



# **Health-Related Quality of Life in Portuguese Patients with Chronic Hepatitis C**

**Andreia Isabel Cruz Rei**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM **MEDICINA**

2016

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto para obtenção do grau de Mestre em Medicina

## **HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PORTUGUESE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C**

**ESTUDANTE:**

Andreia Isabel Cruz Rei

**ORIENTADOR:**

Professora Doutora Isabel Pedroto

Chefe de Serviço de Gastrenterologia

Diretora do Serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, da Universidade do

Porto

PORTO

2016

## **AGRADECIMENTOS**

Cada conquista só acontece porque não estamos sozinhos, mas porque existem pessoas que nos inspiram e nos transmitem a magia de que vamos conseguir concluir o caminho.

Agradeço à Professora Isabel Pedroto, pela sábia orientação e entusiasmo contagiante.

Agradeço à Professora Margarida Lima, pela sábia supervisão e disponibilidade incansável.

Agradeço à Enfermeira Odete Lima e à Dr.<sup>a</sup> Marta Rocha, pelo apoio na consulta de Hepatologia.

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Isabel Fonseca, pelo apoio essencial na análise estatística dos dados.

Agradeço aos doentes da consulta de Hepatologia que participaram no estudo.

O meu obrigado também aos meus pais, por sempre me incentivarem ao sonho da Medicina; à minha irmã Mariana, pela inspiração de sempre querer superar-se; ao Hugo por trazer a felicidade e o equilíbrio ao meu caminho.

## **RESUMO**

**Introdução:** A infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC) constitui um problema de saúde pública relevante e global. A sua abordagem suplanta a saúde física e psicossocial de cada doente e seu tratamento, abrangendo os contextos comunitário e de políticas de saúde. Em Portugal foi reportada uma prevalência da infeção por VHC de 1-1.5%, subestimada por uma taxa de diagnóstico de 30%. O impacto nacional na funcionalidade do doente e na economia da saúde é significativo, estando predominantemente relacionado com as complicações da doença hepática avançada. Admitindo o maior número de infeções nos anos 80 e atendendo à história natural da infeção crónica por VHC, é expectável nos próximos anos um incremento no diagnóstico, complicações associadas e impacto global. A avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVS) tem sido amplamente incorporada na abordagem da doença crónica, nomeadamente na doença hepática crónica. Representa um conceito multidimensional que se refere à avaliação e perceção subjetiva e dinâmica do doente sobre o seu estado de saúde, englobando as dimensões da saúde física, mental e social. Esta avaliação tem demonstrado influenciar a decisão terapêutica e elevar a qualidade da abordagem clínica. A progressão para estadios avançados de disfunção hepatocelular associa-se a morbimortalidade significativa e a diminuição da QdVS. Contudo o impacto negativo na qualidade de vida tem sido demonstrado em todo o espectro de severidade da doença hepática crónica. A avaliação da QdVS compreende o uso de instrumentos genéricos ou específicos. Os questionários de saúde SF-36® e o SF-12® são genéricos e têm sido aplicados universalmente, permitindo estabelecer comparações entre diversas doenças e populações. Os instrumentos específicos, como o *Chronic Liver Disease Questionnaire*: QLDQ®, focam as particularidades da doença hepática, as manifestações extra-hepáticas e captam alterações na evolução da doença. A avaliação combinada da QdVS revelou ser mais útil e fidedigna, promovendo maior envolvimento do doente e adesão terapêutica. Não obstante o papel essencial da QdVs na abordagem da doença hepática crónica, é escasso o conhecimento sobre o seu impacto em doentes portugueses com hepatite C crónica.

**Objetivos:** Caraterização sociodemográfica, clínica e avaliação da QdVS de uma amostra de doentes portugueses, adultos, com hepatite C crónica; estudo de propriedades psicométricas do CLDQ versão portuguesa; comparação com outros estudos usando o CLDQ.

**Material e Métodos:** Entre Abril e Outubro de 2015, foi avaliada a QdVS de doentes adultos com hepatite C crónica seguidos em consulta de Hepatologia no Centro

Hospitalar do Porto (CHP). Os critérios de elegibilidade foram: ter idade igual ou superior a 18 anos; ter o diagnóstico de hepatite C crónica (confirmação laboratorial e serológica, no mínimo); ser seguido na referida consulta. Os critérios de exclusão foram: coinfeção com outra hepatite viral e/ou VIH; coexistência de outras etiologias de doença hepática (nomeadamente alcoólica, autoimune ou genética/ metabólica); episódio recente de descompensação da doença hepática (ascite, hemorragia de varizes, encefalopatia hepática ou peritonite bacteriana espontânea nos últimos 6 meses); baixo nível de literacia ou dificuldades cognitivas impedindo a compreensão dos questionários. Foram admitidos 80 doentes com hepatite C crónica selecionados consecutivamente. Todos os doentes receberam informação oral e escrita sobre o estudo e assinaram um consentimento informado de participação; a privacidade e confidencialidade dos dados foi reforçada. O estudo foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHP, Gabinete Coordenador de Investigação, Direção Clínica e Conselho de Administração do CHP. Cada participante completou três questionários autoadministrados, num tempo estimado de 10-20 minutos: questionário de dados sociodemográficos e clínicos; CLDQ versão Portuguesa; SF-12v2. O CLDQ é um instrumento validado, específico para a doença hepática crónica e aplicável em todas as etiologias e graus de severidade da doença. Inclui 29 itens agrupados em 6 domínios (Fadiga, Atividade, Função emocional, Sintomas abdominais, Sintomas sistémicos e Preocupação). Cada item é cotado de 1- máxima frequência/pior QdVS a 7- mínima frequência/melhor QdVS. Cada domínio representa a média dos itens que o constituem. Este instrumento tem revelado boas propriedades psicométricas em estudos de validação em várias línguas, sendo considerado uma medida útil na avaliação da qualidade de vida na doença hepática crónica. Foi concedida uma licença escrita do primeiro autor, Dr. Younossi, para utilização da versão portuguesa do CLDQ, previamente traduzida em 2008 pela PharmaQuest®, contudo não validada para a população portuguesa. O questionário de Saúde SF-12 deriva diretamente do SF-36 e visa uma aplicação mais rápida e acessível, mantendo a eficiência psicométrica. É constituído por 12 itens que permitem derivar as mesmas 8 subescalas do SF-36 (Função física; Desempenho físico; Dor corporal; Saúde em geral; Vitalidade; Função emocional; Desempenho emocional; Saúde mental), bem como duas medidas sumário: Componente física e Componente Mental. Os seguintes dados clínicos dos doentes foram obtidos por consulta dos registos clínicos: genótipo VHC; estadió da doença (diagnóstico de cirrose e classificação Child-Pugh); avaliação indireta do grau de fibrose hepática (Fibroscan®); terapêutica antiviral atual, tipo e duração; comorbilidades. Foram estudadas as seguintes propriedades psicométricas do CLDQ: consistência interna,

validade de constructo (validade convergente e discriminante) e efeitos “*floor and ceiling*”. Considerou-se um  $\alpha$ -Cronbach entre 0.70-0.95 como medida adequada de consistência interna. Em termos de validade convergente hipotetizaram-se elevadas correlações entre os domínios: “Fadiga”(CLDQ) e “Vitalidade”(SF-12); “Atividade”(CLDQ) e “Função física”(SF-12); “Função emocional”(CLDQ) e “Saúde mental”(SF-12) (coeficiente de *Spearman*,  $p<0.01$ ). Considerando a validade discriminante, hipotetizaram-se baixas correlações entre os domínios: “Sintomas abdominais”(CLDQ) e “Desempenho Emocional”(SF-12); “Preocupação”(CLDQ) e “Função física”, “Desempenho físico” e “Dor corporal” (SF-12) (coeficiente de *Spearman*,  $p<0.01$ ). Visando uma análise qualitativa da adequabilidade do CLDQ versão portuguesa, questionou-se os participantes acerca da opinião geral sobre o questionário e da existência de itens de difícil compreensão. Em termos de avaliação da qualidade de vida, foram sumariados os valores médios nos domínios do CLDQ dos doentes portugueses. Estes resultados foram comparados com a amostra de doentes espanhóis do estudo de validação do CLDQ versão espanhola, atendendo à similaridade cultural entre estas populações. Variáveis demográficas, clínicas, de comorbilidade e de “estilo de vida” foram comparadas relativamente a diferenças estatisticamente significativas nos valores medianos dos domínios do CLDQ e SF-12 (testes de U-Mann Whitney e Kruskal-Wallis,  $p<0.05$ ), nomeadamente: género, grupo etário, estadio de doença, tempo desde o diagnóstico, terapêutica antiviral oral atual, depressão (sob terapêutica), uso prévio de drogas endovenosas e exercício físico. De acordo com a literatura, hipotetizou-se melhor qualidade de vida (em alguns domínios do CLDQ ou do SF-12) no subgrupo de doentes: homens; mais jovens (até  $\leq 50$  anos); com  $\leq 20$  anos desde o diagnóstico; com terapêutica antiviral oral concluída; sem depressão diagnosticada; sem uso prévio de drogas endovenosas; que praticam exercício físico estruturado e regular. Não foram esperadas diferenças significativas nos valores medianos de qualidade de vida dos domínios CLDQ e SF-12 relativamente ao estadio de doença (sem ou com cirrose). Na análise estatística utilizou-se o *software* Microsoft Office Excel 2013 e IBM® *Statistical Package for Social Sciences for Windows-SPSS®* versão 22.0. Analisou-se a distribuição de variáveis contínuas e aplicou-se o teste de *Kolmogorov-Smirnov* para averiguar desvio da distribuição normal. As variáveis quantitativas foram apresentadas como média e desvio-padrão (DP), ou medianas e interquartis para as variáveis com distribuição não normal, sendo estas analisadas recorrendo a testes não paramétricos. Contudo, de forma a permitir comparações com outros estudos, optou-se por incluir a média e DP para algumas variáveis contínuas, sob a ressalva de maior cautela na

interpretação destas comparações pela possível menor fiabilidade estatística. Estabeleceu-se o nível de significância  $p < 0.05$  ou  $p < 0.01$ .

**Resultados:** Foram avaliados 80 doentes, 67.5% do sexo masculino, idade média  $57 \pm 11$  anos, 76.3% com infeção diagnosticada há mais de 10 anos, 66.3% Genótipo 1 VHC, 65% com cirrose hepática (94% destes Child-Pugh A), 46.3% sob terapêutica antiviral oral atual e 12.5% com terapêutica já concluída. 32.5% dos doentes apresentavam história de uso prévio de drogas endovenosas e 25% síndrome depressivo sob terapêutica. No estudo das propriedades psicométricas do CLDQ, obteve-se um  $\alpha$ -Cronbach global de 0.88 como medida de consistência interna. Em termos de validade convergente, todas as correlações se revelaram estatisticamente significativas, entre 0.36 e 0.80 (coeficiente de *Spearman*,  $p < 0.01$ ), exceto entre os domínios “Preocupação”(CLDQ) e “Vitalidade”(SF-12), “Sintomas abdominais”(CLDQ) e “Função social”(SF-12). Encontraram-se correlações mais elevadas entre os domínios: “Função emocional”(CLDQ) e “Saúde mental”(SF-12) ( $r=0.80$ ,  $p < 0.01$ ); “Fadiga”(CLDQ) e “Desempenho físico”(SF-12) ( $r=0.71$ ,  $p < 0.01$ ); “Fadiga”(CLDQ) e “Vitalidade”(SF-12) ( $r=0.70$ ,  $p < 0.01$ ). No estudo de validade discriminante, as correlações entre domínios supostamente menos relacionados variaram entre 0.25 e 0.42 ( $p < 0.01$ ). As correlações mais baixas observaram-se entre os domínios: “Preocupação”(CLDQ) e “Função física” ( $r=0.25$ ,  $p < 0.01$ ); “Preocupação”(CLDQ) e “Desempenho físico”(SF-12) ( $r=0.26$ ,  $p < 0.01$ ); “Sintomas abdominais” (CLDQ) e “Desempenho emocional”(SF-12) ( $r=0.35$ ,  $p < 0.01$ ). A proporção de efeitos “*floor*” foi baixa, inferior ao critério adotado, em todos os domínios do CLDQ; a proporção de efeitos “*ceiling*” foi globalmente baixa, contudo nos domínios “Sintomas abdominais” e “Atividade” superou o critério (respetivamente 41.25% e 25%). Considerando a avaliação da QdVS, os scores médios do CLDQ nos doentes portugueses com hepatite C crónica variaram entre 4.25 (“Preocupação”) e 5.78 (“Sintomas abdominais”). Observaram-se scores mais baixos nos domínios “Preocupação”, “Fadiga” e “Função emocional” do CLDQ. Por oposição os scores mais elevados do CLDQ registaram-se nos domínios “Sintomas abdominais” e “Atividade”. Na comparação com a amostra de doentes espanhóis, os scores foram globalmente semelhantes, contudo verificaram-se scores significativamente mais baixos na amostra portuguesa nos domínios “Preocupação” e “Função emocional” ( $p < 0.05$ ). Foi estudada a comparação das variáveis já mencionadas relativamente a diferenças estatisticamente significativas nos valores medianos dos domínios do CLDQ ou SF-12. Considerando o CLDQ não se verificaram diferenças estatisticamente significativas nas variáveis “género”, “grupo etário”, “estadio de doença” e “tempo desde o diagnóstico” (todas  $p > 0.05$ ). No SF-12, encontraram-se diferenças significativas relativamente ao “género”

