Materiais fornecidos**

Cada caixa contém:

- I. 25 placas-teste (dispositivo);
- II. Frasco solução diluente;
- III.1 frasco conta gotas contendo 2 ml de solução diluente cada;
- IV.25 lancetas para punção digital;
- V.25 pipetas capilares;
- VI. folheto informativo.

#### **4.1.2 Preparação e estabilidade dos reagentes**

- **Placas-teste:** devem ser mantidas a temperatura entre 2 e 30°C. Deixar a placa adquirir a temperatura ambiente antes de realizar os testes, se armazenado em geladeira.

- **Solução diluente:** pronta para uso. Contém azida sódica 0,1% como conservante. Estável entre 2 e 30°C até a data do vencimento. Não congelar. Deixar adquirir a temperatura ambiente antes de realizar os testes, se armazenado em geladeira.

#### **4.1.3 Procedimento para a realização do teste rápido**

- ✓ Ler o procedimento por inteiro e cuidadosamente antes de iniciar o teste.
- ✓ Deixar os reagentes necessários atingir a temperatura ambiente antes da utilização.
- ✓ Retirar o dispositivo do sachê selado
- ✓ Colocar o dispositivo numa superfície plana e limpa.

1. Realizar punção digital



2. Pipetar 10 µl de amostra (sem bolhas de ar)



3. Dispensar 10 µl do sangue na cavidade da amostra na placa-teste



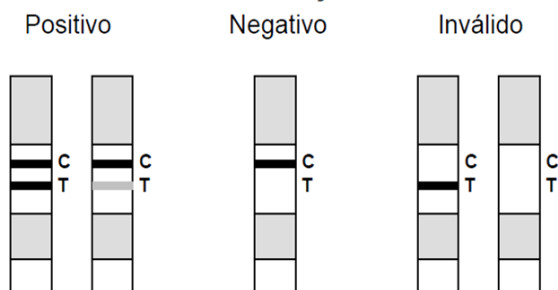
4. Dispensar 4 gotas (100µl) da solução diluente



5. Fazer a leitura dos resultados entre 10 e 15 minutos.



#### 4.1.4 Interpretação dos resultados



**Positivo:** Aparecerão duas bandas, uma na área teste (T) e outra na área controle (C).

**Negativo:** Somente uma banda rosa clara aparecerá na área controle (C)

**Inválido:** Se não surgir uma evidente banda de cor visível na área do teste (T) e controle, ou se não surgir banda no controle (C).

#### 4.1.5 Questionários

Os questionários SF-36 e CLDQ foram escolhidos por serem validados no Brasil, na língua portuguesa, por serem de fácil compreensão, fácil manejo e aplicação.

Para os pacientes que haviam realizado tratamento no momento da coleta de dados, os questionários pré-tratamento foram colhidos por análise de prontuário e pós-tratamento foram realizados em média após 10 anos de tratamento.

- **Questionário *Short Form 36 (SF-36)***

O *Short Form-36 (SF-36)* é um instrumento de medida de qualidade de vida desenvolvido no final dos anos 80 nos EUA. Foi aplicado em diversas situações com boa sensibilidade, eliminando-se o problema de distribuição excessiva das pontas de escala como excelente e muito ruim<sup>44</sup>. Este instrumento foi traduzido e validado no Brasil para avaliar a qualidade de vida em pacientes com artrite reumatóide e mostrou-se adequado às condições socioeconômicas e culturais da população brasileira<sup>44</sup>. É um questionário genérico formado por 36

itens, divididos em 8 domínios: capacidade funcional (questão 3), limitação por aspectos físicos (4), dor (7 e 8), estado geral de saúde (1 e 11), vitalidade (9 - a,e,g,i), aspectos sociais (6 e 10), aspectos emocionais (5), saúde mental (9 - b,c,d,f,h). Apresenta score de 0 a 100, onde zero representa pior estado geral e 100 melhor estado geral de saúde<sup>45</sup>. (Anexo A). Para cada questão tem uma pontuação, como mostra o quadro 2 e para o cálculo utilizamos os valores conforme o quadro 3.

**Quadro 2:** Pontuação para as questões do questionário SF-36

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

### Cálculo do RAW SCALE

Nesta fase irá transformar os valores das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 a 100, onde 0=pior e 100=melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

#### DOMÍNIOS:

- 1.Capacidade Funcional
- 2.Limitação por aspectos físicos
3. Dor
- 4.Estado geral de Saúde
- 5.Vitalidade
- 6.Aspectos sociais
- 7.Aspectos Emocionais
- 8.Saúde Mental

Fórmula para cálculo de Domínio:

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

Na fórmula os valores de limite inferior e variação de (escore range) são fixos e estão estipulados no quadro abaixo (Quadro 3)

**Quadro 3:** Valores para cálculo de cada domínio do questionário SF-36

DOMÍNIO	PONTUAÇÃO QUESTÃO CORRESPONDENTES	DA(S) (ÕES)	LIMITE INFERIOR	VARIAÇÃO (ESCORE RANGE)
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 p/ 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 p/ os itens b + c + d + f + h)		5	25

Fonte: <https://blog.qualipes.com.br/index.php/como-realizar-os-calculos-do-questionario-sf-36/>

- **Questionário CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire).**

Foi desenvolvido e validado para todas as etiologias e graus de gravidade da doença hepática. Constituído por 29 questões distribuídas em seis domínios. O escore em cada domínio é obtido pela soma das respostas e dividido pelo número de questões compreendidas<sup>46</sup>.

Para cada domínio há questões correspondentes: sintomas abdominais (1,5,17), fadiga (2,4,8,11,13), sintomas sistêmicos (3,6,21,23,27), atividade (7,9,14), função emocional (10,12,15,16,19,20,24,26) e preocupação (18,22,25,28,29), cada questão apresenta sete níveis de resposta: 1 (todo tempo) e 7 (nunca)<sup>46</sup>. (Anexo B). A figura 1 mostra as respostas para cada questão.

**Figura 1:** Respostas para as questões do questionário CLDQ

---

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
	Não aplicável

---

Fonte adaptada<sup>46</sup>

Domínios:

Sintomas abdominais (1,5,17)

Fadiga (2,4,8,11,13)

Sintomas sistêmicos (3,6,21,23,27)

Atividade (7,9,14)

Função emocional (10,12,15,16,19,20,24,26)

Preocupação (18,22,25,28,29)

Fórmula:

Soma das respostas dividido pelo número de questões de cada domínio

Ex: sintomas abdominais= Soma (resposta 1, resposta 5 e resposta 17)  
/número de questões (3)

#### **4.1.6 Aspectos éticos**

O presente estudo foi aprovado pela Comissão Ético-Científica do Departamento de Gastroenterologia e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CapPesq). Foram respeitados os princípios éticos estabelecidos pela Declaração de Helsinki. Todos os pacientes ou seus responsáveis legais receberam informações claras, em linguagem acessível, acerca dos objetivos do estudo, procedimentos necessários, riscos e benefícios esperados, devendo assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Todas as informações obtidas estão em caráter de confidencialidade e as análises dos dados foram realizadas em conjunto, não sendo divulgada nenhuma informação de paciente.

#### **4.1.7 Análise estatística**

A análise foi feita aplicando-se os testes não paramétricos<sup>47</sup> de Mann-Whitney e de Wilcoxon. Foram utilizados os programas computacionais Microsoft Office Excel versão 2013 e Software Estatístico R versão 3.3.2. RStudio versão 1.0.143. O nível de significância considerado foi de  $p < 0,05$ .

## 5. Resultado

Foram selecionados 534 pacientes, sendo que 365 já haviam realizados sorologia anti-HCV, 344 apresentaram resultados negativos e 21 positivos.

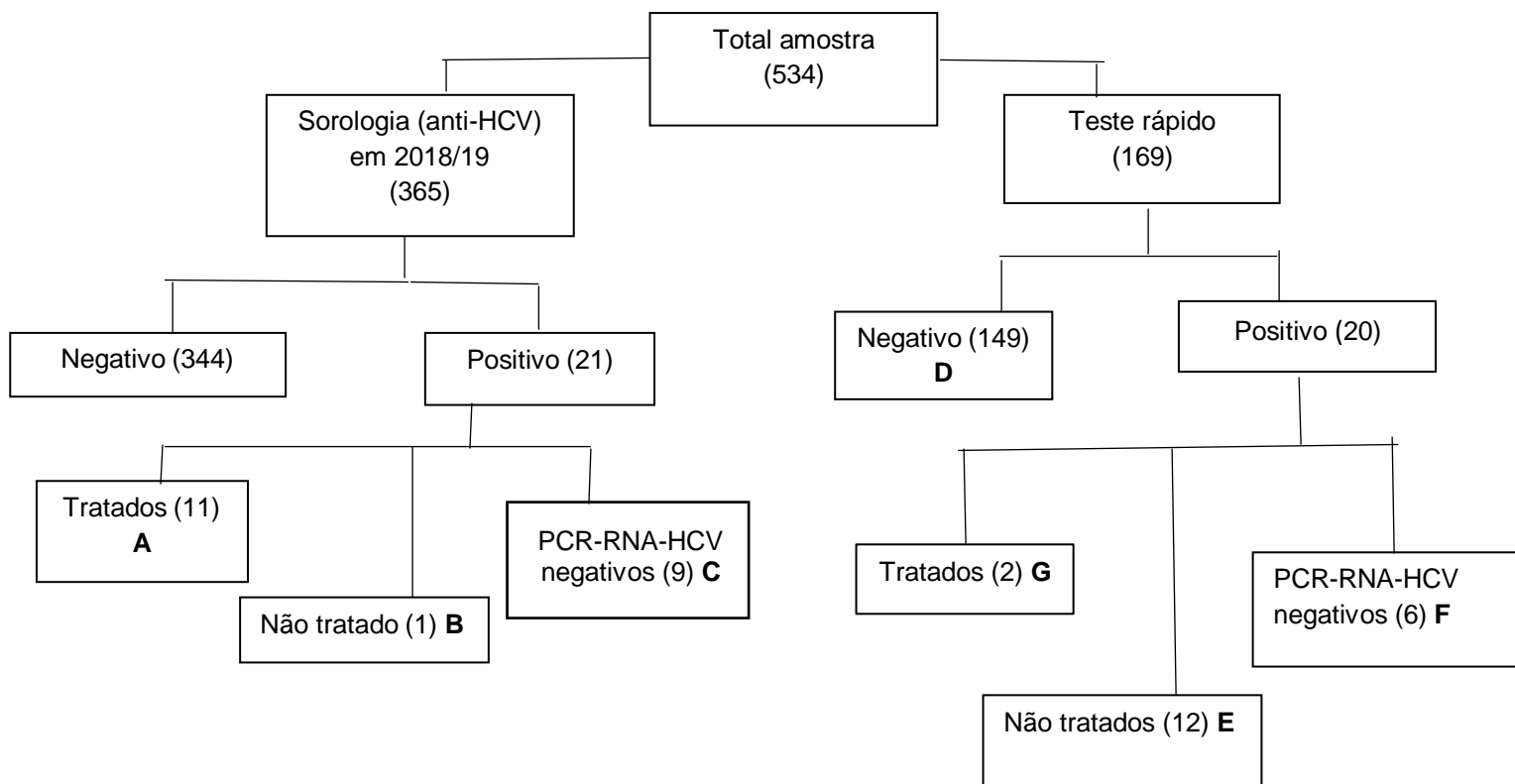
Para o teste rápido foram incluídos 169 pacientes: destes 20 foram anti-HCV positivos e 149 testes rápido negativos.

Dos 41 (7,67%) pacientes com anti-HCV positivos (sorologia e teste rápido), 13 trataram apresentando RVS (Resposta Viroológica Sustentada), 13 possuem PCR-RNA-HCV positivos e 15 apresentaram PCR-RNA-HCV negativos sem tratamento.

Para os pacientes que mostraram PCR-RNA-HCV negativos e anti-HCV negativos, consideramos sem viremia, sendo 164 (31%) e 26 (4,86%) com viremia.

A figura 2 mostra o fluxograma de seleção.

**Figura 2:** Fluxograma de seleção





A Tabela 1 mostra as características como idade, estado civil e exames de ALT, AST e plaquetas dos pacientes sem viremia e com viremia. Encontramos mais pacientes do sexo feminino que foram infectadas do que não infectadas (88% vs 70%), eram mais jovens (73% vs 86% com mais de 75 anos de idade) e tiveram resultados laboratoriais alterados.

**Tabela 1:** Características de pacientes sem viremia e com viremia

	<b>Negativos (n=164)</b> <b>C+D+F</b>	<b>Positivos (n=26)</b> <b>A+B+E+G</b>
<b>Gênero</b>		
<b>Masculino</b>	49 (30%)	3 (12%)
<b>Feminino</b>	115 (70%)	23 (88%)
<b>Idade</b>		
≤75 anos	23 (14%)	7 (27%)
>75 anos	141 (86%)	19 (73%)
<b>Estado civil</b>		
<b>Solteiro</b>	23 (14%)	1 (4%)
<b>Casado</b>	57 (35%)	9 (34%)
<b>Viúvo</b>	74 (45%)	16 (62%)
<b>Divorciado</b>	10 (6%)	0
<b>Exames</b>		
<b>ALT *</b>		
<b>Normal</b>	153 (93%)	15 (70%)
<b>Alterado</b>	11 (7%)	11 (30%)
<b>AST **</b>		
<b>Normal</b>	156 (95%)	10 (60%)
<b>Alterado</b>	8 (5%)	16 (40%)
<b>Plaquetas ***</b>		
<b>Inferior a 150mil/mm<sup>3</sup></b>	11 (7%)	7 (18%)
<b>Entre 150 a 400mil/mm<sup>3</sup></b>	150 (91%)	17 (78%)
<b>Superior a 400mil/mm<sup>3</sup></b>	3 (2%)	2 (4%)

Valores de referência

\* Homens: inferior a 41 U/L e Mulheres: Inferior a 31 U/L

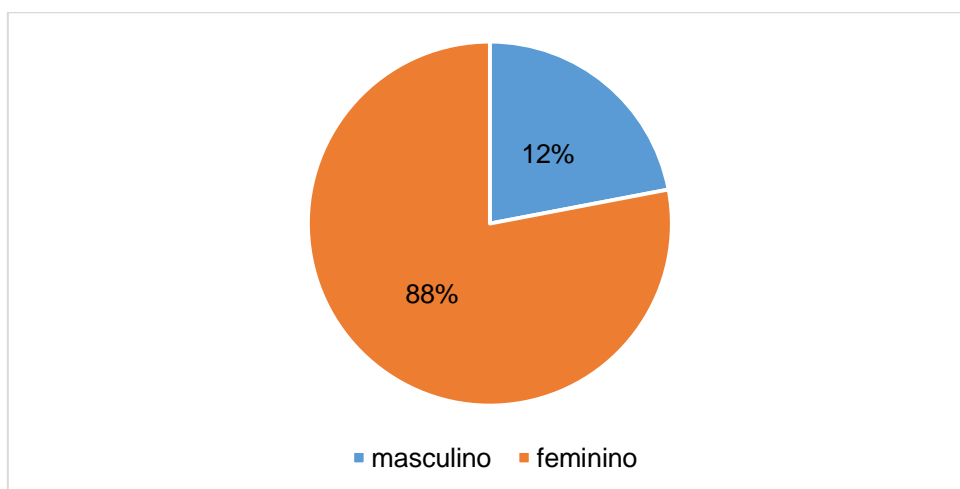
\*\* Homens: inferior a 37 U/L e Mulheres: inferior a 31 U/L

\*\*\* 150 - 400 mil/mm<sup>3</sup>

A tabela 2 mostra características sociodemográficas dos pacientes com viremia, podemos observar que cerca de 54% dos pacientes se infectaram possivelmente através de transfusão de sangue e 42,3% não sabem. O gráfico 1 apresenta a distribuição por gênero, observa-se que nessa faixa etária o número de idosos do gênero feminino é maior (88%).

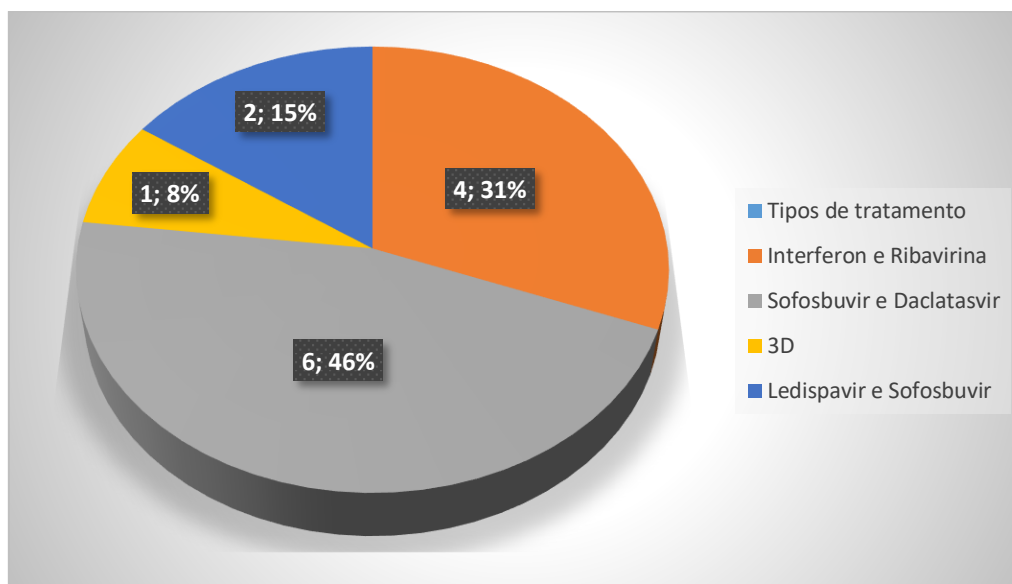
**Tabela 2:** Características sociodemográficas e clínicas de pacientes com PCR-RNA-HCV positivos