nos valores medianos nas subescalas "Função física", "Desempenho físico", "Saúde mental" e "Vitalidade", com scores significativamente mais elevados (significando melhor QdVS) para o género masculino ( $p < 0.05$ ). Também no SF-12 encontraram-se diferenças significativas relativamente ao "grupo etário" e "tempo desde o diagnóstico", respetivamente nas subescalas: "Saúde em geral", "Função física", "Desempenho físico", "Dor corporal" e "Função social"; "Dor corporal". Para estas variáveis verificaram-se scores mais elevados (significando melhor QdVS) nos doentes com  $\leq 50$  anos e com tempo de diagnóstico  $< 20$  anos. Na variável "terapêutica antiviral oral atual" verificaram-se diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.05$ ) nos valores medianos do domínio "Preocupação" (CLDQ) e "Desempenho emocional" (SF-12), com valores significativamente mais elevados (indicando melhor QdVS) para o subgrupo com terapêutica antiviral concluída. Quando comparados os doentes admitidos para terapêutica antiviral oral (em curso ou já concluída) com os doentes sem terapêutica, estas diferenças mantiveram-se estatisticamente significativas nos mesmos domínios do CLDQ e SF-12, com scores mais elevados para o grupo admitido para terapêutica ( $p < 0.05$ ). Na variável "estadio da doença" não se observaram diferenças estatisticamente significativas nos valores medianos de qualquer domínio do CLDQ ou SF-12 ( $p > 0.05$ ). Na "depressão" registaram-se diferenças estatisticamente significativas nos valores medianos dos domínios do CLDQ "Função emocional", "Sintomas sistémicos" e "Fadiga", bem como das subescalas do SF-12 "Saúde mental", "Dor corporal", "Desempenho físico" e "Função social", com valores mais baixos (indicando pior QdVS) para o subgrupo com depressão. No "uso prévio de drogas endovenosas", verificaram-se diferenças significativas nos valores medianos do domínio "Preocupação" do CLDQ, com valores mais baixos para o subgrupo consumidor de drogas endovenosas no passado. Para o "exercício físico", verificaram-se diferenças significativas nos valores medianos dos domínios "Sintomas abdominais" (CLDQ) e "Vitalidade" (SF-12), com valores mais elevados para os pacientes que praticavam atividade física regular estruturada. A maioria dos participantes considerou o CLDQ um instrumento acessível, descrevendo manifestações clínicas relevantes; o último item, referente à preocupação sobre a eventual necessidade de transplante hepático, foi considerado por alguns doentes demasiado extremo face à sua condição clínica atual.

**Discussão:** A hepatite C crónica permanece um reconhecido problema de saúde pública, interferindo significativamente na QdVS. Em Portugal o impacto da doença é relevante em termos clínicos, sociais e económicos. Contudo desconhece-se largamente o impacto na qualidade de vida dos doentes portugueses, constituindo o principal objetivo deste estudo. Globalmente, as propriedades psicométricas do CLDQ

avaliadas revelaram-se adequadas. O  $\alpha$ -Cronbach enquanto medida de consistência interna cumpriu o critério definido e revelou conformidade com estudos de validação do CLDQ. Não foi avaliada a confiabilidade teste-reteste, devendo ser considerada uma limitação do estudo. No estudo da validade convergente e discriminante a maioria das hipóteses formuladas relativamente às correlações entre os domínios do CLDQ e SF-12 foram corroboradas. Estes resultados sugerem, respetivamente, que os domínios com correlações mais elevadas entre si efetivamente representam conceitos similares, enquanto os domínios com correlações mais fracas pretendem medir diferentes conceitos. A presença de correlações moderadas a fracas nos domínios previstos é significativa, já que indica que os instrumentos de QdVS utilizados são complementares e que o CLDQ fornece informação adicional na avaliação da hepatite C crónica, não facultada por medidas genéricas como o SF-12. A presença de efeito “ceiling” nos domínios “Atividade” e “Sintomas abdominais” do CLDQ pode significar que os itens mais extremos (relativos à maior frequência de sintomas) não tenham sido tão discriminativos. Considerando a qualidade de vida avaliada pelo CLDQ, a amostra de doentes portugueses revelou scores significativamente mais baixos nos domínios “Fadiga”, “Preocupação” e “Função emocional”, significando pior QdVS nestes domínios. Os scores baixos no domínio “Fadiga” são expectáveis na medida em que a fadiga representa uma das características mais frequentes e distintivas da doença hepática crónica, sendo também uma das mais debilitantes. Estudos anteriores referem a fadiga como preditor independente de baixa qualidade de vida. Por outro lado, também as preocupações face à doença, sua progressão e seu impacto social têm demonstrado diminuir a qualidade de vida destes doentes, o que ajuda a enquadrar o score baixo de QdVS no domínio “Preocupação”. Esta preocupação parece relacionar-se com o forte estigma social associado à infeção por VHC, que pode afetar a auto-estima dos doentes, o seu funcionamento social e gerar incertezas quanto ao futuro e progressão da doença. O baixo score no domínio de “Função emocional” poderá relacionar-se com a presença de comorbilidades como depressão (em 25% da amostra) e ansiedade. Efetivamente estudos anteriores referem existir um *overlap* significativo entre a hepatite C crónica e a depressão e ansiedade, sendo a depressão reportada em taxas semelhantes às verificadas na presente amostra. Nestes doentes a depressão tem demonstrado associar-se a níveis mais elevados de sintomas físicos, estigma social exacerbado, e menor capacidade para lidar com a doença, o que pode ajudar a explicar os níveis mais baixos de qualidade de vida em diversos domínios do CLDQ e do SF-12, desde os que representam dimensões emocionais e saúde mental, aos que reportam sintomas físicos, sistémicos e de funcionamento social. Por oposição, os scores mais elevados, indicando

melhor qualidade de vida, registaram-se nos domínios do CLDQ “Sintomas abdominais” e “Atividade”, o que parece relacionar-se com as características da amostra e com a história natural de evolução da doença hepática crónica. A progressão para estadios avançados de doença hepática encontra-se bem documentada e prevê um longo curso em que os doentes podem apresentar-se assintomáticos ou com sintomas inespecíficos. Dado que 35% dos doentes estudados não apresentavam cirrose e 94% apresentavam cirrose compensada, é possível que tenham revelado menor interferência de sintomas abdominais e um nível de atividade preservado, comparando com doentes com cirrose descompensada e complicações da doença avançada. Na comparação dos scores de qualidade de vida com a amostra de doentes espanhóis é necessário ressaltar que estes constituem um grupo heterogéneo em termos de etiologia da doença hepática (que inclui a hepatite C crónica como subgrupo maioritário), ao contrário da amostra de doentes portugueses, constituída apenas por doentes com hepatite C crónica. Nas variáveis comparadas relativamente a diferenças estatisticamente significativas nos valores medianos domínios do CLDQ ou SF-12, as hipóteses previstas foram corroboradas. O achado de melhor QdVS para o género masculino em algumas subescalas do SF-12 está de acordo com estudos prévios, em particular com um estudo de definição de normas para a população portuguesa do SF-36, em que o género feminino demonstrou correlação independente com pior auto-percepção do estado de saúde. A melhor qualidade de vida registada em alguns domínios nos doentes mais jovens ( $\leq 50$  anos) e com menos tempo desde o diagnóstico ( $\leq 20$  anos) pode ser explicada pela história natural da doença. É esperado que estes doentes, por se encontrarem em fase compensada da doença hepática se revelem menos sintomáticos e exibam melhor qualidade de vida comparando com os doentes com mais tempo de evolução de doença, nomeadamente em dimensões físicas e em domínios como a “Saúde Geral” e “Dor corporal”. Como previsto não se encontraram diferenças significativas de qualidade de vida relativamente ao estadio da doença, comparando os doentes sem e com cirrose. Este resultado é consistente com estudos anteriores em que diferenças significativas foram descritas em doentes com estadio mais avançado (Child-Pugh B e C). Nesta amostra de doentes portugueses, 35% dos doentes não tinham cirrose e 94% dos doentes dos cirróticos tinham doença compensada (Child-Pugh A). Na variável “terapêutica antiviral oral atual” registou-se melhor qualidade de vida para os doentes que já concluíram ou com terapêutica em curso, em conformidade com estudos recentes que focam o impacto positivo do tratamento da hepatite C crónica com os novos agentes antivirais diretos. A melhor QdVS revelou-se nos domínios “Preocupação” e “Desempenho emocional”, que se

incluem precisamente nos domínios com score de qualidade de vida mais baixo observados neste estudo. Este dado é particularmente relevante pois sugere que a terapêutica adequada pode melhorar a qualidade de vida dos doentes especificamente nos domínios em que esta se encontra mais prejudicada, contribuindo para equilibrar o impacto nas diferentes dimensões de saúde. A versão portuguesa do CLDQ revelou boa aceitação, facilidade de administração e relevância de conteúdo. O facto de o último item ter sido considerado demasiado extremo para a condição clínica dos doentes avaliados traduziu uma percepção já documentada noutros estudos europeus. Como o CLDQ foi concebido para as diversas etiologias e graus de severidade da doença hepática crónica, é esperado que alguns itens possam ter menor sensibilidade para a doença compensada. Como limitação do estudo, a decisão metodológica de adotar o SF-12 (em vez do SF-36 que se encontra validado para a população portuguesa) poderá ter comprometido a eficiência psicométrica, particularmente por não se ter recorrido às duas medidas sumário que mostraram estar mais correlacionadas com as correspondentes medidas do SF-36. Contudo, atendendo aos objetivos do estudo considerou-se mais útil derivar as 8 subescalas do SF-36 pela possibilidade de obter dados clínicos mais detalhados e comparáveis. Outra limitação prendeu-se com as características da amostra relativamente ao estadió da doença hepática; como a grande maioria da amostra incluiu doentes sem cirrose ou com cirrose compensada, não foi possível conhecer o impacto da doença mais avançada na QdVS. Claramente mais estudos são necessários para clarificar o impacto da hepatite C crónica na QdVS e contribuir para a sua melhoria nesta população. Neste contexto, o CLDQ tem-se tornado um instrumento cada vez mais útil, atendendo à sua crescente utilização com versões validadas em várias populações europeias e mundiais. Serão também necessários estudos de validação da versão portuguesa deste instrumento de forma a confirmar a sua adequabilidade no conhecimento da QdVS nos doentes portugueses com hepatite C crónica.

**Conclusão:** A QdVS avaliada pelo CLDQ e SF-12 revelou valores baixos em diversos domínios, demonstrando ser negativamente influenciada nos doentes portugueses com hepatite C crónica, em conformidade com estudos prévios. Destaca-se a associação da “terapêutica antiviral oral” com melhor qualidade de vida, o que fortalece a evidência, já significativa, da importância e benefício do tratamento adequado destes doentes. A elevada prevalência de perturbações do humor, especialmente síndrome depressiva, sugere a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que inclua uma intervenção psicossocial mais direcionada. A versão portuguesa do CLDQ revelou propriedades

psicométricas adequadas, boa aceitação pelos doentes, fácil compreensão e relevância de conteúdo. Assume-se assim como instrumento útil na avaliação da QdVS de doentes portugueses com hepatite C crónica.

## **NOTA INTRODUTÓRIA**

A presente dissertação de mestrado, apresentada na modalidade “Artigo de Investigação”, resultou de um projeto de investigação desenvolvido no âmbito da unidade curricular “Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica” (DIIC) do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

A proposta de projeto foi elaborada no ano letivo de 2014/2015, tendo sido submetida e aprovada pela Comissão de Ética e pelo Gabinete Coordenador da Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação, e autorizada pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar do Porto.

O projeto foi realizado no Serviço de Gastreenterologia, no ano letivo 2015/2016, sob a orientação da Professora Doutora Isabel Pedroto, com a supervisão da Professora Doutora Margarida Lima, regente da DIIC.

Do projeto resultaram dois trabalhos: um artigo científico que será submetido para publicação na revista “*Portuguese Journal of Gastroenterology*” e um trabalho apresentado, na forma de *poster*, no Congresso Português de Hepatologia 2016.

A tese encontra-se estruturada em duas partes:

Parte 1: Artigo de investigação original.

Parte 2: Trabalho apresentado na forma de *poster*.

Como apêndice é apresentada a proposta de projeto de investigação, tal como foi aprovada; assim como os respetivos documentos de suporte, incluindo documentos para os participantes, formulários para recolha de dados e documentos de submissão. Como anexos, são apresentados os questionários de outros autores utilizados no presente estudo, bem como as respetivas autorizações.

## ÍNDICE

|                                                         |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| AGRADECIMENTOS.....                                     | ii        |
| RESUMO.....                                             | iii       |
| NOTA INTRODUTÓRIA.....                                  | xii       |
| <b>PARTE 1: ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO ORIGINAL.....</b>    | <b>1</b>  |
| Title Page .....                                        | 2         |
| Abstract .....                                          | 3         |
| Abbreviations.....                                      | 4         |
| Introduction .....                                      | 5         |
| Materials and Methods .....                             | 7         |
| Results .....                                           | 11        |
| Discussion and Conclusions .....                        | 14        |
| Acknowledgments .....                                   | 19        |
| References .....                                        | 20        |
| Tables .....                                            | 22        |
| Figure Legends .....                                    | 27        |
| Figures .....                                           | 28        |
| <b>PARTE 2: TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO .....</b> | <b>29</b> |
| Resumo .....                                            | 30        |
| Poster .....                                            | 31        |
| <b>APÊNDICES.....</b>                                   | <b>32</b> |
| <b>Proposta de projeto de investigação .....</b>        | <b>33</b> |
| Resumo .....                                            | 35        |
| Plano científico .....                                  | 36        |
| Questões éticas .....                                   | 64        |
| Plano financeiro .....                                  | 66        |
| Glossário .....                                         | 67        |
| <b>Documentos de suporte ao projeto .....</b>           | <b>68</b> |
| Documentos para os participantes .....                  | 69        |
| Formulários para recolha de dados .....                 | 70        |
| Documentos de submissão .....                           | 74        |
| <b>ANEXOS .....</b>                                     | <b>79</b> |
| Questionário da Doença Hepática Crónica (CLDQ) .....    | 80        |
| Questionário SF-12v2.....                               | 90        |

## **PARTE 1: ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO ORIGINAL**

O artigo que se apresenta nas páginas seguintes será submetido para publicação na revista *Portuguese Journal of Gastroenterology*.