<b>Parâmetros</b> n=26	<b>≤ 75 anos</b> n=7(27%)	<b>&gt;75 anos</b> n=19(73%)
<b>Idade (média)</b>	72,1 (70-75)	81 (78-96)
<b>Gênero</b>		
<b>Feminino</b>	6(86%)	17(89%)
<b>Masculino</b>	1(14%)	2(11%)
<b>Estado civil</b>		
<b>Solteiro</b>	0	1 (5%)
<b>Casado</b>	4 (57%)	5 (26%)
<b>Viúvo</b>	3 (43%)	13 (69%)
<b>Divorciado</b>	0	0
<b>Grau de escolaridade</b>		
<b>Analfabeto</b>	2 (29%)	1 (5%)
<b>Ensino fundamental</b>	3 (43%)	17 (90%)
<b>Ensino médio</b>	1 (14%)	1 (5%)
<b>Ensino Superior</b>	1 (14%)	0
<b>Tabagismo</b>		
<b>Nunca</b>	7 (100%)	17 (90%)
<b>Passado</b>	0	2 (10%)
<b>Continua</b>	0	0
<b>Uso de álcool</b>		
<b>Nunca</b>	7 (100%)	17 (90%)
<b>Passado</b>	0	1 (5%)
<b>Continua</b>	0	1 (5%)
<b>Potenciais formas de infecção</b>		
<b>Transfusão</b>	5 (72%)	9 (47%)
<b>Cirurgia</b>	1 (14%)	0
<b>Desconhecido</b>	1 (14%)	10 (53%)

**Gráfico 1:** Distribuição de pacientes portadores de HCV por gênero

Dos 26 pacientes, 13 fizeram tratamento e 13 não trataram. A tabela 3 mostra características relacionadas à doença como grau de fibrose, genótipo e parâmetros laboratoriais. Dos pacientes tratados, 61,5% tinham grau de fibrose 2, 53,8% possuíam genótipo 1b. Dos pacientes não tratados, 46,1% tinham grau de fibrose 1, 38,4% genótipo 1b.

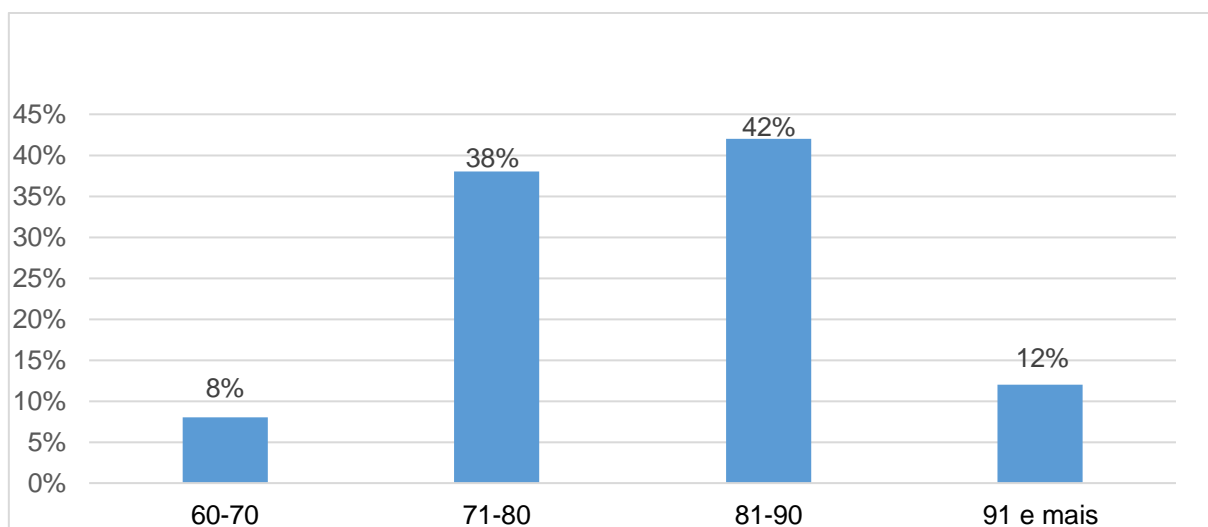
O gráfico 2 mostra a distribuição dos tratamentos utilizados pelos pacientes, 31% utilizaram INF+RBV (Interferon 180mcg + ribavirina 250mg), 46% Sofosbuvir 400mg+Daclatasvir 60mg+Ribavirina 250mg, 8% 3D (Ombitasvir 12,5 mg + Veruprevir 75 mg + Ritonavir 50 mg + Dasabuvir 250 mg), e 15% Ledispavir 90mg+Soforbuvir 400mg.

**Gráfico 2:** Distribuição dos tipos de tratamento**Tabela 3:** Características dos pacientes com PCR-RNA-HCV positivos que trataram e não trataram

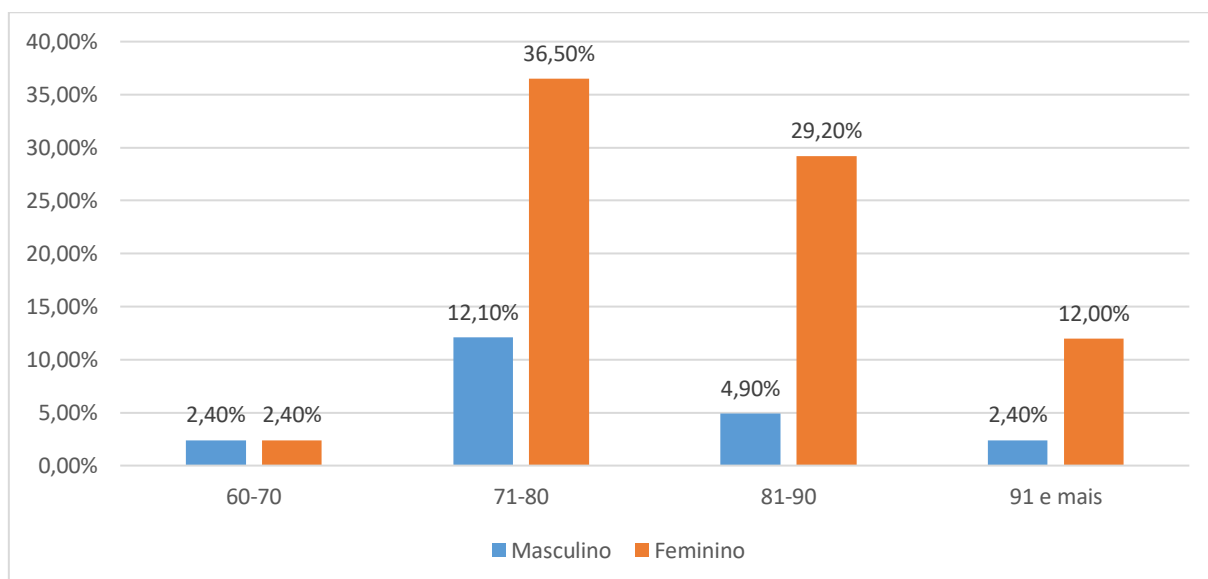
Parâmetros n= 26	Pacientes tratados n= 13 (50%)	Pacientes não tratados n=13 (50%)
Média de idade	78,4	84
Gênero		
Masculino	1 (7,7%)	2 (15,3%)
Feminino	12 (92,3%)	11 (84,6%)
Grau de fibrose		
F0/F1	2 (15,3%)	6 (46,1%)
F2	8 (61,5%)	4 (30,7%)
F3	2 (15,3%)	1 (7,7%)
F3/F4	1 (7,7%)	2 (15,3%)
Genótipo		
1a	5 (38,4%)	4 (30,7%)
1b	7 (53,8%)	5 (38,4%)
2	0	2 (15,3%)
3	1 (7,7%)	2 (15,3%)
ALT		
Normal	11 (85%)	11 (85%)
Alterado	2 (15%)	2 (15%)
AST		
Normal	11 (85%)	8 (62%)
Alterado	2 (15%)	5 (38%)
Plaquetas		
Inferior a 150mil/mm <sup>3</sup>	3 (23%)	1 (8%)
Entre 150 a 400mil/mm <sup>3</sup>	10 (77%)	11 (84%)
Superior a 400mil/mm <sup>3</sup>	0	1 (8%)

O gráfico 3 representa a prevalência dos pacientes por idade, sendo 8% (60-70 anos), 38% (71-80 anos), 42% (81-90 anos), 12% (91 e mais). O gráfico 4 apresenta a distribuição de gênero por idade, a população estudada está na faixa de idade dos 81 a 90 anos. O gráfico 5 mostra a distribuição das comorbidades, destacamos osteoporose, diabetes e doenças cardíacas mais prevalente em pacientes com viremia.