## **TITLE PAGE**

### **Title**

Health-related Quality of Life in Portuguese Patients with Chronic Hepatitis C

### **Authors**

Andreia Rei<sup>1</sup>, Marta Rocha<sup>2</sup>, Isabel Pedroto<sup>1,2</sup>

### **Authors' affiliation**

<sup>1</sup>Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) Medical College, University of Porto (UP), Porto, Portugal.

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de Santo António (HSA)/ Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal.

### **Author's academic degree**

Andreia Isabel Cruz Rei: Medical Student; Graduated in Clinical Psychology.

Marta Lemos Rocha: MD, Gastroenterology Resident at HSA/CHP.

Isabel Maria Teixeira de Carvalho Pedroto: MD, PhD in Gastroenterology, Head of the Department of Gastroenterology; Professor of Medicine/Gastroenterology at ICBAS/UP.

### **Author's mailing list**

Andreia Rei: aicrei@hotmail.com

Marta Rocha: martalemosrocha@gmail.com

Isabel Pedroto: ipedroto@gmail.com

### **Corresponding author address**

MD PhD Isabel Pedroto

Serviço de Gastreenterologia

Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

Largo Prof. Abel Salazar

4099-001 PORTO

PORTUGAL

Email: ipedroto@gmail.com

PHONE: + 351-22-2077500

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic hepatitis C virus infection impacts multiple health and psychosocial dimensions and relate to the significant overall burden as it progresses to advanced stages of hepatic disease. Although it has proved to reduce health-related quality of life, this is largely unknown in Portuguese patients with chronic hepatitis C.

**Aims:** To describe demographic and clinical characteristics and evaluate health-related quality of life of a subset of Portuguese adult patients with chronic hepatitis C; to assess psychometric properties of *Chronic Liver Disease Questionnaire*-CLDQ Portuguese version; to compare results with other studies using CLDQ.

**Methods:** Between April and October 2015, health-related quality of life was evaluated in 80 Portuguese adult outpatients with chronic hepatitis C attending Hepatology Clinic at Centro Hospitalar do Porto, using two quality of life instruments, CLDQ (disease specific) and SF-12v2 (generic).

**Results:** Eighty outpatients with chronic hepatitis C were enrolled, with mean age 57 years (SD 11), 67.5% male, all Caucasian, 76.3% diagnosed for >10 years, 66.3% with C virus genotype 1, 65% with hepatic cirrhosis (94.2% of which Child-Pugh A), and 46.3% under current antiviral treatment. For CLDQ internal consistency,  $\alpha$  Cronbach was .88; for construct validity correlations ranged 0.36-0.80 ( $p < 0.01$ ). Mean CLDQ scores ranged from 4.25 ("Worry") to 5.78 ("Abdominal Symptoms"). Significant lower scores were observed for Portuguese compared to Spanish patients in CLDQ "Emotional Function" and "Worry" domains. Statistically significant differences were found in median values of "Worry" (CLDQ) and "Role Emotional" (SF-12) ( $p < 0.05$ ) for "Current antiviral treatment", with higher scores for patients who concluded therapy.

**Conclusion:** Health-related quality of life was negatively affected in several domains in Portuguese patients with chronic hepatitis C; oral antiviral treatment correlated to better quality of life, reassuring its benefits on this population; CLDQ Portuguese version revealed adequate psychometric properties, being useful to assess quality of life in Portuguese HCV patients.

**Keywords:** chronic hepatitis C; quality of life; health surveys; chronic liver disease; psychometrics.

## **ABBREVIATIONS**

CLD: chronic liver disease

CLDQ: Chronic Liver Disease Questionnaire

DALYs: Disability-adjusted life years

HCV: Hepatitis C virus

HRQoL: Health-related quality of life

SD: Standard deviation

SF-12: Short-Form 12 Health Survey

SF-36: Short-Form 36 Health Survey

## **INTRODUCTION**

Chronic infection with hepatitis C virus (HCV) constitutes a serious, well recognized global public health issue, mainly due to the high rate of progression to advanced chronic liver disease (CLD) with significant morbidity and mortality. It impacts a range of dimensions that go far beyond each patient's physical and psychosocial health and clinical management, and extend to community and health policy settings [1].

The true prevalence of hepatitis C in Portugal is unknown, although in clinical practice hepatitis C is the most reported among viral hepatitis and the report rate is increasing. An incidence of at least 1:100.000 HCV infections and a prevalence between 1-1.5% (100.000-150.000 individuals) are estimated in Portugal. However, only approximately 30% of affected individuals are diagnosed [1]. The burden of the disease is appreciable, with Portugal being one of the European countries with higher rates of Disability-adjusted Life Years (DALYs) associated with HCV (152.2 DALYs/ 100.000 persons). Also the financial impact has been substantial, with a high estimated annual burden predominantly associated with complications of advanced hepatic disease [1]. Acknowledging that most hepatitis C infections occurred around the eighties, an increase is expectable in the reported chronicity, associated complications and overall burden of disease in forthcoming years [1].

Assessment of Health-related Quality of Life (HRQoL) has become a frequent and valuable outcome measure in clinical research with patients facing chronic diseases, including CLD [2-5]. This multidimensional concept refers to a patient's subjective and dynamic assessment and perception of his/her own state of health. It comprises physical health, mental health and social dimensions, incorporating the individual in a social and health-related context [6]. It can influence the choice of therapeutic management, encouraging the patients to engage in the decision-making process [4-7].

The progression of HCV infection to more advanced stages of hepatocellular dysfunction has proved to negatively affect HRQoL, but this impact can be appreciable in any stage of severity [5, 8-10]. The assessment of HRQoL in HCV patients might help to better understand the burden of extra-hepatic manifestations and treatment outcomes, and thus provide improved support to these patients [6].

The assessment of HRQoL comprises the use of generic or specific instruments. The generic, like the SF-36® and SF-12® Health Surveys, are universally applied across different diseases and populations, allowing for comparisons [6, 11]. The specific

measures are more comprehensive and focus on the possible changes occurring in the course of disease [6, 11]. A particular disease specific instrument is the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ), developed by Younossi *et al.* [8]. It is useful in all types of liver disease at any severity stage [2, 3]. It appears to provide a valuable measure of HRQoL in clinical trials of patients with CLD across different cultures, with validated versions in several languages [2, 3, 12-15].

Combining both generic and disease specific instruments can encompass additional evidence on HRQoL, providing a more comprehensive clinical approach [2, 3].

The HRQoL of Portuguese patients with chronic HCV is largely unknown, although it appears to be central to clinical management, promoting a more active enrollment and therapeutic compliance [4, 5].

The aims of this study were: to describe demographic and clinical characteristics and evaluate HRQoL in a subset of Portuguese adult patients with chronic HCV; to assess psychometric properties of the CLDQ Portuguese version; to compare HRQoL with the results of other studies using CLDQ.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Patients and study design**

This study was conducted at the Hepatology Clinic, Hospital de Santo António (HSA), Centro Hospitalar do Porto (CHP), Porto, Portugal, between April and October 2015. It is a descriptive, clinical and epidemiological, observational transversal study. It aimed the population of adult outpatients with chronic HCV attending Hepatology Clinic at this referral center. Eligible patients were consecutive outpatients aged  $\geq 18$  years old with the diagnosis of chronic HCV (confirmed at least by laboratory and serologic tests). Exclusion criteria were: co-infection with other viral hepatitis or/and HIV; coexistence of other forms of hepatic disease (namely alcoholic, autoimmune or genetic/metabolic); a recent episode of decompensation of the liver disease (ascites, variceal hemorrhage, hepatic encephalopathy or spontaneous bacterial peritonitis in the previous 6 months); extremely low literacy level or cognitive status precluding reliable participation.

Eighty consecutive outpatients with chronic HCV enrolled the study. Patients were asked to complete three self-administered questionnaires during a regular outpatient visit, with estimated 10 to 20 minutes response time. A trained interviewer was available to assist patients as needed and to confirm full completion of questionnaires.

All patients received oral and written explanation of the study and signed an informed consent to participate after full clarification of the study's aims and requirements. Privacy was provided and confidentiality of data was reassured to every patient, which were essential to obtain compliance regarding the social stigma associated with HCV.

The study was reviewed and approved by the Hospital Ethical Committee, Research Coordinator Office, and Administration Council.

### **Instrument measures**

The following self-administered instruments were used in this study: a) Sociodemographic and clinical data questionnaire; b) Chronic Liver Disease Questionnaire-CLDQ Portuguese version, as the specific HRQoL instrument; c) SF-12v2 Health Survey (SF-12), as the generic HRQoL instrument.

The sociodemographic and clinical data will be described in the next section. Some specifications of the two used HRQoL measures are described in table 1.

The CLDQ is a validated instrument specific to CLD and applicable to any type of liver disease and any severity grade. CLDQ was translated and validated in several languages and is considered a useful measure of HRQoL in clinical trials of patients with CLD across different cultures [2, 3, 8].

*Use of CLDQ Portuguese version:* A written License agreement to use the certified Portuguese (Portugal) version of CLDQ was obtained from the first author Dr. Zobair Younossi on December 2014. The translation and linguistic validation process of CLDQ into Portuguese (Portugal) language was previously undertaken in 2008 by the qualified PharmaQuest® Ltd., following accurate methodology. As far as we are concerned the CLDQ has not yet been validated to Portuguese population. Although this study aims to report some CLDQ's psychometric properties, validation of this measure in HCV Portuguese patients is beyond its scope.

The SF-12 Health Survey was developed as a shorter alternative to the original SF-36, whenever this is considered too long and impose a great burden on respondents. The SF-12 still compromises with the comprehensiveness of content and psychometric efficiency, particularly in large-scale studies focused on physical and mental health assessments [16, 17].

The SF-36 is a reliable and valid measure for assessing domains of health status. It was considered by some authors the most appropriate generic HRQoL instrument for use in hepatology due to its psychometric properties [13]. SF-36 was validated to Portuguese language by Ferreira *et al.* [7, 18]. The SF-12 is entirely a subset of the SF-36, covering the same eight domains of health and correlating well with SF-36 summary scores, thus providing good reproductions of these [16].

In our study, a trial with SF-36 was completed with the first 10 eligible HCV patients. We lacked compliance due to the length of the questionnaire and associated fatigue, and possible misinterpretation of some items due to low literacy. Should it preclude valid responses, after this trial, we adopted the shorter form SF-12, which definitely improved compliance.

The remaining clinical data were assessed from medical records, including: HCV genotype, severity of disease (diagnosed cirrhosis and Child-Pugh score), indirect assessment of hepatic fibrosis (Fibroscan®); current antiviral therapy, type and duration; comorbidities.

### **CLDQ Portuguese version: Psychometric properties**

The following psychometric properties of the CLDQ Portuguese version were assessed: internal consistency, construct validity (convergent and discriminant validity) and floor or ceiling effects. Internal consistency refers to the extent to which items in a domain are correlated, thus measuring the same concept. According to Terwee *et al.* [19] a Cronbach's  $\alpha$  between 0.70 and 0.95 is considered an adequate measure of internal consistency. Convergent validity measures the extent to which domains in a determined instrument correlate with other measures that assess a similar concept, according to theoretically derived hypotheses [19]. In accordance with previous work correlating CLDQ and SF-12 domains [12, 20], we hypothesized high correlations ( $r > 0.70$ ) between: "Fatigue"(CLDQ) and "Vitality"(SF-12); "Activity"(CLDQ) and "Physical Functioning"(SF-12); "Emotional Function"(CLDQ) and "Mental Health"(SF-12) [12, 20]. Discriminant validity refers to the extent to which a measure does not correlate too strongly with measures intended to assess different traits. In this regard, we hypothesized low correlations ( $r < 0.50$ ) between the domains: "Abdominal symptoms"(CLDQ) and "Role emotional"(SF-12); "Worry"(CLDQ), with "Physical Functioning", "Role Physical" and "Bodily pain"(SF-12) [12, 20].

If more than 15% of patients achieved the lowest or the highest possible score on CLDQ domains, Floor and ceiling effects, respectively, were considered to be present. They suggest missing items at the lower or upper end of the domain and thus limited content validity [19].

For a qualitative analysis, we aimed to gather the patients' perception regarding easiness and relevance of CLDQ Portuguese version. Patients were asked after completing CLDQ about overall opinion on the questionnaire and whether any item was difficult to understand.

### **HRQoL assessment**

Mean CLDQ scores were presented for the Portuguese patients with HCV infection; these were compared with mean scores obtained from a Spanish sample of patients with CLD, assuming some cultural similarities between these two populations [12].

Several variables were analyzed for HRQoL significant differences in median values of CLDQ domains and SF-12 subscales (using the non-parametric tests U-Mann Whitney and Kruskal-Wallis;  $p < 0.05$ ), namely: gender, age group, stage of disease, time

since diagnosis, current antiviral oral treatment, comorbidities (depression) and lifestyle variables (previous intravenous drug use; physical activity). Some hypothesis were derived supported by previous studies: a) male patients were expected to present better HRQoL scores, especially in domains related to emotional traits and physical dimensions [6, 12, 21]; b) younger patients were expected to present better HRQoL scores, and patients with longer time since diagnosis were expected to have lower HRQoL scores, especially on items related to physical symptoms and activity levels [1, 12, 22]; c) regarding stage of disease, we did not expect significant differences between patients with and without cirrhosis, as in our sample, 94% of the patients with cirrhosis had compensated disease (Child-Pugh A) [8, 13, 23]; d) patients with concluded antiviral treatment were expected to have higher HRQoL scores [24, 25]; e) patients with depression were expected to have lower HRQoL scores, mainly on emotional traits [4]; f) patients with previous intravenous drug use were expected to have lower HRQoL scores, mainly in energy/ vitality traits [6, 26]; g) patients practicing exercise were expected to present higher HRQoL scores, especially on physical domains [27, 28].

### **Statistical analysis**

All data were analyzed using software *Microsoft Office Excel* 2013 and the IBM® *Statistical Package for Social Sciences for Windows-SPSS®* version 22.0. Distributions of continuous variables were analyzed, and Kolmogorov-Smirnov tests were performed to assess their deviation from a Normal distribution. Quantitative variables were summarized as the mean and standard deviation (SD), or as median and 25th and 75th quartiles (interquartile range) for variables exhibiting skewed distributions. Such variables were compared using non-parametric tests. In order to allow for comparisons with other studies, we decided to present the mean and SD for some continuous variables, even though cautious and less accurate assumptions might have to be drawn from these comparisons. The level of significance was set at  $p < 0.05$  or  $p < 0.01$ .

## RESULTS

A total of 80 patients with chronic HCV were enrolled in the study, with a mean age of 57 years (SD 11), 67.5% of which were male, all Caucasian, 76.3% with HCV diagnosed for longer than 10 years, 66.3% with HCV genotype 1, 65% with hepatic cirrhosis (94.2% of which Child-Pugh A), 46.3% under current antiviral treatment and 12.5% with concluded treatment. Thirty-two point five percent of patients had a history of intravenous drug use in the past, and 25% had a depressive syndrome under treatment. The detailed sociodemographic, clinical and lifestyle characteristics of the sample are presented in table 2. Most patients readily self-completed the questionnaires, but 14 patients required some assistance mainly due to visual impairment not properly corrected.

Regarding the assessment of CLDQ's psychometric properties, data on the internal consistency of the CLDQ scales is presented in table 3. Mean Cronbach  $\alpha$  was 0.88, ranging from 0.68 to 0.89. For construct validity, some of the correlations (*Spearman rank-order coefficient*) between the CLDQ scales and SF-12 scales are presented in table 4. For convergent validity, correlations were all statistically significant, ranging from 0.36 to 0.80 ( $p < 0.01$ ), except those between "Worry"(CLDQ) and "Vitality"(SF-12) and between "Abdominal Symptoms"(CLDQ) and "Social Functioning"(SF-12). The highest correlations were found between: "Emotional Function"(CLDQ) and "Mental Health"(SF-12) ( $r = 0.80$ ,  $p < 0.01$ ); "Fatigue"(CLDQ) and "Role Physical"(SF-12) ( $r = 0.71$ ,  $p < 0.01$ ); "Fatigue"(CLDQ) and "Vitality"(SF-12) ( $r = 0.70$ ,  $p < 0.01$ ). For discriminant validity, correlations between scales hypothesized as less-comparable ranged between 0.25 and 0.42. These lowest correlations were found between: "Worry"(CLDQ) and "Physical Functioning"(SF-12) ( $r = 0.25$ ,  $p < 0.05$ ); "Worry"(CLDQ) and "Role Physical"(SF-12) ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.05$ ); "Abdominal Symptoms"(CLDQ) and "Role Emotional"(SF-12) ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.01$ ). Proportion of ceiling and floor effects are presented in table 3. The proportion of floor effects was low and below the 15% criteria on every CLDQ domain. The percentage of ceiling effects were overall low, except for "Abdominal Symptoms" and "Activity" CLDQ domains, where it exceeded 15% (respectively 41.25% and 25%).

Considering HRQoL, the mean CLDQ scores in Portuguese HCV patients ranged from 4.25 ("Worry") to 5.78 ("Abdominal Symptoms"). The lower CLDQ scores pertain to "Worry", "Fatigue" and "Emotional Function" domains. The highest CLDQ scores refer to "Abdominal Symptoms" and "Activity" domains. A comparison between mean CLDQ

scores in our Portuguese sample and a sample of Spanish chronic liver disease patients [12] is presented in Figure 1. The HRQoL scores assessed by CLDQ were globally similar in the two samples. Statistical significant lower scores were observed for the Portuguese sample in CLDQ domains “Emotional Function” and “Worry” ( $p < 0.05$ ).

Considering the variables analyzed for HRQoL statistically significant differences in median values of CLDQ domains, significant differences were not found in “gender”, “age group”, “stage of disease” and “time since diagnosis” (all  $p > 0.05$ ). In contrast, significant differences by “gender” were found in median values of “Physical Functioning”, “Role Physical”, “Mental Health” and “Vitality” (SF-12), with highest median values (meaning better HRQoL) in the male gender ( $p < 0.05$ ). Statistically significant differences by “age group” were also found in median values of “General Health”, “Physical Functioning”, “Role Physical”, “Bodily pain” and “Social Functioning” (SF-12), with highest median values (better HRQoL) in age group  $\leq 50$  years. For “time since diagnosis”, significant differences were found in median values of “Bodily Pain” (SF-12), with significantly lower value (indicating worse HRQoL) for the subgroup with  $> 20$  years since diagnosis ( $p < 0.05$ ). For “stage of disease”, statistically significant differences were not found in median values of neither domains, although there was a tendency towards significant differences in “Systemic Symptoms” (CLDQ) and “Mental Health” (SF-12). In “Current antiviral oral treatment”, statistically significant differences were found in median values both for “Worry” (CLDQ) and “Role Emotional” (SF-12), with significantly higher values (indicating better HRQoL) for the subgroup that already concluded therapy. Significant differences were still found for “Worry” (CLDQ) when comparing patients admitted to treatment (ongoing or already concluded) with those without treatment, with higher HRQoL scores for the first subgroup. For “depression”, statistically significant differences were found in median values of “Emotional Functioning”, “Systemic Symptoms” and “Fatigue” (CLDQ) and “Mental Health”, “Bodily Pain”, “Role Physical” and “Social Functioning” (SF-12), with significant lower values (indicating worse HRQoL) for the subgroup with depression. For “previous use of intravenous drugs”, statistically significant differences were found in median values of “Worry” (CLDQ), with significant lower scores for patients with past intravenous drug use. For “physical activity”, significant differences were observed in median values of “Abdominal Symptoms” (CLDQ) and “Vitality” (SF-12), with significant higher scores for patients engaging physical activity. Table 5 shows  $P$  values for HRQoL statistical significant differences in median values of CLDQ domains and SF-12 subscales ( $p < 0.05$ ) for demographic, clinical, comorbidity and lifestyle variables.

Most patients found the CLDQ easy to understand and relevant. Two patients referred the absence of an item covering the concept of “apathy” (meaning “lack of concern” or “interest”). The last item, regarding the need for hepatic transplantation, was described as “overstated” by some patients, a perception retained from previous studies with HCV patients [14].

## **DISCUSSION AND CONCLUSIONS**

Chronic HCV infection remains a global health concern, with significant medical, psychosocial and financial impact associated with the progression to more advanced stages of liver disease [1, 4]. In Portugal, the overall burden of HCV is appreciable and is expected to rise in forthcoming years [1]. Assessment of HRQOL combining general and disease specific instruments is lacking in Portuguese patients infected with HCV, thus being the main goal of this study.

The assessed CLDQ's psychometric properties were overall adequate. Namely, for internal consistency, mean Cronbach's  $\alpha$  fitted the defined criteria [19]. This data was consistent with reports from the original CLDQ [8, 20] and with European CLDQ validation studies [12, 13]. Retest reliability was not assessed which should be regarded as a limitation of this study.

Most of the hypothesized correlations for convergent and discriminant validity [20] were confirmed. As predicted we found high correlations ( $r > 0.70$ ) between CLDQ domains and SF-12 subscales assumed to measure a similar concept. The "Activity" (CLDQ) and "Physical Functioning" (SF-12) domains were only moderately correlated, but we found instead high correlation between "Activity" (CLDQ) and "Role Physical" (SF-12). Considering that "Role Physical" includes items like "accomplished less", "limited in kind" and "had difficulty" [17] and "Activity" comprises items about "diet limitation" and "difficulty in lifting and carrying objects" [8, 20], reasonably they are strongly correlated. For discriminant validity, as predicted [20] we found low correlations ( $r < 0.50$ ) between: "Worry" (CLDQ) and "Physical Functioning" (SF-12); "Worry" (CLDQ) and "Role Physical" (SF-12). These can be explained by the different traits assessed by these domains: "Physical Functioning" and "Role Physical" are intended to explore the level of difficulty in executing physical activities and limitations or less activity accomplishments, respectively. In contrast, "Worry" involved concerns about developing more severe symptoms, disease progression and the impact on family [17, 20]. As expected, we also found lower correlations in the "abdominal symptoms" (CLDQ) and "Role emotional" (SF-12) domains, as the first assessed presence of abdominal bloating, discomfort or pain, and the second involved not being careful or able to accomplish activities due to emotional issues, traits that should not greatly overlap [17, 20].

The presence of moderate to low correlations between some CLDQ domains and SF-12 subscales is valuable and suggests that CLDQ provided additional relevant

HRQoL information concerning HCV patients not covered by generic instruments such as SF-12 [12, 13].

The percentages of floor and ceiling effects in CLDQ domains were reasonably adequate considering the mentioned criteria [19]. The presence of ceiling effect on “Activity” domain was also found in a previous study [12], suggesting that extreme items (regarding worse symptoms) might be missing in its upper end to better discriminate patients.

Considering HRQoL assessed by CLDQ, our sample of Portuguese HCV patients revealed lower levels of HRQoL in the “Fatigue”, “Worry” and “Emotional Function” domains. As fatigue represents one of the most frequent and disabling features in CLD and HCV [29, 30], low levels in this domain were an expected outcome. Accordingly, previous studies point fatigue as an independent predictor of low HRQoL [4]. Disease related worries have been claimed as having an impact on HRQoL of HCV patients [31]. Also, the strong perceived stigma associated with this infection in our population can affect self-esteem, social functioning and raise uncertainty and increased concerns about the future and disease progression [32, 33]. These might be possible explanations for the low HRQoL levels in CLDQ “Worry” domain. The outcome on “Emotional Function” might be related to the presence of diagnosed depression and anxiety (in 25% of the patients each). In fact, the significant overlap of depressive or anxiety syndromes in this population is widely reported in several studies [4, 29, 34]. Depression has been documented in 28% of HCV naïve patients [34], and anxiety in 24% of HCV patients [4], which closely resembles the proportion found in our sample. Depression in these patients has been associated with higher levels of subjective physical symptoms, higher illness stigma a lower coping with the disease [34] and thus to lower HRQoL [4, 35]. As expected, significant lower values were found (indicating worse HRQoL) in median values of “Emotional Functioning”, “Systemic Symptoms” and “Fatigue” (CLDQ) and in several SF-12 subscales for the subset of patients with depression.

In contrast, better HRQoL scores were found in “Abdominal Symptoms” and “Activity” domains, which could relate to sample characteristics. Thirty five percent of patients did not have cirrhosis and considering the cirrhotic patients, 94% had compensated disease. Following the natural history of CLD, patients may remain mild symptomatic for a long course or have unspecific complaints [6, 22]. This could mean that compensated patients could eventually report less abdominal symptoms and higher activity indices, compared with patients with more advanced or decompensated disease.

Comparison of mean CLDQ scores with a sample of Spanish patients with CLD was preferred regarding cultural similarities. Significant lower HRQoL scores were observed in Portuguese patients in “Emotional Function” and “Worry” domains that might follow previous explanations. Yet this outcome could be due to the heterogeneity in the two samples (diverse CLD etiologies in Spanish sample, although HCV was the major etiology).

From the variables compared for statistically significant differences regarding CLDQ domains and SF-12 subscales, most of the derived hypothesis were corroborated. Better HRQoL was found for male gender in some SF-12 subscales, like in some previous studies [6, 12]. In accordance, a Portuguese study on the definition of SF-36 Health Survey Portuguese norms [21] concluded that the female gender independently correlated significantly with lower (meaning worse) self-perception of health state.

The outcome of better HRQoL in the younger age group ( $\leq 50$  years) could be explained by the CLD’s natural history; younger patients have less time since diagnosis and thus were expected to be less symptomatic, have fewer complications and a better HRQoL. The same explanation is plausible for the outcome of worse HRQoL in patients with more than 20 years since diagnosis. These patients are more prone to have advanced CLD and become more symptomatic (thus the significant difference in “Bodily Pain” subscale) [1, 22].

As expected, we found no significant differences in median values of CLDQ domains or SF-12 subscales regarding “stage of disease”. This outcome is consistent with other relevant studies [12, 13], where significant differences were only found when comparing patients with more advanced liver disease (Child-Pugh B and C). In our study, 35% of patients did not have cirrhosis and from those who developed cirrhosis 94% had compensated disease (Child-Pugh A).

Considering the variable “Current antiviral oral treatment”, significantly better HRQoL was found in patients that already concluded antiviral treatment on CLDQ “Worry” and SF-12 “Role Emotional”. This suggests that this subgroup became less concerned about the severity of symptoms and disease progression, probably due to the reduced symptoms and the optimism geared by an effective treatment. This is a particular relevant outcome in our study, as it shows that oral antiviral treatment can be correlated with HRQoL increases. This evidence is corroborated by recent studies that focus on the impact of treatment with direct antiviral agents (DAAs) [24, 25, 36]. And also is particularly important because these domains were amongst those who scored lower

for our Portuguese patients, which suggests that these dimensions of quality of life can be improved by adequate treatment. This could improve the balance between different health dimensions.