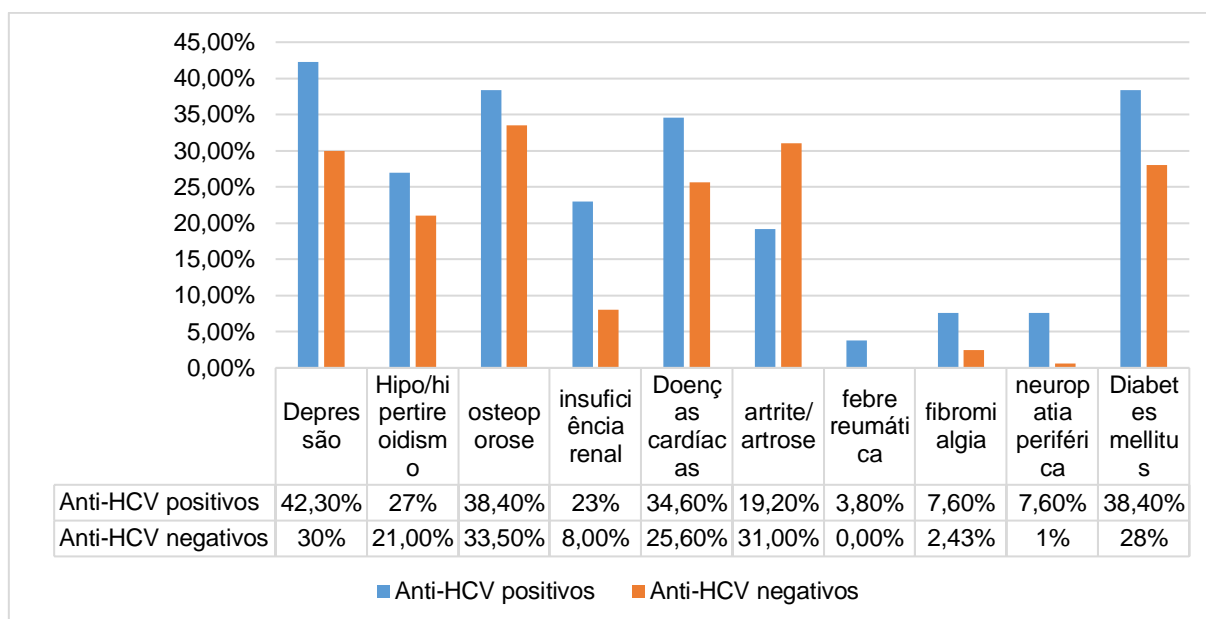
**Gráfico 3:** Prevalência de pacientes portadores de hepatite C por idade



**Gráfico 4:** Distribuição de gênero por idade de pacientes com HCV positivos



**Gráfico 5:** Distribuição das comorbidades entre pacientes com HCV positivos (26) e negativos (164)



Os pacientes que não haviam sido tratados anteriormente em comparação aos tratados eram mais velhos (média de idade de 84 vs 78,4 anos), mais homens (15,3% vs 7,7%) e tinham fibrose mais grave (F3/F4 - 15,3 % vs 7,7%). Os motivos para não tratarem foram devido à baixa expectativa de vida (conforme avaliação médica) ou por decisão do paciente e familiares.

As principais comorbidades entre os pacientes portadores de hepatite C são: depressão, Diabetes mellitus, osteoporose, insuficiência renal e doenças cardíacas.

A tabela 4 mostra a comparação dos pacientes sem viremia e com viremia em relação ao questionário CLDQ, os pacientes sem viremia apresentaram melhor resposta em todos os domínios, principalmente sintomas abdominais e sintomas sistêmicos.

**Tabela 4:** Avaliação do questionário CLDQ, por domínio, para os grupos HCV positivo (n=26) e HCV negativo (n=164)

Domínio	HCV	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
SA	Positivo	4,8	2,07	1,33	5,17	7,00	<0,001
	Negativo	6,4	1,21	1,67	7,00	7,00	
FA	Positivo	4,2	1,34	1,60	4,40	6,00	0.001
	Negativo	5,1	0,96	1,60	5,20	6,80	
SS	Positivo	5,3	1,35	2,20	5,60	7,00	<0.001
	Negativo	6,3	0,76	2,20	6,40	7,00	
AT	Positivo	5,1	0,95	2,00	5,00	6,67	0.011
	Negativo	5,5	1,00	2,67	5,67	7,00	
FE	Positivo	4,35	1,30	2,00	4,31	6,75	0,268
	Negativo	5,5	0,95	2,25	5,75	6,88	
PR	Positivo	5,6	1,48	1,00	6,00	7,00	<0.001
	Negativo	6,8	0,36	5,50	7,00	7,00	

Nota: \*p-valor <0.05, significante estatístico. Abreviações: SA (Sintomas Abdominais), FA (Fadiga), SS (Sintomas Sistêmicos), AT (Atividade), FE (Função Emocional), PR (Preocupação).

Na tabela 5 mostra que pacientes com quantificação negativa, apresentaram os scores de alguns domínios abaixo em relação aos pacientes positivos, como sintomas abdominais e fadiga. Alguns estudos mostram que tratamento com Interferon causa muitos eventos adversos que podem persistir, o que pode ter causado diminuição desses scores (Tabela 5) <sup>(51)</sup>.

**Tabela 5:** Medidas descritivas dos escores do questionário CLDQ, por domínio, para os grupos Quantificação positiva (n=13) e Quantificação negativa (n=28)

Domínio	Quantificação	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
SA	Positiva	6,2	1,48	1,30	6,30	7,00	0,034
	Negativa	4,9	2,46	2,00	7,00	7,00	
FA	Positiva	4,8	1,32	1,60	3,80	5,60	0,039
	Negativa	3,8	1,5	1,60	4,90	6,80	
SS	Positiva	5,5	1,19	2,20	5,40	6,60	0,279
	Negativa	5,0	1,48	2,20	5,80	7,00	
AT	Positiva	5,0	1,02	2,00	5,00	6,00	0,155
	Negativa	4,6	0,99	2,67	5,00	6,67	
FE	Positiva	4,29	1,49	2,50	3,63	6,75	0,311
	Negativa	5,1	1,16	3,25	5,1	6,87	
PR	Positiva	6,2	1,25	5,00	6,30	7,00	0,487
	Negativa	6,3	0,66	3,00	6,75	7,00	

Nota: \*p-valor <0.05, significativo estatístico. Abreviações: SA (Sintomas Abdominais), FA (Fadiga), SS (Sintomas Sistêmicos), AT (Atividade), FE (Função Emocional), PR (Preocupação).



O questionário CLDQ também foi aplicado nos pacientes tratados antes e pós-tratamento. Para os domínios sintomas abdominais (SA) e atividade (AT) observou diminuição no relato dos sintomas após o tratamento (tabela 6).

**Tabela 6:** Medidas descritivas dos escores do questionário CLDQ, por domínio, Antes do tratamento e Depois do tratamento

n=13

Domínio	Tratamento	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
SA	Antes	4,8	1,70	2,00	4,3	7,0	<0,01
	Depois	6,7	0,94	3,70	7,0	7,0	
FA	Antes	4,7	0,99	3,00	5,0	6,0	0,724
	Depois	5,0	1,30	2,80	5,4	6,6	
SS	Antes	5,6	1,20	2,60	5,8	7,0	>0,999
	Depois	5,6	1,11	3,60	5,8	7,0	
AT	Antes	5,6	0,67	4,30	5,7	6,7	0,037
	Depois	5,1	0,88	3,00	5,0	6,6	
FE	Antes	4,6	1,29	2,00	4,6	6,00	0,049
	Depois	4,8	1,18	3,25	5,1	6,6	
PR	Antes	5,0	1,79	1,00	5,3	7,0	0,477
	Depois	5,5	1,61	3,00	6,3	7,0	

Nota: \*p-valor <0.05, significativo estatístico. Abreviações: SA (Sintomas Abdominais), FA (Fadiga), SS (Sintomas Sistêmicos), AT (Atividade), FE (Função Emocional), PR (Preocupação).

Em relação ao questionário SF-36, os pacientes HCV negativos apresentaram score maiores em todos os domínios, exceto capacidade funcional. (Tabela 7)

**Tabela 7:** Medidas descritivas dos escores do questionário SF-36, por domínio, para os grupos HCV positivo (n=26) e HCV negativo (n=164)

Domínio	HCV	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
CF	Positivo	48,70	27,80	5,00	50,00	100,00	0,794
	Negativo	46,00	26,34	46,00	45,00	46,00	
LF	Positivo	60,60	45,37	0,00	87,50	100,00	0,015
	Negativo	78,80	38,23	78,80	100,00	78,80	
Dor	Positivo	54,90	28,80	10,00	46,50	100,00	0,002
	Negativo	74,20	27,65	74,20	79,00	74,20	
EG	Positivo	49,50	20,75	15,00	52,00	92,00	0,001
	Negativo	63,50	15,07	63,50	67,00	63,50	
VT	Positivo	43,80	19,76	10,00	45,00	90,00	<0,001
	Negativo	69,60	18,38	69,60	75,00	69,60	
AS	Positivo	61,10	33,42	0,00	75,00	100,00	0,002
	Negativo	79,00	29,04	79,00	100,00	79,00	
LE	Positivo	71,80	42,89	0,00	100,00	100,00	0,029
	Negativo	86,60	32,13	86,60	100,00	86,60	
SM	Positivo	58,90	22,70	16,00	58,00	92,00	0,001
	Negativo	75,00	16,42	75,00	80,00	75,00	

Nota: p-valor >0.05, sem significado estatístico. Abreviações: CF (Capacidade Funcional), LF (Limitações por aspectos físicos), Dor (Dor), EG (Estado Geral de saúde), VT (Vitalidade), AS (Aspectos Sociais), LE (Limitações aspectos emocionais), SM (Saúde Mental)