Previous drug use is associated with higher stigma and thus levels of HRQoL can decrease, especially on domains relating to concerns for disease and the future [32, 33]; physical activity has been claimed to increase HRQoL physical domains, as occurred in our sample, and is recommended to these patients [27, 28].

The Portuguese CLDQ version demonstrated good acceptability and ease of administration. The last item (concern about availability of a liver transplant if needed) was described as “overstated” by some patients. This issue was reported in a previous study with HCV patients [14], where this item was omitted assuming that it did not reflect a predominant concern for this specific population. However, as the CLDQ was designed for diverse etiologies and severity grades of CLD, it should include concern about treatment for end-stage disease, although such items may lack sensibility for compensated disease.

The relevance of this study should be emphasized, as it aimed to characterize and assess HRQoL in a sample of Portuguese HCV patients and surpass the limited knowledge regarding health perception in this population. Combining generic and disease specific instruments was also intended to provide more accurate assessment, and the presence of moderate to low correlations between some CLDQ domains and SF-12 subscales emphasizes such complementarity. The CLDQ is becoming an increasingly useful instrument in this setting, confirmed by its widespread use across different cultures and properly validated versions. As the CLQD was not yet been validated to Portuguese, this study also aimed to build knowledge on some psychometric properties of the Portuguese version.

Some limitations of this study should also be noted. Regarding methodology, adopting SF-12 might have compromised psychometric efficiency, particularly because this was not a large-scale study and it did not focus on physical and mental health summary scores. However, we found it more useful to derive the eight health scales from the original SF-36 to gather more detailed clinical data for meaningful comparisons. Another limitation pertained to the presentation of continuous data from Skewed distributions as mean and SD to allow for comparisons with other similar studies. The tradeoff is that cautious assumptions should be drawn from these comparisons. Our sample mainly included patients without cirrhosis or with compensated disease, which

precluded analysis regarding the impact of more severe disease on HRQoL. Following previous studies, we focused on demographic and clinical variables that could relate to and explain differences in HRQoL in this population. Further studies are clearly needed to better understand the impact of HCV in HRQoL and to improve it, and also to validate CLDQ to the Portuguese population.

Finally we can conclude that HRQoL, as assessed by CLDQ and SF-12, was negatively affected in several domains on Portuguese HCV patients, in line with previous findings. Some particular outcomes stand out from our study. The fact that oral antiviral treatment could be correlated with HRQoL increases in some domains provides growing evidence for the multiple benefits of appropriately treating these patients. Due to the high prevalence and negative impact on HRQoL of mood disorders (namely depression), it might be valuable to screen and intervene through adequate psychosocial treatment, in a multidisciplinary setting. Third, CLDQ Portuguese version revealed adequate psychometric properties and good acceptability, being a useful instrument to assess HRQoL in Portuguese HCV patients.

## **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors would like to greatly express their gratitude to Dr. Zobair Younossi & CLDQ group for giving permission to use the CLDQ Portuguese version in our Portuguese HCV patients. The authors also gratefully acknowledge the help of Margarida Lima, MD, PhD, from CHP and ICBAS/UP, for the support with the conceptualization and planning of the project, and supervising the study and manuscript writing; of Odete Lima from Hepatology Outpatient Clinic, for assisting with questionnaire administration; and of Isabel Fonseca from CHP-DEFI for supporting with the statistical analysis of data.

## REFERENCES

1. J. Anjo, A.C., A. Carvalho, M. Doroana, J. Fraga, J., Gíria, R. Marinho, S. Santos, J. Velosa, *O impacto da hepatite c em Portugal*. GE J Port Gastrenterol, 2014. **21**(2): p. 44-54.
2. Martin, L.M. and Z.M. Younossi, *Health-related quality of life (HRQL) in chronic liver disease*. Dig Liver Dis, 2005. **37**(11): p. 819-20.
3. Martin, L.M., A.A. Dan, and Z.M. Younossi, *Measurement of health-related quality of life in patients with chronic liver disease*. Liver Transpl, 2006. **12**(1): p. 22-3.
4. Younossi, Z., J. Kallman, and J. Kincaid, *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life*. Hepatology, 2007. **45**(3): p. 806-16.
5. Gutteling, J.J., et al., *Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease*. Neth J Med, 2007. **65**(7): p. 227-34.
6. Strauss, E. and M.C. Dias Teixeira, *Quality of life in hepatitis C*. Liver Int, 2006. **26**(7): p. 755-65.
7. Ferreira, P.L., *[Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part I. Cultural and linguistic adaptation]*. Acta Med Port, 2000. **13**(1-2): p. 55-66.
8. Younossi, Z.M., et al., *Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease*. Gut, 1999. **45**(2): p. 295-300.
9. Spiegel, B.M., et al., *Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 790-800.
10. Younossi, Z.M., et al., *Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(7): p. 2199-205.
11. Foster, G.R., *Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C*. J Viral Hepat, 2009. **16**(9): p. 605-11.
12. Ferrer, M., et al., *Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment*. Liver Transpl, 2006. **12**(1): p. 95-104.
13. Hauser, W., et al., *Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(6): p. 599-606.
14. Rucci, P., et al., *Validity and reliability of the Italian version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-I) for the assessment of health-related quality of life*. Dig Liver Dis, 2005. **37**(11): p. 850-60.
15. Mucci, S., et al., *Validation of the Brazilian version of Chronic Liver Disease Questionnaire*. Qual Life Res, 2013. **22**(1): p. 167-72.
16. Gandek, B., et al., *Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment*. J Clin Epidemiol, 1998. **51**(11): p. 1171-8.
17. Ware, J., Jr., M. Kosinski, and S.D. Keller, *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity*. Med Care, 1996. **34**(3): p. 220-33.
18. Ferreira, P.L., *[Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part II -- Validation tests]*. Acta Med Port, 2000. **13**(3): p. 119-27.
19. Terwee, C.B., et al., *Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires*. J Clin Epidemiol, 2007. **60**(1): p. 34-42.
20. Schulz, K.H., et al., *The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)*. Qual Life Res, 2008. **17**(4): p. 575-84.
21. Ferreira, P.L. and P. Santana, *Health Status Perception and Quality of Life in the Working Population: Towards a Definition of Normative Data*. Revista Portuguesa de Saúde Pública, 2003. **21**(2): p. 12.

22. Jacobson, I.M., *et al.*, *Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(11): p. 924-33; quiz e117.
23. Bjornsson, E., *et al.*, *Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C*. Scand J Gastroenterol, 2009. **44**(7): p. 878-87.
24. Younossi, Z. and L. Henry, *Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C--the impact of liver disease and new treatment regimens*. Aliment Pharmacol Ther, 2015. **41**(6): p. 497-520.
25. Soriano, V., *et al.*, *Hepatitis C cure with antiviral therapy - benefits beyond the liver*. Antivir Ther, 2016. **21**(1): p. 1-8.
26. Foster, G.R., R.D. Goldin, and H.C. Thomas, *Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis*. Hepatology, 1998. **27**(1): p. 209-12.
27. Painter, P., *et al.*, *Physical activity and health-related quality of life in liver transplant recipients*. Liver Transpl, 2001. **7**(3): p. 213-9.
28. McKenna, O. and C. Blake, *Management of hepatitis C: the potential benefits of exercise*. Physical Therapy Reviews, 2007. **12**(4): p. 271-276.
29. Jacobson, I.M., *et al.*, *Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(12): p. 1017-29.
30. Poynard, T., *et al.*, *Fatigue in patients with chronic hepatitis C*. J Viral Hepat, 2002. **9**(4): p. 295-303.
31. Hauser, W., *et al.*, *Biopsychosocial predictors of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C*. Psychosom Med, 2004. **66**(6): p. 954-8.
32. Marinho, R.T. and D.P. Barreira, *Hepatitis C, stigma and cure*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(40): p. 6703-9.
33. Conrad, S., *et al.*, *Living with chronic hepatitis C means 'you just haven't got a normal life any more'*. Chronic Illn, 2006. **2**(2): p. 121-31.
34. Golden, J., A.M. O'Dwyer, and R.M. Conroy, *Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors*. Gen Hosp Psychiatry, 2005. **27**(6): p. 431-8.
35. Dan, A.A., *et al.*, *Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2006. **44**(3): p. 491-8.
36. Marinho, R.T., S. Vitor, and J. Velosa, *Benefits of curing hepatitis C infection*. J Gastrointest Liver Dis, 2014. **23**(1): p. 85-90.

## TABLES

Table 1. Specifications of the HRQOL measures used in the study [5, 16, 20]

|                            | Short-Form 12 Health Survey<br>SF-12v2                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Chronic Liver Disease Questionnaire<br>(CLDQ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type of measure            | Generic                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Disease Specific                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                            | Self-administered                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Self-administered                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Author                     | Ware <i>et al.</i> , 1996 [17]                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Younossi <i>et al.</i> , 1999 [8]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Construction               | Entirely derived from SF-36                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Original                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| No. of items               | 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| No. of Subscales           | 8 (+ 2 summary scores)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Symptoms time frame        | Symptoms presented for the last 4 weeks.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Symptoms presented for the last 2 weeks                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Subscales/<br>Domains      | Physical Function (PF);<br>Role Physical (RP);<br>Bodily Pain (BD);<br>General Health (GH);<br>Vitality(V);<br>Social Function (SF);<br>Role Emotion (RE);<br>Mental Health (MH);<br>Summary measures physical and mental component summary measures (PCS-12 and MCS-12).                                                        | Fatigue ( <i>perception of decreased energy, strength and sleepiness</i> );<br>Activity ( <i>eating habits and trouble lifting and carrying objects</i> );<br>Emotional Function ( <i>Mood, concentration, sleep</i> );<br>Abdominal Symptoms ( <i>bloating, pain, discomfort</i> );<br>Systemic Symptoms ( <i>bodily pain, muscle cramps, itching, dry mouth, shortness of breath</i> );<br>Worry ( <i>concerns regarding disease progression and impact on family</i> ) [12, 20]. |
| Psychometric properties    | TRR: PCS $r=.89$ ; MCS $r=.76$ (US sample) [17];<br>Cross-validation: PCS-36 and PCS-12 correlated .95; MCS-36 and the MCS-12 correlated .97 [16].                                                                                                                                                                               | IC: $\alpha=.95$ overall ( $\alpha=.72$ "Activity" to $\alpha=.92$ "Fatigue") [20];<br>TRR: $r=.69$ to $r=.79$ [20];<br>CV: Worse CLDQ scores with increased disease severity [5].                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Scoring and Interpretation | Items coded in 100 points scale – higher score meaning better HRQoL<br>Overall information is computed using specific algorithms to derive the 8 health domains and the summary scores PCS-12 and MCS-12.<br><br>Higher score in each scale - minimum symptoms - higher HRQoL; lower scores - pronounced symptoms - lower HRQoL. | Items coded in 7 point Likert scale; 1- maximum frequency ("all of the time") and 7- minimum ("none of the time"). Domain scores are the means of the items contained and the overall score is the mean of all domains.                                                                                                                                                                                                                                                             |

IC: Internal consistency; TRR: Test-retest reliability; CV: Construct validity; HRQoL (Health Related Quality of Life)

Table 2. Sociodemographic, Clinical and Lifestyle Characteristics of HCV Patients

| Sociodemographic             |                 | Clinical                                 |                  |
|------------------------------|-----------------|------------------------------------------|------------------|
| <b>Age (y)</b>               | 57 ± 11 (36-88) | <b>Time since diagnosis (years)</b>      |                  |
| <b>Age groups (y)</b>        |                 | 1-10                                     | 19 (23.8)        |
| ≥50                          | 23 (27.4)       | 10-20                                    | 35 (43.8)        |
| 50-65                        | 41 (48.8)       | 20                                       | 26 (32.5)        |
| >65                          | 16 (19)         | <b>HCV Genotype</b>                      |                  |
| <b>Gender</b>                |                 | G1 (a or b)                              | 53 (66.3)        |
| Male                         | 54 (67.5)       | G3 (a ou b)                              | 19 (23.8)        |
| Female                       | 26 (32.5)       | Other (G2 or G4)                         | 5 (6.3)          |
|                              |                 | Unknown                                  | 7 (3.8)          |
| <b>Country of birth</b>      |                 | <b>Hepatic fibrosis (Fibroscan)</b>      |                  |
| Portugal                     | 76 (95.0)       | F1                                       | 11 (13.8)        |
| <b>Race/ ethnicity</b>       |                 | F2                                       | 11 (13.8)        |
| Caucasian                    | 80 (100)        | F3                                       | 16 (20.0)        |
|                              |                 | F4                                       | 35 (43.8)        |
| <b>Occupation</b>            |                 | Undetermined (F3 or F4)                  | 6 (7.5)          |
| Employed                     | 24 (31.3)       | Unknown                                  | 1 (1.3)          |
| Unemployed                   | 21 (26.3)       | <b>Severity of liver disease</b>         |                  |
| Retired (by disease)         | 21 (26.3)       | No cirrhosis                             | 28 (35.0)        |
| Retired (by age)             | 13 (16.3)       | Cirrhosis                                | 52 (65.0)        |
| <b>Marital status</b>        |                 | Child-Pugh A                             | 49 (61.3) [94]   |
| Single                       | 18 (22.5)       | <b>Oral antiviral treatment</b>          |                  |
| Married                      | 44 (55.0)       | Ongoing                                  | 37 (46.3)        |
| Divorced                     | 14 (17.5)       | Already concluded                        | 10 (12.5)        |
| Widow                        | 4 (5.0)         | Not started                              | 33 (41.3)        |
| <b>Educational level (y)</b> |                 | <b>Duration of Ongoing treatment (w)</b> |                  |
| < 4 y                        | 3 (3.7)         | ≤4 w                                     | 12 (15.0) [32.4] |
| Primary (4 y)                | 26 (32.5)       | 4-12 w                                   | 19 (23.6) [51.4] |
| Till high school (5-11 y)    | 39 (48.8)       | ≥12 w                                    | 60 (7.5) [16.2]  |
| Higher education (≥14y)      | 12 (15.1)       | <b>Previous antiviral treatment</b>      | 51 (63.8)        |
| <b>Lifestyle</b>             |                 | <b>Comorbidities</b>                     |                  |
| Actual smoking               | 30 (37.5)       | Hypertension <sup>1</sup>                | 31 (38.8)        |
| Actual drinking              | 18 (22.5)       | Diabetes mellitus <sup>1</sup>           | 11 (13.8)        |
| Previous iv drug use         | 26 (32.5)       | Cardiovascular disease <sup>2</sup>      | 11 (13.8)        |
| Duration of drug use         |                 | Renal transplantation                    | 6 (7.5)          |
| >5 anos                      | 17 (21.3) [68]  | Hematologic disease <sup>3</sup>         | 6 (7.5)          |
| Exercise                     | 20 (25.0)       | Obesity and excess weight                | 12 (15.0)        |
| 2-3 times/week               | 13 (16.3) [65]  | Depression <sup>1</sup>                  | 20 (25.0)        |
|                              |                 | Anxiety <sup>1</sup>                     | 20 (25.0)        |
|                              |                 | Psychiatric Disease <sup>1,4</sup>       | 5 (6.3)          |

Results are presented with mean ± SD (minimum-maximum) for age and absolute and relative frequencies for other items (in the whole sample, n=80); and [within the subgroup].

y: years; HCV: Hepatitis C virus; w: weeks

<sup>1</sup> Includes patients under therapy;

<sup>2</sup> Cardiovascular disease diagnosed or with history of previous event;

<sup>3</sup> Includes hemophilic patients and other coagulopathy.