Pacientes com quantificação negativa apresentaram score maiores comparando com pacientes com quantificação positiva. Destacamos os domínios capacidade funcional, limitações físicas, dor, aspectos sociais e saúde mental. (Tabela 8)

**Tabela 8:** Medidas descritivas dos escores do questionário SF-36, por domínio, para os grupos Quantificação positiva (13) e Quantificação negativa (28)

Domínio	HCV	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
CF	Positivo	30,80	18,58	5,00	25,00	60,00	0,03
	Negativo	50,50	27,13	50,5	45,00	50,5	
LF	Positivo	36,50	48,54	0,00	0,00	100,00	0,013
	Negativo	74,10	38,78	74,1	100,00	74,1	
Dor	Positivo	44,80	27,16	10,00	41,00	100,00	0,03
	Negativo	65,70	29,25	65,7	61,50	65,7	
EG	Positivo	41,50	14,88	15,00	40,00	62,00	0,015
	Negativo	58,60	20,42	58,6	57,00	58,6	
VT	Positivo	37,70	16,02	10,00	45,00	60,00	0,01
	Negativo	59,30	24,67	59,3	60,00	59,3	
AS	Positivo	47,10	33,91	0,00	37,50	100,00	0,019
	Negativo	71,40	29,63	71,4	87,50	71,4	
LE	Positivo	61,50	50,64	0,00	100,00	100,00	0,307
	Negativo	79,80	38,85	79,8	100,00	79,8	
SM	Positivo	56,90	23,50	20,00	56,00	92,00	0,042
	Negativo	72,00	20,19	72,00	70,00	72,00	

Nota: p-valor >0.05, sem significado estatístico. Abreviações: CF (Capacidade Funcional), LF (Limitações por aspectos físicos), Dor (Dor), EG (Estado Geral de saúde), VT (Vitalidade), AS (Aspectos Sociais), LE (Limitações aspectos emocionais), SM (Saúde Mental)

Comparando antes e depois do tratamento, alguns scores apresentaram leve queda, como capacidade funcional, aspecto social, limitações emocionais. Enquanto outros tiveram aumento como, dor, estado geral, vitalidade e saúde mental. (Tabela 9).

**Tabela 9:** Medidas descritivas dos escores do questionário SF-36, por domínio, Antes do tratamento e Depois do tratamento.

n=13

Domínio	HCV	Média	Desvio padrão	Mínimo	Mediana	Máximo	Valor-p
CF	Antes	66,54	23,93	25,00	70,00	100,00	0,138
	Depois	56,15	24,85	25,00	50,00	100,00	
LF	Antes	84,62	26,10	25,00	100,00	100,00	0,892
	Depois	86,54	33,25	0,00	100,00	100,00	
Dor	Antes	64,92	27,79	22,00	62,00	100,00	0,646
	Depois	71,92	26,91	22,00	62,00	100,00	
EG	Antes	57,46	23,18	22,00	57,00	92,00	>0,999
	Depois	59,77	21,39	22,00	65,00	87,00	
VT	Antes	50,00	21,79	20,00	50,00	90,00	0,182
	Depois	57,69	21,76	20,00	70,00	90,00	
AS	Antes	75,00	27,48	25,00	75,00	100,00	0,931
	Depois	74,04	32,06	12,50	87,50	100,00	
LE	Antes	82,05	32,25	0,00	100,00	100,00	0,584
	Depois	76,92	43,85	0,00	100,00	100,00	
SM	Antes	60,92	22,64	16,00	64,00	88,00	0,312
	Depois	66,15	17,71	28,00	64,00	92,00	

Nota: p-valor >0.05, sem significado estatístico. Abreviações: CF (Capacidade Funcional), LF (Limitações por aspectos físicos), Dor (Dor), EG (Estado Geral de saúde), VT (Vitalidade), AS (Aspectos Sociais), LE (Limitações aspectos emocionais), SM (Saúde Mental)

Os dados relativos à qualidade de vida do SF-36 e CLDQ são apresentados nas tabelas 4 a 9. Os pacientes positivos para HCV apresentaram qualidade de vida (QV) inferior em vários subconjuntos dos questionários de estrutura, enquanto comparando a qualidade de vida antes e após o tratamento, "atividade" e "sintomas abdominais" melhoraram com o tratamento.

## 6. Discussão

Este estudo foi realizado para identificar casos positivos de HCV em idosos atendidos no Hospital das Clínicas e avaliar a qualidade de vida, foi um estudo observacional prospectivo e retrospectivo. Do total de 534 pacientes, 365 tinham realizado sorologia anteriormente e 169 fizeram teste rápido. Incluímos no estudo 149 pacientes que apresentaram teste rápido negativo e 41 pacientes com anti-HCV positivos. Dos 41 pacientes, 26 possuíam infecção ativa e 13 trataram obtendo resposta virológica sustentada. Para avaliar qualidade de vida utilizamos os questionários CLDQ e SF-36, o primeiro é utilizado em pacientes portadores de doença do fígado e o segundo é mais genérico. Nossos dados mostraram que os indivíduos com HCV tiveram desempenho de qualidade de vida inferior em comparação com indivíduos negativos, e a comparação dos dados antes e depois do tratamento mostrou melhora nos sintomas sistêmicos e abdominais.

No nosso estudo encontramos 41/534 (7,67%) pacientes com anti-HCV positivos e 26/534 (4,86%) PCR-RNA-HCV positivos (idade 60 anos ou mais). O estudo NHANES III realizado entre 1988 e 1994, em pacientes com artrite reumatóide, encontrou 1,3% pacientes anti-HCV positivos e 0,7% PCR-RNA-HCV positivos (idade entre 65 e 78 anos)<sup>61,62</sup>. O estudo de Vespasiani-Gentilucci et al, comparou a prevalência da infecção pelo HCV em vários países, observou o aumento em pessoas nessa faixa etária em comparação com a prevalência global de 24,3%.<sup>63</sup> Cerca de 70% das pessoas infectadas são nascidas entre 1945 e 1965, prevalência estimada em 3,5% de acordo com os dados da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição dos EUA.<sup>26</sup>

Estudos observacionais anteriores mostraram dados semelhantes ao apresentado. Um estudo transversal tailandês realizado em pacientes não idosos encontrou resultados semelhantes, pacientes HCV positivos apresentaram escores dos questionários de qualidade de vida mais baixos em comparação com controles e uma melhora na qualidade de vida após o tratamento<sup>48</sup>. Um estudo brasileiro transversal de dois centros comparou pacientes recebendo tratamento versus pacientes não tratados. Os pacientes tratados tiveram pontuações mais altas em vários domínios do SF-36 e do CLDQ, embora todos os pacientes tratados estivessem recebendo esquemas

baseados em interferon<sup>49</sup>. Os antivirais baseados em interferon eram famosos por seus efeitos colaterais, incluindo sintomas semelhantes aos da gripe<sup>49,50</sup>. Apesar disso, a melhora da qualidade de vida (QV) estava associada ao tratamento já naquela época, em relação aos sintomas físicos, sociais e relacionados à saúde<sup>51</sup>.

Em nosso estudo, 31% dos pacientes tratados usaram interferon e ribavirina, o que pode diferenciar quando comparamos a qualidade de vida entre pacientes portadores de HCV e o grupo controle. Visto que esse tratamento causava muitos efeitos colaterais que impactavam na qualidade de vida ao longo do tempo<sup>51</sup>.

O HCV tem sido associado à mortalidade e diminuição da sobrevida, e a justificativa para a implementação de amplas estratégias de tratamento baseia-se na diminuição da transmissão e mortalidade. No entanto, o HCV deve estar associado a diversas manifestações extra-hepáticas que se relacionam com morbidade e diminuição da QV, principalmente em idosos<sup>29</sup>. Em um estudo transversal brasileiro, baixa densidade mineral óssea, pré-sarcopenia e sarcopenia foram comuns nesses pacientes<sup>18</sup>. Os sintomas relacionados ao HCV, como depressão, ansiedade e comprometimento neurocognitivo, melhoraram após resposta virológica sustentada em 12 semanas com antivirais de ação direta<sup>52</sup>. Mesmo que não tivéssemos diretrizes universais de triagem e tratamento para HCV<sup>49</sup>, as evidências acima mencionadas mostram que o tratamento pode ser benéfico mesmo para as pessoas com multicomorbidades ou com baixa expectativa de vida<sup>53</sup>.

Até onde sabemos, este é o primeiro trabalho de pesquisa a avaliar a qualidade de vida entre pacientes idosos brasileiros com HCV em comparação com controles, e o terceiro trabalho a avaliar a qualidade de vida entre pacientes brasileiros com HCV<sup>49,54,55</sup>. Vários outros artigos avaliaram o tratamento do HCV e a qualidade de vida em outras populações. Há uma clara tendência de melhora da qualidade de vida após o tratamento<sup>55-57</sup>, porém há certa variabilidade nos resultados. Observamos melhora da "atividade" e dos "sintomas abdominais" ao longo do tratamento, enquanto diferentes domínios melhoraram em outras publicações.

Os questionários de autorrelato de qualidade de vida podem estar sujeitos a várias limitações, incluindo viés de memória. Além disso, pacientes com

demência grave ou doenças psiquiátricas podem não ser capazes de respondê-las adequadamente, podendo acabar sendo excluídos dos ensaios clínicos. Isso pode ser especificamente desafiador na população geriátrica. O ceticismo cresceu em relação às ferramentas de questionário de QV, pois elas podem não ser tão precisas quanto se pensava anteriormente<sup>58,59</sup>.