<sup>4</sup> Excluding depression

Table 3. Distribution, Reliability and Floor and Ceiling Effects of the CLDQ Portuguese version domains

| CLDQ                  | Mean (SD)   | Median | 25 <sup>th</sup><br>Quartil | 75 <sup>th</sup><br>Quartil | Min. | Max. | Internal<br>Consistency<br>(Cronbach $\alpha$ ) | Floor <sup>1</sup><br>(%) | Ceiling <sup>1</sup><br>(%) |
|-----------------------|-------------|--------|-----------------------------|-----------------------------|------|------|-------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Fatigue               | 4.61 (1.58) | 4.7    | 3.4                         | 6.0                         | 1    | 7    | 0.88                                            | 1.25                      | 7.50                        |
| Emotional<br>Function | 4.69 (1.45) | 4.9    | 3.8                         | 5.8                         | 1    | 7    | 0.89                                            | 3.75                      | 5.00                        |
| Worry                 | 4.25 (1.87) | 4.2    | 2.7                         | 6.0                         | 1    | 7    | 0.88                                            | 2.50                      | 11.25                       |
| Abdominal<br>Symptoms | 5.78 (1.52) | 6.3    | 5.0                         | 7.0                         | 1    | 7    | 0.86                                            | 1.25                      | 41.25                       |
| Activity              | 5.42 (1.57) | 6.0    | 4.7                         | 7.0                         | 1    | 7    | 0.72                                            | 2.50                      | 25.00                       |
| Systemic<br>Symptoms  | 5.24 (1.17) | 5.4    | 4.6                         | 6.2                         | 1    | 7    | 0.68                                            | 0.00                      | 6.25                        |

**SD:** Standard deviation; Min: minimum; Max: maximum.

<sup>1</sup>Proportion of patients with worse ("floor", score:1) and better ("ceiling", score: 7) outcome of HRQoL (Health Related Quality of Life)

Table 4. Statistically Significant correlations of the CLDQ domains with SF-12 subscales for convergent and discriminant validity (*Spearman rank-order correlation coefficient;  $p < 0.01$* )

|                      | CLDQ    |                    |       |                    |          |                   |
|----------------------|---------|--------------------|-------|--------------------|----------|-------------------|
|                      | Fatigue | Emotional Function | Worry | Abdominal Symptoms | Activity | Systemic Symptoms |
| <b>CLDQ</b>          |         |                    |       |                    |          |                   |
| Fatigue              |         |                    |       |                    |          |                   |
| Emotional Function   | .61     |                    |       |                    |          |                   |
| Worry                | .37     | .54                |       |                    |          |                   |
| Abdominal Symptoms   | .40     | .46                | .50   |                    |          |                   |
| Activity             | .73     | .56                | .53   | .52                |          |                   |
| Systemic Symptoms    | .63     | .63                | .54   | .69                | .66      |                   |
| <b>SF-12</b>         |         |                    |       |                    |          |                   |
| General Health       |         |                    |       |                    |          |                   |
| Physical Functioning |         |                    |       |                    |          |                   |
| Role Physical        | .71     |                    |       |                    | .54      |                   |
| Role Emotional       |         | .63                |       |                    |          |                   |
| Bodily Pain          |         |                    |       |                    |          | .55               |
| Mental Health        | .66     | .80                |       |                    | .50      |                   |
| Vitality             | .70     |                    | .15*  |                    |          |                   |
| Social Functioning   |         |                    |       | .20*               |          |                   |

\* The only correlations not statistically significant ( $p > 0.05$ )

Table 5. *P* values for HRQoL significant differences between median values of CLDQ domains and SF-12 subscales ( $p < 0.05$ ) and demographic, clinical, comorbidity and lifestyle variables

|       | Demographic |           | Clinical         |                      |                        | Comorbidity | Lifestyle            |                   |
|-------|-------------|-----------|------------------|----------------------|------------------------|-------------|----------------------|-------------------|
|       | Gender      | Age group | Stage of disease | Time since diagnosis | Current oral treatment | Depression  | Previous EV drug use | Physical activity |
| CLDQ  |             |           |                  |                      |                        |             |                      |                   |
| F     |             |           |                  |                      |                        | .04         |                      |                   |
| EF    |             |           |                  |                      |                        | .00         |                      |                   |
| W     |             |           |                  |                      | .02                    |             | .03                  |                   |
| AS    |             |           |                  |                      |                        |             |                      | .02               |
| A     |             |           |                  |                      |                        |             |                      |                   |
| SS    |             |           | .06*             |                      |                        | .02         |                      |                   |
| SF-12 |             |           |                  |                      |                        |             |                      |                   |
| GH    |             | .01       |                  |                      |                        |             |                      |                   |
| PF    | .03         | .04       |                  |                      |                        |             |                      |                   |
| RP    | .03         | .03       |                  |                      |                        | .04         |                      |                   |
| RE    |             |           |                  |                      | .04                    |             |                      |                   |
| BP    |             | .01       |                  | .02                  |                        | .02         |                      |                   |
| MH    | .02         |           | .09*             |                      |                        | .01         |                      |                   |
| V     | .01         |           |                  |                      |                        |             |                      | .02               |
| SF    |             | .01       |                  |                      |                        | .00         |                      |                   |

F: Fatigue; EF: Emotional Functioning; W: Worry; AS: Abdominal Symptoms; A: Activity; SS: Systemic Symptoms; GH: General Health; PF: Physical Functioning; RP: Role Physical; RE: Role Emotional; BP: Bodily Pain; MH: Mental Health; V: Vitality; SF: Social Functioning.

\* Not statistically significant differences in median values ( $p > 0.05$ )

### **FIGURE LEGENDS**

Fig. 1. Mean CLDQ Scores in Portuguese and Spanish population samples [12].

The HRQoL scores assessed by CLDQ were globally similar in the two samples. Statistical significant lower scores were observed for the Portuguese sample in CLDQ domains “Emotional Function” and “Worry” ( $p < 0.05$ ).

Abbreviations: HCV, Hepatitis C virus; CLD, Chronic Liver Disease

## FIGURES

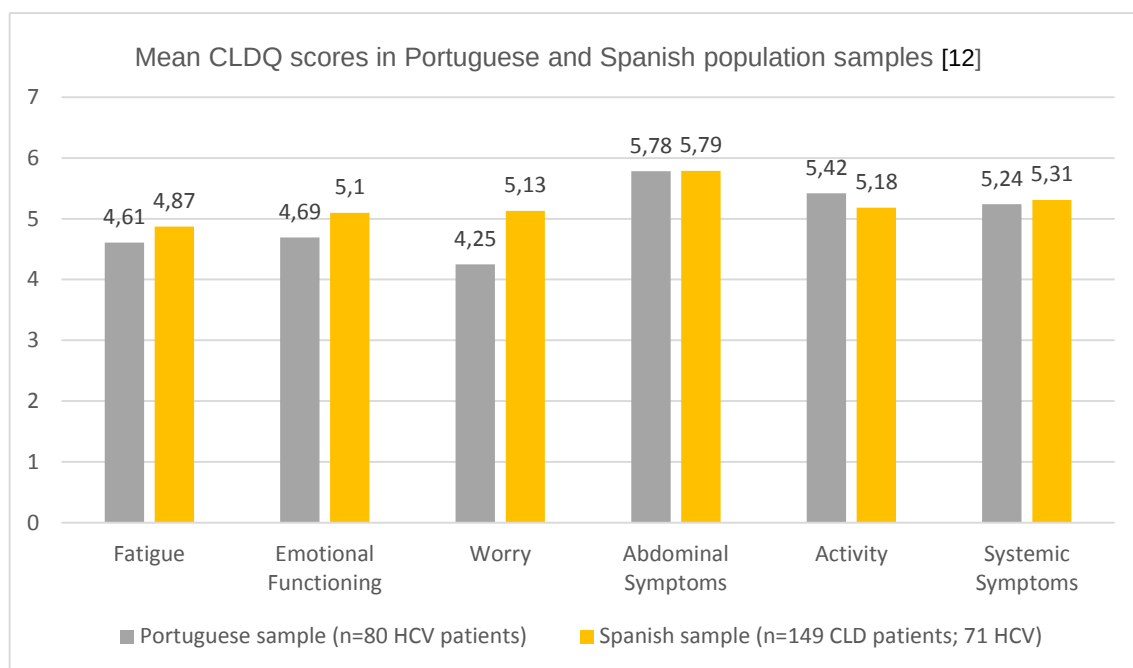


**Figure 1**

## **PARTE 2: TRABALHO APRESENTADO EM CONGRESSO**

O trabalho que se expõe nas páginas seguintes foi apresentado, na forma de *poster*, no Congresso Português de Hepatologia, realizado no Porto, de 28 a 30 de Abril de 2016.

## RESUMO

### QUALIDADE DE VIDA NA HEPATITE C CRÓNICA

**Introdução:** A infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC) abrange dimensões relevantes desde a saúde física e psicossocial de cada doente à esfera da saúde pública e economia da saúde. A progressão para estadios avançados de disfunção hepatocelular associa-se a morbimortalidade significativa, condicionando potencialmente a qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVS). O estudo da QdVS é central na abordagem destes doentes, promovendo um envolvimento mais ativo e a adesão terapêutica.

**Objetivos:** Caraterização sociodemográfica, clínica e avaliação da QdVS de uma amostra de doentes portugueses, adultos, com hepatite C crónica; estudo de propriedades psicométricas do *Chronic Liver Disease Questionnaire*-CLDQ® versão portuguesa.

**Material e Métodos:** Entre Abril e Outubro de 2015, foi avaliada a QdVS de doentes adultos com hepatite C crónica seguidos em consulta de Hepatologia, através dos instrumentos de QdVS específico CLDQ® (6 domínios cotados de 1 –pior QdVS a 7-melhor QdVS) e genérico SF-12v2®.

**Resultados:** Foram avaliados 80 doentes, 67.5% do sexo masculino, idade média  $57 \pm 11$  anos, 76.3% com infeção diagnosticada há mais de 10 anos, 66.3% Genótipo 1 VHC, 65% com cirrose hepática (94.2% destes Child-Pugh A), 46.3% sob terapêutica antiviral oral. Os scores médios de QdVS do CLDQ® situavam-se entre 4.25 (“Preocupação”) e 5.78 (“Sintomas abdominais”). Obtiveram-se medidas adequadas de consistência interna ( $\alpha$ -Cronbach) e de validade convergente (correlações Spearman). Não se verificaram diferenças significativas nos valores medianos dos domínios CLDQ® entre género, grupo etário, presença de cirrose e tempo de doença. Na variável terapêutica atual obtiveram-se diferenças significativas nos domínios “Preocupação” (CLDQ®) e “Desempenho emocional” (SF-12®), com valores superiores para o grupo com terapêutica concluída ( $p < 0.05$ ).

**Conclusão:** O grupo com terapêutica antiviral concluída apresentava melhor QdVS nos domínios “Preocupação” (CLDQ®) e “Desempenho emocional” (SF-12®) relativamente aos grupos sob e sem terapêutica. O CLDQ® é um instrumento útil na avaliação da QdVS na hepatite C crónica.

POSTER



## QUALIDADE DE VIDA NA HEPATITE C CRÓNICA



Rei A<sup>1</sup>, Rocha M<sup>2</sup>, Lima O<sup>2</sup>, Moreira T<sup>2</sup>, Ferreira JM<sup>2</sup>, Pedroto I<sup>1,2</sup>

1 – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Universidade do Porto (ICBAS/UP)  
2 – Serviço de Gastrenterologia - Centro Hospitalar do Porto (CHP)/ Hospital de Santo António (HSA), E.P.E. Porto

### INTRODUÇÃO

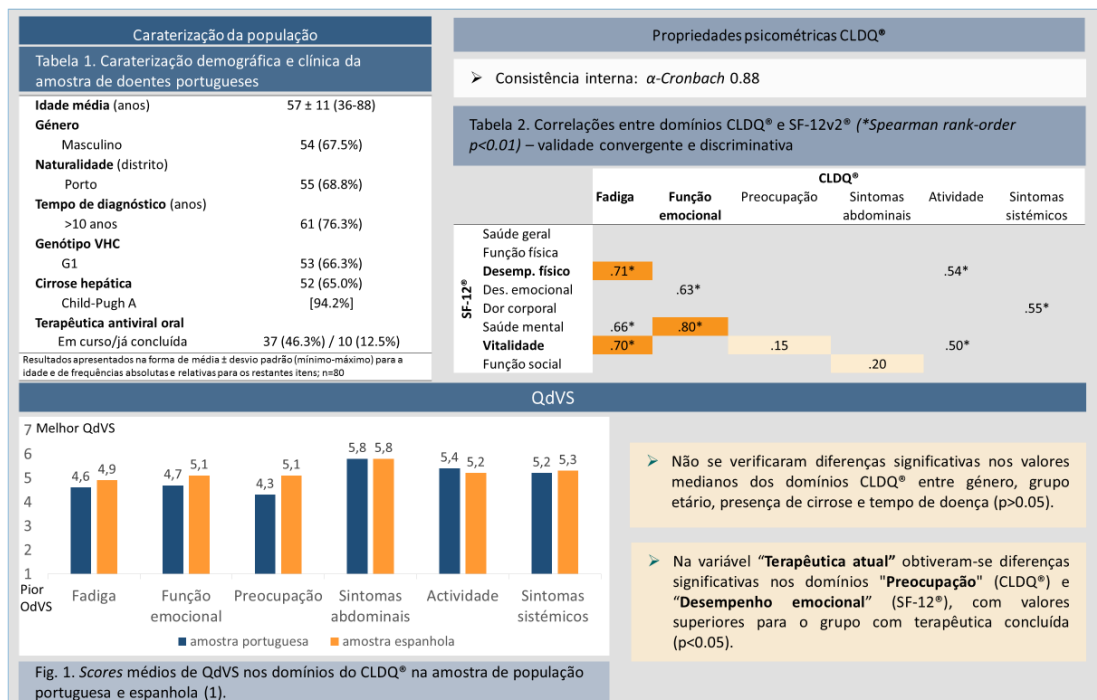
A infeção crónica por vírus da hepatite C (VHC), pela multidimensionalidade e morbimortalidade na progressão para doença avançada, condiciona potencialmente a qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVS). A QdVS dos doentes com VHC portugueses é largamente desconhecida, sendo essencial na abordagem clínica.

**Objetivos:** Caracterização demográfica e clínica e avaliação da QdVS de uma amostra de doentes portugueses adultos com hepatite C crónica. Comparação com resultados obtidos em outros estudos. Estudo de propriedades psicométricas do *Chronic Liver Disease Questionnaire-CLDQ*® versão portuguesa.

### MATERIAL/MÉTODOS

Entre Abril e Outubro de 2015, foi avaliada a QdVS de 80 doentes adultos com hepatite C crónica seguidos em consulta de Hepatologia no CHP, através dos instrumentos de QdVS específico CLDQ® (6 domínios cotados de 1-pior QdVS a 7-melhor QdVS) e genérico SF-12v2®. Os resultados foram comparados com os de um estudo similar realizado em Espanha (1).

### RESULTADOS



### CONCLUSÕES

- A QdVS avaliada pelo CLDQ® foi globalmente semelhante na amostra de doentes portugueses e espanhóis com hepatite C crónica, exceto nos domínios "Função emocional" e "Preocupação" em que a amostra portuguesa revelou pior QdVS (valores significativamente inferiores,  $p < 0.05$ ).
- O grupo de doentes portugueses com terapêutica antiviral concluída apresentou melhor QdVS nos domínios "Preocupação" (CLDQ®) e "Desempenho emocional" (SF-12®) relativamente aos grupos sob e sem terapêutica.
- O CLDQ® revelou propriedades psicométricas adequadas, sendo útil na avaliação de doentes portugueses com hepatite C crónica.

### REFERÊNCIAS

1. Ferrer et al. Liver Transpl 2006;12:95-104, 2. Younossi et al. Gut 1999;45:295-300, 3. Hauser et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:599-606

## **APÊNDICES**

### **PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO**

### **DOCUMENTOS DE SUPORTE**



Trabalho académico de investigação

**QUALIDADE DE VIDA**

**NA HEPATITE C CRÓNICA**

Aluno

**ANDREIA ISABEL CRUZ REI**

Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP e HSA/CHP

Disciplina de Iniciação a Investigação Clínica (DIIC)

Responsável: Prof. Doutora Margarida Lima, HSA/CHP e ICBAS/UP

Área de Investigação: Gastrenterologia

Orientador: Prof. Doutora Isabel Pedroto, HSA/CHP, Serviço de  
Gastrenterologia e ICBAS/UP

Anos letivos: 2014/2015 e 2015/2016

## ÍNDICE

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| Resumo .....                              | 35 |
| PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO ..... | 36 |
| PLANO CIENTÍFICO .....                    | 36 |
| Introdução .....                          | 36 |
| Enquadramento teórico .....               | 39 |
| Problemas .....                           | 49 |
| Questões .....                            | 49 |
| Objetivos .....                           | 49 |
| Intervenientes .....                      | 49 |
| Metodologia .....                         | 52 |
| Calendarização .....                      | 60 |
| Indicadores de Produção .....             | 61 |
| Referências bibliográficas .....          | 61 |
| QUESTÕES ÉTICAS .....                     | 64 |
| PLANO FINANCEIRO .....                    | 66 |
| GLOSSÁRIO .....                           | 67 |

## **Resumo**

**Introdução:** A infeção por vírus da hepatite C (VHC) é uma doença que afeta um vasto espectro de dimensões relevantes, desde a saúde física e emocional de cada doente, à perspetiva familiar e psicossocial, até aos níveis mais globais da sociedade, economia da saúde e saúde pública. Estima-se que existam 160 a 200 milhões de pessoas infetadas a nível mundial, 100 mil em Portugal, havendo contudo uma taxa de diagnóstico muito baixa. Na história natural da doença surge como provável a evolução para hepatite C crónica e a progressão ao longo de décadas para estadios cada vez mais avançados, com cirrose hepática, descompensação hepática sob várias formas e carcinoma hepatocelular, complicações que condicionam uma enorme morbimortalidade. Da multidimensionalidade e cronicidade da doença surge a necessidade de conhecer de forma mais aprofundada o impacto que esta exerce na qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVS) dos doentes. Este conceito engloba os domínios do funcionamento físico, psicológico (bem-estar e estado emocional) e social, podendo ser medida recorrendo a instrumentos genéricos e específicos. Inúmeros estudos têm revelado uma QdVS diminuída nestes doentes, passível de ocorrer em qualquer estadio da doença, mas decorrente sobretudo das complicações da doença avançada.

**Objetivos:** Avaliar a QdVS dos doentes com hepatite C crónica seguidos na consulta de Hepatologia do Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António (CHP-HSA), por meio de instrumentos de avaliação da qualidade de vida, genérico e específico.

**Material e Métodos:** Trata-se de um estudo de investigação clínica, nacional e institucional, observacional e transversal, de carácter descritivo e de âmbito clínico e epidemiológico. Pretende-se avaliar a QdVS de 50 doentes com hepatite C crónica, de idade igual ou superior a 18 anos, que frequentem a consulta de Hepatologia do CHP entre Abril de 2015 e Outubro de 2015, recorrendo aos questionários CLDQ® e SF-36v2® aplicados em entrevista presencial. Além das medidas de análise descritiva procurar-se-á estabelecer correlação entre algumas das variáveis em estudo, consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ .

## **PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO**

### **PLANO CIENTÍFICO**

#### **INTRODUÇÃO**

A infeção por vírus da hepatite C (VHC) assume uma dimensão significativa a nível mundial e representa um reconhecido problema de saúde pública. Vários aspetos sugerem um elevado impacto desta doença na perspetiva do doente e da sociedade, nomeadamente: a prevalência da infeção, a história natural de progressão para doença hepática crónica, a influência das dimensões psicossociais e o peso económico em recursos de saúde [1]. O próprio VHC apresenta características que influenciam a transmissão viral, a progressão da doença e os resultados terapêuticos, tais como a capacidade de evolução molecular [2].

A prevalência mundial da infeção pelo VHC é estimada em 160 a 200 milhões de pessoas. Em Portugal estima-se uma prevalência entre 1-1.5%, com base nos subgrupos de dadores de sangue e de utilizadores de drogas por via endovenosa, representando cerca de 100.000 pessoas infetadas. Contudo, apenas 30% destes indivíduos estão diagnosticados. A maior ocorrência de infeções em meados dos anos 80 determina um aumento, nos próximos anos e, na ausência de tratamento, de casos de doença hepática avançada e complicações associadas [1, 3].

Na história natural da infeção pelo VHC, a infeção aguda começa por ser assintomática e pode ser autolimitada, mas evolui para hepatite C crónica em cerca de 50 a 85% dos casos, progredindo ao longo de décadas (habitualmente 20 a 40 anos) para estadios cada vez mais avançados, com cirrose hepática, descompensação hepática (ascite, icterícia, encefalopatia, rotura de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea) e carcinoma hepatocelular. Estas complicações condicionam enormemente a morbimortalidade e são causa predominante de transplantação hepática [1, 4, 5].

Com a progressão da doença, surge uma diversidade de manifestações físicas, hepáticas e extra-hepáticas, bem como o atingimento de dimensões psicossociais relevantes e dificuldades relacionadas com o estigma social atribuído à doença. Estas manifestações conferem à doença hepática crónica um carácter sistémico e multidimensional, e permitem olhá-

la como um problema de saúde que supera em muito o atingimento físico na singularidade do doente afetado [1, 6, 7].

Há ainda a considerar os elevados custos de saúde que a doença hepática crónica acarreta, relacionados essencialmente com o consumo de inúmeros recursos (terapêutica antiviral, consultas, tempos médios de internamento elevados face à média nacional), tratamento das complicações graves e eventual necessidade de transplantação hepática [1].

Estes aspetos assinalam a importância de aumentar a taxa de diagnóstico e promover tratamento atempado da infeção crónica, evitando a evolução para estadios mais avançados, mais onerosos, e com maior impacto na saúde física e psicossocial do doente. Isto porque a infeção crónica por VHC é potencialmente curável com as terapêuticas atuais, que têm conseguido taxas de eficácia surpreendentemente crescentes. O regime triplo com inibidor das proteases, ribavirina e peginterferão consegue uma taxa de eficácia de 60-70% em doentes de genótipo 1, não submetidos a tratamento prévio. O objetivo da terapêutica é obter a erradicação viral ou cura virológica, designada de resposta virológica mantida (RVM). Nos doentes que atingem RVM a taxa de recidiva da replicação viral é inferior a 1%, o que remete para a importância de promover uma terapêutica eficaz. Esta promove também a regressão da fibrose e a redução da atividade necroinflamatória em doentes sem cirrose, e reduz significativamente o risco de progressão para descompensação hepática e para carcinoma hepatocelular. Permite ainda diminuir a morbimortalidade associada à infeção, prevenir a sua transmissão e limitar as manifestações extrahepáticas [4, 5].

Encontra-se atualmente em debate, em Portugal e na União Europeia, a aprovação de novos regimes de tratamento, destacando-se como principal entrave o custo extremamente elevado das novas terapêuticas, considerado incomportável para os sistemas de saúde. Contudo, estudos têm vindo a estimar que o custo-benefício do tratamento é superior ao custo global associado à progressão da doença, suas complicações e perda de funcionalidade dos doentes [1, 4, 6].

Em termos gerais, a doença crónica é definida pela evolução de sintomas a longo prazo, pela incerteza e intrusão na vida quotidiana do indivíduo, representando uma rotura com o seu padrão de funcionamento anterior. Por conseguinte acarreta grandes desafios em termos de adaptação a novas tarefas e estilos de vida. Exige o reconhecimento de sintomas e uma intervenção apropriada, o uso eficaz de medicação, por vezes com regimes complexos, a interação frequente com os sistemas de saúde, e o desenvolvimento de estratégias psicológicas e sociais que permitam o *coping* com as consequências da doença [8]. São múltiplos os aspetos característicos da doença hepática crónica que espelham o enorme desafio de adaptação que é exigido aos doentes, nomeadamente: o estigma social e as dificuldades psicossociais [7, 9, 10]; sintomas físicos inespecíficos e manifestações atribuídas à doença hepática [11]; manifestações extra-hepáticas (anemia, depressão, ansiedade, disfunção neuro-cognitiva, entre muitas outras)

[12-14]; a gravidade progressiva e surgimento de complicações da doença avançada (cirrose hepática, diversas formas de descompensação hepática, e carcinoma hepatocelular) [4].

Considerando todo o potencial de interferência da doença hepática crónica por VHC na saúde a diversos níveis (saúde física, psíquica, psicossocial, familiar e a nível da sociedade), surge a importância e a necessidade de conhecer de forma mais aprofundada o impacto que a doença exerce na qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVS) dos doentes. Inúmeros estudos têm revelado uma qualidade de vida relacionada com a saúde diminuída nestes doentes, passível de ocorrer em qualquer estadio da doença, mas decorrente sobretudo das complicações da doença avançada [11, 15, 16].