Existem algumas limitações metodológicas em nosso estudo. Temos dados limitados de apenas um único centro quaternário e não conseguimos realizar várias avaliações de pontos de tempo de qualidade de vida. Além disso, muitos pacientes que haviam sido tratados anteriormente para HCV receberam tratamento antiviral muitos anos antes da avaliação de qualidade de vida. Além disso, esta é uma amostra de conveniência e não houve cálculo do tamanho da amostra para um resultado potencializado. Uma coorte prospectiva teria sido muito mais apreciada, porém o desenho do estudo foi adaptado para recursos humanos e financeiros.

Mais estudos são necessários para confirmar esses resultados devido às limitações metodológicas. No entanto, este trabalho é uma evidência baseada na qualidade de vida, e não na sobrevida geral, e pode justificar o tratamento até mesmo de pacientes frágeis para melhorar a qualidade de vida.

## 7. Conclusão

Com base nos resultados do presente estudo, podemos concluir que:

- a) Após busca ativa no HCFMUSP, observamos que 41/534 (7,67%) dos pacientes eram anti-HCV positivos e 26/534 (4,86%) apresentavam positividade para o HCV RNA por PCR. Destes, 32% não trataram por decisão médica ou familiar e 36,5% apresentaram cura espontânea.
- b) Apesar do número pequeno amostral, podemos concluir que idosos positivos para HCV apresentaram QV inferior em comparação aos negativos
- c) O tratamento para HCV foi associado à melhora em domínios específicos da QV, como sintomas sistêmicos e sintomas abdominais.



## 8. Anexos

### Anexo A: Questionário SF-36

#### Questionário de Qualidade de Vida -SF-36

Nome: \_\_\_\_\_  
 RGHC: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1- Em geral você diria que sua saúde é:

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

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

Muito melhor	Um pouco melhor	Quase a mesma	Um pouco pior	Muito pior
1	2	3	4	5

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

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

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

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2

c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex necessitou de um esforço extra).	1	2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6

d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

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

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

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

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

## Anexo B: Questionário CLDQ

### Questionário de Doença Hepática Crônica – CLDQ

Nome: \_\_\_\_\_

RGHC: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

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 <b>todas as questões</b> , selecionando apenas <b>uma</b> alternativa para cada questão:	Todo tempo (1)	A maior parte do tempo (2)	Uma parte do tempo (3)	Alguma parte do tempo (4)	Uma pequena parte do tempo (5)	Quase nada (6)	Nunca (7)
1. Por quanto tempo você foi afetado por uma sensação de empachamento abdominal (estufamento abdominal)?							
2. Por quanto tempo você se sentiu cansado ou com fadiga?							
3. Por quanto tempo você sentiu dores no corpo?							
4. Por quanto tempo sentiu sonolência durante o dia?							
5. Por quanto tempo sentiu dores abdominais?							
6. Por quanto tempo ficou ofegante?							
7. Por quanto tempo não conseguiu comer o quanto gostaria?							
8. Por quanto tempo sentiu incomodado nas suas atividades por ter a força diminuída?							
9. Com que frequência teve dificuldades para levantar ou carregar objetos pesados?							
10. Com que frequência se sentiu ansioso?							
11. Com que frequência sentiu uma diminuição de sua energia?							
12. Por quanto tempo se sentiu infeliz?							
13. Com que frequência se sentiu sonolento?							
14. Por quanto tempo se sentiu incomodado pelas limitações de sua dieta?							
15. Com que frequência se sentiu irritado?							
16. Por quanto tempo teve dificuldades para dormir à noite?							
17. Por quanto tempo foi incomodado por um desconforto abdominal?							
18. Por quanto tempo ficou preocupado com o impacto que a sua doença hepática tem sobre sua família?							
19. Por quanto tempo teve mudanças de humor?							

	Todo tempo (1)	A maior parte do tempo (2)	Uma parte do tempo (3)	Alguma parte do tempo (4)	Uma pequena parte do tempo (5)	Quase nada (6)	Nunca (7)
20. Por quanto tempo foi incapaz de adormecer à noite?							
21. Com que frequência teve câibras musculares?							
22. Por quanto tempo se preocupou com o fato de que seus sintomas possam se tornar problemas mais graves?							
23. Por quanto tempo teve boca seca?							
24. Por quanto tempo se sentiu deprimido?							
25. Por quanto tempo se preocupou com a possibilidade de sua doença se agravar?							
26. Por quanto tempo teve problemas de concentração?							
27. Por quanto tempo teve problemas com coceira?							
28. Por quanto tempo se preocupou com a possibilidade de nunca vir a melhorar?							
29. Por quanto tempo se preocupou com a disponibilidade de um fígado para transplante, caso venha a precisar de um?							

## Anexo C: Termo de Consentimento

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

#### DADOS DA PESQUISA

1) **TÍTULO DA PESQUISA:** Detecção de infecção crônica por hepatite C em pacientes geriátricos atendidos no ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas FMUSP

2) **PESQUISADOR PRINCIPAL:** Profa. Dra. Suzane Kioko Ono / Enf. Christiane Satie Kobayashi Omosako

**CARGO/FUNÇÃO:** Professora associada da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia ICHC FMUSP / Enfermeira

**INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL:** CRM/SP: 68066 / COREN/SP: 347.411

3) **DEPARTAMENTO/INSTITUTO:** Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia ICHC FMUSP

Convidamos o(a) Sr(a) para participar voluntariamente da pesquisa intitulada **“Detecção de infecção crônica por hepatite C em pacientes geriátricos atendidos no ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas FMUSP”**. A infecção por Hepatite C é considerada um grande problema de saúde pública, sendo estimado que, entre 130 e 170 milhões de pessoas estão contaminadas pelo vírus e que, cerca de 350 mil pessoas no mundo irão morrer por causa das complicações relacionadas à infecção da hepatite C. A população mais afetada são de idosos, porque foram expostos antes de 1989 quando foi descoberto o vírus, ao fazer uma transfusão ou em procedimento cirúrgico.

A pessoa poderá conviver com a hepatite C por muitos anos sem saber que ela existe e a não identificação pode acarretar problemas ao fígado e a outros órgãos como, por exemplo, pele, rins e coração. Causar problemas neurológicos, como ansiedade, depressão, o que chamamos de manifestações extra-hepáticas. O diagnóstico pode acontecer por acaso, quando doam sangue, em avaliação clínica de rotina ou durante investigação de outras doenças. O teste rápido é um facilitador para detecção de hepatite C, por precisar de apenas uma gota de sangue e o resultado é liberado em 20 minutos. Pode ser feito em qualquer lugar, desde que tenha boa higiene e o profissional seja qualificado, por isso é muito utilizado em campanhas para que mais pessoas tenham acesso e conheçam sobre a doença.

Se o(a) senhor(a) concordar em participar do estudo, será brevemente entrevistado(a), em um ambiente tranquilo e privado para o preenchimento do questionário contendo dados pessoais e de saúde. Será explicado sobre a Hepatite C, como forma de contágio, prevenção e tratamento. Também será entregue um material informativo para que possa mostrar aos familiares e conhecidos. Além disso, será realizado um teste rápido para identificação da hepatite C. O teste consta de um furinho no dedo e colocar uma gota de sangue no aparelho para verificar se o resultado é positivo ou negativo para o vírus. O resultado sairá em 20 minutos e será entregue para você. Se o resultado for positivo, será encaminhado para o Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas FMUSP para investigação, acompanhamento e, se necessário, será disponibilizado o tratamento conforme o Protocolo disponível pelo Ministério da Saúde.

Os possíveis desconfortos serão em responder o questionário enquanto aguarda a sua consulta médica de rotina e realizar uma coleta de sangue a partir do furo no dedo.

O benefício relacionado à sua participação é a identificação da doença que muitas vezes não tem sinais e sintomas, e melhorar a qualidade de vida. Em caso de resultado positivo, será atendido no Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia ICHC do

**HCFMUSP.**

É garantida a liberdade de retirada de seu consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo, penalização ou discriminação à continuidade de seu atendimento na Instituição HCFMUSP. Além disso, o(a) senhor(a) tem direito à privacidade, no qual as informações coletadas serão de total sigilo e serão analisadas em conjunto com outros participantes, não havendo algum identificador, como por exemplo, nome, endereço, entre outros. Seu nome não será revelado em quaisquer relatórios ou publicações resultantes deste estudo, sem o seu expresso consentimento. Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Não se prevê indenizações nos custos do projeto.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A investigadora principal é a Profa. Dra. Suzane Kioko Ono que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 9º andar, no telefone (11) 2661-7830/ (11) 2661-8237. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: (11) 2661-7585 / 2661-1548 / 2661-1549 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo “Detecção de manifestações extra-hepáticas relacionadas à infecção crônica por hepatite C no ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas FMUSP”. Discuti as informações acima com o(a) pesquisador(a) delegado(a) \_\_\_\_\_ sobre minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, procedimentos, potenciais desconfortos, riscos, garantias e que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Concordo em participar voluntariamente deste estudo e assino e rubrico todas as páginas deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, recebo uma via totalmente assinada e rubricada pelo pesquisador e a segunda via totalmente preenchida, assinada e rubricada entre ambas as partes será arquivada na Instituição em poder do estudo.

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal Data

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Testemunha Data

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_

Assinatura do responsável pelo estudo

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Data

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

NOME: \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº \_\_\_\_\_

SEXO: ( ) M ( ) F

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

Nº \_\_\_\_\_

APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_ DDD (\_\_\_\_)

**RESPONSÁVEL**

LEGAL: \_\_\_\_\_

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº \_\_\_\_\_

SEXO: ( ) M ( ) F

DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ Nº \_\_\_\_\_

APTO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_ DDD (\_\_\_\_)



## Anexo D: Questionário sociodemográfico

Deteccção de infecção crónica por hepatite C em pacientes geriátricos atendidos no ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas FMUSP

Nome	_____				
RGHC	_____				
Data de Nascimento	__/__/__				
Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino	<input type="checkbox"/> Feminino			
Raça	<input type="checkbox"/> Branco	<input type="checkbox"/> Preto	<input type="checkbox"/> Pardo	<input type="checkbox"/> Amarelo	<input type="checkbox"/> Indígena
Estado civil	<input type="checkbox"/> Solteiro	<input type="checkbox"/> Amigado	<input type="checkbox"/> Casado	<input type="checkbox"/> Viúvo	<input type="checkbox"/> Divorciado
Endereço	_____				
Nº	_____ Bairro				_____ CEP
Complemento	_____				
	_____ Município/UF				
	_____ Tel Fixo				
	_____ Religião				
Celular	_____ Outro				_____
contato	_____ Nacionalidade				_____
	_____ Naturalidade				
Escolaridade	<input type="checkbox"/> Não alfabetizado	<input type="checkbox"/> Fundamental	<input type="checkbox"/> Médio	<input type="checkbox"/> Superior	
	<input type="checkbox"/> Pós-Graduação	<input type="checkbox"/> Não informado			
Série:	_____		Escolaridade (em anos)		
Possui filhos?	0 – Não		1 – Sim		
Número de filhos (ano de nascimento)	_____				
Tipo de Parto (Normal ou cesárea)?	_____				
Profissão	_____				
Possui contato com sangue em seu local de trabalho?	0 – Não		1 – Sim		

### HÁBITOS DE VIDA/FORMAS DE CONTATO

Ingere bebida alcoólica?	0 – Nunca bebeu	1 – Só no passado	2 – Ainda bebe
Qual tipo?	<input type="checkbox"/> Cerveja	<input type="checkbox"/> Vinho	<input type="checkbox"/> Destilados

Período:	Início _____ anos	Fim: _____ anos	
Fuma ou fumou?	0 – Não	1 – Ex fumante	2 – Fumante
Por quanto tempo? _____ anos	Qtde _____	Unid/dia _____	
Fez alguma tatuagem ou piercing?	0 – Não	1 – Sim	
Em que ano?	_____		
<hr/>			
	Já realizou acupuntura?	0 –	
Não	1 – Sim		
Em que ano?	_____		
<hr/>			
Realizou transplante?	0 – Não	1 – Sim	
Em que ano?	_____		
<hr/>			
	Realizou alguma cirurgia?	0 –	
Não	1 – Sim		
Em que ano?	_____		
<hr/>			
	Realizou procedimento dentário?	0 –	
Não	1 – Sim		
Em que ano? _____			
Já doou sangue?	0 – Não	1 – Sim	
Em que ano? _____			
Transfusão de sangue?	0 – Não	1 – Não sabe	2 – Sim
Em que ano? _____			
Alguém na família possui HCV?	0 – Não	1 – Não sabe	2 – Sim
Quem? _____			
Faz uso de preservativo?	0 – Não	1 – De vez em quando	2 – Sim
Possui vida sexual ativa?	0 – Não	1 – Sim	
Quanto(s) parceiro(s)? _____			
Faz ou fez uso de drogas abusivas?	0 – Não	1 – Sim	
Qual? _____			
Quanto tempo? _____			
 <b>INVESTIGAÇÃO HCV</b>			
Já fez teste sorológico para hepatite C?	0 – Não	1 – Sim	
Se sim, quando e qual resultado _____			
Já fez teste quantitativo para hepatite C?	0 – Não	1 – NA	2 – Sim
Se sim, quando e qual resultado _____			
Realizou tratamento?	0 – Não	1 – NA	2 – Sim

Se sim, qual e quando? \_\_\_\_\_

---

---

### SINAIS E SINTOMAS CLÍNICOS

---

---

---

---

---

—

---

---

### COMORBIDADES (Qual e data de início)

Diabetes                    0 - Não    1 - Sim

Hipertensão              0 – Não    1 – Sim

Dislipidemia (colesterol ou triglicérides alto)

0 – Não                    1 –

Sim Hipertireoidismo    0 – Não    1 -

Sim

Hipotireoidismo            0 – Não    1 - Sim





## 9. Referências

1. Kemp, L.; Clare, K. E.; Brennan, P. N.; Dillon, J. F. New horizons in hepatitis B and C in the older adult. *Age and Ageing*, 48, n. 1, p. 32-37, Jan 2019.
2. Choo, Q. L.; Kuo, G.; Weiner, A. J.; Overby, L. R. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244, n. 4902, p. 359-362, Apr 21, 1989.
3. Raj, V. S.; Hundie, G. B.; Schürch, A. C.; Smits, S. L. *et al.* Identification of HCV Resistant Variants against Direct Acting Antivirals in Plasma and Liver of Treatment Naïve Patients. *Sci Rep*, 7, n. 1, p. 4688, Jul 2017.
4. BRASIL, M. S. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite c e coinfeções 2019.
5. BRASIL, M. S. O Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais. Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2018.
6. Ansaldi, F.; Orsi, A.; Sticchi, L.; Bruzzone, B. *et al.* Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol*, 2014.
7. WHO. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection. 2016.
8. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatology* 2016.
9. Midgard, H.; Weir, A.; Palmateer, N.; Lo Re, V. *et al.* HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. *J Hepatol*, 65, n. 1 Suppl, p. S33-S45, Oct 2016.
10. Kim, S.; Han, K. H.; Ahn, S. H. Hepatitis C Virus and Antiviral Drug Resistance. *Gut Liver*, 10, n. 6, p. 890-895, Nov 2016.
11. Silva, A. L. D.; Vitorino, R. R.; Esperidião-Antonio, V.; Santos, E. T. *et*

*al.* Hepatites Virais: B, C e D: atualização. Rev Bras Clin Med. São Paulo: 206-218 p. 2012.

12. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A, Sansonno D, Dammacco F. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. World J Gastroenterol. 2015

13. Viso Atr; Dm, V. Imunopatogenia da Hepatite C: Manole, editor: Araujo, Evaldo Stanislau Affonso de Barone, Antonio Alci: 52-68 p. 2010.

14. Strauss, E. Hepatite C: história natural: fatores de progressão - avaliação prognóstica da HCV crônica / Hepatitis C: natural history: co-fatores - chronic HCV prognosis. Tratado de Hepatites Virais. 2.ed ed. São Paulo: Atheneu; 2007: Focaccia R 217-232 p. 2007.

15. Khattab, M. A.; Eslam, M.; Alavian, S. M. Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. Hepat Mon, 10, n. 4, p. 258-269, 2010.

16. Bukh, J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. J Hepatol, 65, n. 1 Suppl, p. S2-S21, Oct 2016.

17. Lynch, S. M.; Wu, G. Y. Hepatitis C Virus: A Review of Treatment Guidelines, Cost-effectiveness, and Access to Therapy. J Clin Transl Hepatol, 4, n. 4, p. 310-319, Dec 2016.

18. Bering, T.; Diniz, K. G. D.; Coelho, M. P. P.; Vieira, D. A. *et al.* Association between pre-sarcopenia, sarcopenia, and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 9, n. 2, p. 255-268, 04 2018.

19. Desbois, A. C.; Cacoub, P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. World J Gastroenterol, 23, n. 9, p. 1697-1711, Mar 07, 2017.

20. Cacoub, P.; Desbois, A. C.; Isnard-Bagnis, C.; Rocatello, D. *et al.* Hepatitis C

virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *J Hepatol*, 65, n. 1 Suppl, p. S82-S94, Oct 2016a.

21. Cacoub, P.; Comarmond, C.; Domont, F.; Savey, L. *et al.* Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 2016b.

22. Flanigan, C. A.; Leung, S. J.; Rowe, K. A.; Levey, W. K. *et al.* Evaluation of the Impact of Mandating Health Care Providers to Offer Hepatitis C Virus Screening to All Persons Born During 1945-1965 – New York, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 66, n. 38, p. 1023-1026, Sep 29, 2017.

23. Castrejón, M.; Chew, K. W.; Javanbakht, M.; Humphries, R. *et al.* Implementation of a Large System-Wide Hepatitis C Virus Screening and Linkage to Care Program for Baby Boomers. *Open Forum Infect Dis*, 4, n. 3, p. ofx109, 2017.

24. Carlucci, J. G.; Farooq, S. A.; Sizemore, L.; Rickles, M. *et al.* Low hepatitis C antibody screening rates among an insured population of Tennessean Baby Boomers. *PLoS One*, 12, n. 11, p. e0188624, 2017.

25. Alvarez, K. J.; Smaldone, A.; Larson, E. L. Burden of Hepatitis C Virus Infection Among Older Adults in Long-Term Care Settings: a Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Curr Infect Dis Rep*, 18, n. 4, p. 13, Mar 2016.

26. Rheem J, Sundaram V, Saab S. Antiviral Therapy in Elderly Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015 May;11(5):294-346. PMID: 27482173; PMCID: PMC4962680.

27. Carvalho-Louro, D. M.; Soares, E. B.; Trevizoli, J. E.; Marra, T. M. G. *et al.* Hepatitis C screening, diagnosis, and cascade of care among people aged > 40 years in Brasilia, Brazil. *BMC Infect Dis*, 20, n. 1, p. 114, Feb 10, 2020.

28. Zignego, A. L.; Ramos-Casals, M.; Ferri, C.; Saadoun, D. *et al.* International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statements. *Autoimmun Rev*, 16, n. 5, p. 523-541, May 2017.



29. Reid, M.; Price, J. C.; Tien, P. C. Hepatitis C Virus Infection in the Older Patient. *Infect Dis Clin North Am*, 31, n. 4, p. 827-838, 12 2017.
30. Oliveira, Í.; Silva, R. D. S. U. Rheumatological Manifestations Associated with Viral Hepatitis B or C. *Rev Soc Bras Med Trop*, 52, p. e20180407, 2019.
31. Iriana, S.; Curry, M. P.; Afdhal, N. H. Neurologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Liver Dis*, 21, n. 3, p. 535-542, Aug 2017.
32. Adinolfi, L. E.; Nevola, R.; Lus, G.; Restivo, L. *et al.* Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol*, 21, n. 8, p. 2269-2280, Feb 2015.
33. Mapoure, N. Y.; Budzi, M. N.; Eloumou, S. A. F. B.; Malongue, A. *et al.* Neurological manifestations in chronic hepatitis C patients receiving care in a reference hospital in sub-Saharan Africa: A cross-sectional study. *PLoS One*, 13, n. 3, p. e0192406, 2018.
34. Golabi, P.; Sayiner, M.; Bush, H.; Gerber, L. H. *et al.* Patient-Reported Outcomes and Fatigue in Patients with Chronic Hepatitis C Infection. *Clin Liver Dis*, 21, n. 3, p. 565-578, Aug 2017.
35. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Forns X, Hernández-Rodríguez J. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):575-583.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27725289.
36. Gagnani, L.; Fognani, E.; Piluso, A.; Boldrini, B. *et al.* Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*, 61, n. 4, p. 1145-1153, Apr 2015
37. Saadoun, D.; Thibault, V.; Si Ahmed, S. N.; Alric, L. *et al.* Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis*, 75, n. 10, p. 1777-1782, Oct 2016.

38. Kuo, Y. H.; Tsai, M. C.; Kee, K. M.; Chang, K. C. *et al.* Associated Factors for Metabolic Syndrome in the Older Adults with Chronic Virus Hepatitis in the Community. *PLoS One*, 11, n. 5, p. e0155544, 2016.
39. Cacoub, P. Hepatitis C Virus Infection, a New Modifiable Cardiovascular Risk Factor. *Gastroenterology*, 156, n. 4, p. 862-864, Mar 2019.
40. Degasperis, E.; Aghemo, A.; Colombo, M. Treatment of Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus. *Clin Liver Dis*, 21, n. 3, p. 631-643, 08 2017.
41. Juanbeltz, R.; Martínez-Baz, I.; San Miguel, R.; Goñi-Esarte, S. *et al.* Impact of successful treatment with direct-acting antiviral agents on health-related quality of life in chronic hepatitis C patients. *PLoS One*, 13, n. 10, p. e0205277, 2018.
42. Morio, R.; Imamura, M.; Kawakami, Y.; Morio, K. *et al.* Safety and efficacy of dual therapy with daclatasvir and asunaprevir for older patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*, 52, n. 4, p. 504-511, Apr 2017.
43. BRASIL, M. S. Manual de treinamento para teste rápido hepatites B (HBsAg) e C (anti-HCV). Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais 2011.
44. Pimenta, F. A.; Simil, F. F.; Tôrres, H. O.; Amaral, C. F. *et al.* [Retiree quality of life assessment with SF-36 questionnaire]. *Rev Assoc Med Bras* (1992), 54, n. 1, p. 55-60, 2008.
45. Ciconelli, R. M.; Ferraz, M. B.; Santos, W.; Meinao, I. *et al.* Brazilian-portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 29 1999.
46. Mucci, S.; Citero, V. E. A.; Gonzalez, A. M.; De Marco, M. A. *et al.* [Cross-cultural adaptation of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) to the Brazilian population]. *Cad Saude Publica*, 26, n. 1, p. 199-205, Jan 2010.
47. Conover, William Jay. *Practical nonparametric statistics*. Vol. 350. John Wiley & Sons, 1999.
48. 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

49. Perlin, C. M. Ferreira, V. L. Borba, H. H. L. Wiens, A. Ivantes, C. A. P. Lenzi, L. Pontarolo, R. Quality of life in Brazilian patients with treated or untreated chronic hepatitis C. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* 59, 2017. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201759081>

50. Siqueira, F. M.; Ferreira, V. L.; Borba, H. H. L.; Pontarolo, R. Quality of life of Brazilian chronic hepatitis C patients treated with interferon-free therapies. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 60, p. e72, Nov 14, 2018.

51. Negro F. Adverse effects of drugs in the treatment of viral hepatitis. *Best Prat Res Clin Gastroenterol* 2010; 24:183-92.

52. Kaur H, Dhiman Rk, Kulkarni Av, Premkumar M, Singh V, Duseja Ak, Grover S, Grover Gs, Roy A, Verma N, De A, Taneja S, Mehtani R, Mishra S. Improvement of chronic HCV infection-related depression, anxiety, and neurocognitive performance in persons achieving SVR-12: A real-world cohort study. *J Viral Hepat.* 2022 May;29(5):395-406.

53. Setoyama H, Tanaka Y, Kanto T. Seamless support from screening to anti-HCV treatment and HCC/ decompensated cirrhosis: Subsidy programs for HCV elimination. *Global Health & Medicine.* 2021; 3(5):335-342.

54. Alves Ga, Baldessar Mz, Pereira Gw, Kuehlkamp Vm, Hilzendeger C, Silva Jd. Quality of life of patients with hepatitis C. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012 Oct;45(5):553-7.

55. Gross G, Roussaki A, Pfister H. Die postoperative Interferon-Hydrogel-Behandlung. Methode zur erfolgreichen Therapie chronisch persistierender Riesenkondylome bei einer immundefekten Patientin mit Morbus Hodgkin [Postoperative interferon hydrogel treatment. A method for the successful therapy of chronic persistent giant condylomas in an immunologically deficient patient with Hodgkin's disease]. *Hautarzt.* 1988 Oct;39(10):684-7. German.

56. Mcphail Sm, Amarasena S, Stuart Ka, Hayward K, Gupta R, Brain D, Hartel G, Rahman T, Clark Pj, Bernardes Cm, Skoien R, Mckillen B, Lee A, Pillay L, Lin

L, Khaing Mm, Horsfall L, Powell Ee, Valery Pc. Assessment of health-related quality of life and health utilities in Australian patients with cirrhosis. *JGH Open*. 2020 Dec 10;5(1):133-142. doi: 10.1002/jgh3.12462. PMID: 33490623; PMCID: PMC7812472.

57. Benade M, Rosen S, Antoniak S, Chasela C, Stopolianska Y, Barnard T, Gandhi Mm, Ivanchuk I, Tretiakov V, Dible J, Minior T, Chew Kw, Van Der Horst C, Tsenilova Z, Sanne I. Impact of direct-acting antiviral treatment of hepatitis C on the quality of life of adults in Ukraine. *BMC Infect Dis*. 2022 Jul 27;22(1):650. doi: 10.1186/s12879-022-07615-9. PMID: 35896987; PMCID: PMC9330669.

58. Bullinger M, Quitmann J. Quality of life as patient-reported outcomes: principles of assessment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2014 Jun;16(2):137-45. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.2/mbullinger. PMID: 25152653; PMCID: PMC4140508.

59. Short, A K; Baram T Z. Early-life adversity and neurological disease: age-old questions and novel answers. *Nature reviews. Neurology*, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0246-5>

60. Puoti C, Bellis L, Guarisco R, Dell' Unto O, Spilabotti L, Costanza OM. HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem. *Eur J Intern Med*. 2010

61. Florence c. Hsu, gordon starkebaum, edward j. Boyko, and jason a. Dominitz. Prevalence of Rheumatoid Arthritis and Hepatitis C in Those Age 60 and Older in a US Population Based Study. *The Journal of Rheumatology* 2003

62. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999

63. Vespasiani-Gentilucci U, Galati G, Gallo P, De Vincentis A, Riva E, Picardi A. Hepatitis C treatment in the elderly: New possibilities and controversies towards interferon-free regimens. *World J Gastroenterol*. 2015.