A qualidade de vida relacionada com a saúde (QdVS, Health related quality of life – HRQOL) inclui-se conceptualmente num conjunto de medidas que pretendem captar a perceção dos doentes acerca do seu estado de saúde, sem interferência ou interpretação clínica pelo profissional de saúde. Representa um constructo multidimensional que engloba os domínios do funcionamento físico, psicológico (bem-estar e estado emocional) e social. Permite avaliar o impacto da sintomatologia, das terapêuticas e incapacidades a curto e longo prazo [6, 11, 17].

É possível medir a QdVS na doença hepática crónica recorrendo a instrumentos genéricos, como o SF-36®, que se encontra validado para a população portuguesa [17, 18], e a instrumentos específicos para a doença hepática, como o *Chronic Liver Disease Questionnaire - CLDQ®* [15], que se encontra traduzido para a língua portuguesa de Portugal. Idealmente, para uma avaliação mais completa da vivência da doença hepática crónica, recomenda-se o recurso a ambos os tipos de instrumentos. Tal avaliação permite captar os aspetos globais da qualidade de vida nesta doença e compará-los com outras doenças crónicas e outras populações, e simultaneamente captar as suas especificidades e manifestações particulares [19, 20].

Em Portugal, não existem até ao momento, tanto quanto foi possível pesquisar, estudos sobre qualidade de vida na população de doentes com hepatite C crónica com recurso a instrumentos de avaliação genéricos e específicos. Por conseguinte, existe falta de conhecimento sistematizado sobre a perceção destes doentes sobre as dimensões de saúde afetadas pela doença hepática crónica para além da saúde física.

Deste modo, o principal objetivo do presente estudo consiste em avaliar a qualidade de vida de doentes com Hepatite C crónica seguidos na consulta de Hepatologia do Centro Hospitalar do Porto, Hospital de Santo António - CHP-HSA, por meio de um instrumento de avaliação da qualidade de vida genérico (SF-36v2®) e de um instrumento específico (CLDQ®).

Os fundamentos que suportam este objetivo são múltiplos. Por um lado, a avaliação da QdVS nestes doentes pretende a aquisição de um conhecimento mais aprofundado do impacto da doença em várias esferas da sua vida quotidiana. Esta informação permitirá auxiliar as tomadas de decisão clínicas quanto às intervenções (médicas, psicossociais) e terapêuticas a adotar em cada doente. Por outro lado, permitirá dotar o doente de uma participação mais ativa

no seu tratamento e facilitar a comunicação com a equipa multidisciplinar envolvida nos seus cuidados. A abordagem das dimensões da qualidade de vida, para além da saúde física, visa ainda aumentar a satisfação do doente relativamente ao acompanhamento clínico e melhorar a sua adesão ao tratamento, aspetos fundamentais nos cuidados de saúde que se pretendem eficazes, abrangentes e de excelência [9, 11].

### **ENQUADRAMENTO TEÓRICO**

#### **Caracterização, história natural e impacto da hepatite C crónica**

O vírus da hepatite C (VHC) é um vírus de ARN de cadeia simples, encapsulado, pertencente ao género *Hepacivirus* e à família dos *Flaviviridae*. Tem uma elevada taxa de mutação, o que lhe confere um alto grau de variabilidade genética dentro do hospedeiro. Esta plasticidade molecular característica do VHC é essencial à adaptação da população viral mediante diversas pressões seletivas, nomeadamente respostas imunológicas e terapêutica antiviral, possibilitando a persistência do vírus no hospedeiro. Atualmente estão identificados 7 genótipos *major* do VHC e diversos subtipos, que diferem na distribuição geográfica mundial e na variabilidade genética [1, 2].

Na história natural da infeção por VHC, a fase aguda é geralmente assintomática, o que explica o atraso ou mesmo a ausência de diagnóstico numa percentagem significativa de doentes [1]. A infeção pode ser autolimitada, ocorrendo a erradicação espontânea do vírus, mas 50 a 85% dos casos evoluem para hepatite C crónica. A doença hepática progride ao longo de décadas, entre 20 a 40 anos, para estadios cada vez mais avançados, com cirrose e insuficiência hepática [1, 4, 5].

O diagnóstico de infeção aguda ou crónica por VHC exige geralmente a pesquisa de anticorpos anti-VHC detetados no plasma ou no soro, usando testes laboratoriais imunoenzimáticos de elevada sensibilidade e especificidade, e pesquisa de ARN do VHC. No que respeita a este último, deve ser utilizado um método molecular quantitativo e sensível porque informa sobre a virémia, um parâmetro importante na consideração da terapêutica subsequente [21].

A infeção crónica pelo VHC representa um reconhecido problema de saúde pública global, pela sua prevalência mundial, pela provável evolução para doença hepática crónica e suas complicações, pelo significativo impacto psicossocial e ainda pelo peso económico em recursos de saúde [1, 22].

Em termos de prevalência, estima-se que existam mundialmente cerca de 160 a 200 milhões de pessoas infetadas pelo VHC. Em Portugal a verdadeira prevalência da hepatite C não é conhecida pela inexistência de estudos epidemiológicos com amostras representativas da população e pela ausência de notificação obrigatória dos casos de infeção por VHC. Contudo esta infeção é a mais reportada entre as hepatites virais e o número de casos notificados tem

vindo a aumentar, o que sugere a sua importância a nível de saúde pública. Em 2006 a Direção Geral de Saúde (DGS) estimou uma incidência de infeção por VHC de 0.83/100.000. Quanto à prevalência estimam-se valores entre 1 e 1.5%, com base em estudos realizados em dadores de sangue e utilizadores de drogas por via endovenosa, o que corresponde a cerca de 100.000 pessoas infetadas em Portugal. Assume-se que apenas 30% dos doentes, cerca de 37.500, estejam diagnosticados. Tendo em conta a maior ocorrência de novas infeções por VHC em meados da década de 80, espera-se nos próximos anos, na ausência de tratamento, um aumento das complicações associadas, o que enfatiza a relevância do estudo desta população [1, 3].

A infeção crónica por VHC constitui uma etiologia predominante de doença hepática crónica, caracterizada pela elevada taxa de progressão para cirrose hepática e de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, condicionantes principais de morbilidade e mortalidade nestes doentes [1, 3, 15, 22]. Estas complicações graves da doença constituem as principais indicações para transplantação hepática na Europa e nos EUA. [4, 5].

A doença hepática crónica é das mais prevalentes em todo o mundo, sendo considerada 8ª causa de morte em Portugal, quando se inclui a mortalidade por carcinoma hepatocelular (CHC) e a doença hepática crónica em doentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) [1, 3, 15, 22].

A infeção crónica pelo VHC constitui uma das principais etiologias de cirrose hepática na Europa, sendo a progressão influenciada por fatores como a idade e o consumo de álcool. A taxa de progressão a 20 anos para cirrose na hepatite c crónica está estimada em 25% (variando entre 10 e 40% em função da coorte e presença de cofatores) [4]. A cirrose hepática apresenta-se inicialmente como doença compensada e mais tardiamente com descompensação, onde ocorrem as manifestações mais graves, nomeadamente: ascite, icterícia, encefalopatia hepática, rotura de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea, sépsis. Após o primeiro episódio de descompensação hepática a sobrevivência a 5 anos é estimada em 50% [4, 5].

O VHC é classificado como oncogénico pela OMS, sendo que os doentes com anticorpos para VHC apresentam um risco estimado de desenvolvimento de CHC quinze vezes superior ao da população geral. Estima-se que o vírus esteja presente em 60% destes tumores, comprovando o seu papel hepatocarcinogénico [4, 5]. A incidência anual de CHC em Portugal é estimada em 1-5%, com mortalidade de 33% no primeiro ano após o diagnóstico [4]. Vários fatores influenciam o risco de desenvolver CHC em doentes com cirrose associada a hepatite por VHC, nomeadamente: idade superior a 50 anos ou infeção após os 50 anos, género masculino, maior duração da infeção, excesso de peso e diabetes, cirrose avançada e valores elevados de alfa-fetoproteína [5].

A doença hepática crónica apresenta um espectro diverso de manifestações clínicas, desde a ausência de sintomas, à presença de sintomas gerais e inespecíficos até às complicações que ocorrem com a evolução da doença e que condicionam um aumento

significativo da morbilidade e mortalidade. Os sintomas gerais mais descritos são fadiga, dor articular, dor abdominal, prurido, anorexia, câibras musculares, depressão, preocupação com a doença e suas complicações, menor interesse na atividade sexual, desesperança e solidão, problemas de interação social e dificuldades de concentração. Com a progressão da doença crónica e da cirrose hepática surgem as manifestações mais graves, anteriormente referidas, que aumentam a morbimortalidade destes doentes. Esta diversidade de manifestações clínicas hepáticas e extra-hepáticas e o prognóstico negativo associado à evolução crónica da doença remetem para a importância de conhecer melhor o seu impacto na qualidade de vida [4, 11].

As manifestações extra-hepáticas podem ser inespecíficas mas com impacto na qualidade de vida, sendo muito frequente a presença de fadiga, depressão e anemia [14]. Contudo podem ser mais graves e implicar diversos sistemas de órgãos, incluindo patologias como vasculites, crioglobulinémia mista, doenças linfoproliferativas, doença renal, insulinoresistência e diabetes tipo 2, bem como doenças autoimunes com poliartrite e síndrome *sicca*. Pode ainda ocorrer atingimento da função neuro-cognitiva. A descrição destas manifestações não é exaustiva, revelando o carácter sistémico da doença hepática crónica. Algumas destas manifestações respondem positivamente à terapêutica antiviral, o que suporta a importância de se obter uma terapêutica eficaz nos doentes elegíveis [12].

De facto, a hepatite C crónica traduz uma condição que afeta não somente a saúde física do indivíduo, mas também as dimensões psicológica, emocional, familiar e social. É portanto mais do que uma entidade médica, devendo ser considerada uma doença sistémica e multidimensional, um problema de saúde cujas consequências suplantam em muito a pessoa afetada [6, 7].

Num estudo qualitativo sobre a influência de fatores psicossociais na qualidade de vida de 77 doentes com hepatite C crónica, os temas predominantes na vivência desta doença foram o *coping* com os sintomas atribuídos à doença, a experiência do estigma social e da revelação da doença às pessoas significativas e a preocupação com a transmissão da infeção, presente mesmo em situações consideradas de muito baixo risco. Destaca-se a importância destes fatores psicossociais na vivência quotidiana do doente e nas interações e relacionamentos sociais [23].

Inúmeros estudos têm revelado o impacto significativo da hepatite C crónica na QdVS, sobretudo em resultado das complicações da doença hepática avançada. A interferência na qualidade de vida é particularmente significativa porque a doença atinge indivíduos numa fase ativa do ciclo de vida. Num estudo da OMS em que se apresenta uma estimativa dos anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years – DALY*) para a hepatite C na Europa, Portugal figura entre os países europeus com maiores taxas de DALY associados ao VHC (152,2 DALY/ 100.000 habitantes) [1, 15, 16].

Por outro lado, nos estadios mais avançados de progressão da doença, a hepatite C acarreta custos muito elevados para os sistemas de saúde, pelo consumo de inúmeros recursos (terapêutica, consultas, tempos médios de internamento superiores à média nacional) e eventual necessidade de transplante hepático. Estima-se que em Portugal o tratamento da doença hepática seja o terceiro mais oneroso, a seguir ao da doença cardíaca isquémica e ao da doença cerebrovascular [1, 3].

Apesar da dimensão global da doença, da sua natureza evolutiva e do seu impacto a diversos níveis, não existe atualmente um programa nacional vocacionado para a prevenção e diagnóstico da hepatite C, e estão presentes inúmeros obstáculos económicos à aprovação e instituição dos tratamentos mais recentes para estes doentes [3].

### **Epidemiologia da hepatite C crónica em Portugal**

Quatro estudos nacionais investigaram a epidemiologia do VHC. O primeiro estudo data de 2001 [24] e incluiu 618 participantes, 75% do sexo masculino, com uma média de idades de 38 anos. O segundo estudo foi publicado em 2011 [25], com 1907 participantes, maioritariamente do sul do país, 68% do sexo masculino, média de idades de 41 anos. O terceiro estudo data de 2013 [26] e caracteriza uma amostra de 121 doentes infetados com VHC seguidos na consulta de hepatologia do hospital Fernando da Fonseca. O quarto estudo, de 2014 [1], faz a caracterização epidemiológica da população portuguesa com infeção crónica por VHC através de uma revisão de literatura entre 1989 e 2013. Visa ainda a caracterização da história natural da doença, da prática clínica atual, do cálculo de custos associados aos diferentes estadios de progressão da doença e a avaliação do impacto do VHC na qualidade de vida dos doentes.

Este último estudo [1] estimou que quanto à progressão da doença hepática, 60% dos doentes portugueses se encontram atualmente com hepatite C crónica, cerca de 30% com cirrose compensada, 6% com cirrose descompensada e 4% desenvolveram carcinoma hepatocelular. Estimaram-se percentagens muito elevadas de VHC nos doentes com história de uso de drogas por via endovenosa (50%), em particular nos utilizadores de longa duração (80%) e nos doentes coinfetados pelo VIH (30%). Este constitui o principal fator de risco associado à infeção [24]. Outros grupos de risco identificados, embora menos prevalentes, foram os doentes em hemodiálise (5%), recetores de transfusões sanguíneas antes de 1992 (2%) e filhos de mulheres infetadas pelo VHC (transmissão vertical, 1,5%) [1]. O genótipo 1 foi o mais prevalente, em consonância com outros estudos internacionais, estando presente em 50-60% dos doentes. Os dados sugerem uma diferença de prevalência entre o sexo masculino (0.19%) e o sexo feminino (0.06%), com maior prevalência no primeiro [1, 3].

### **Terapêutica da hepatite C crónica em Portugal**

A hepatite por vírus C deve constituir uma prioridade em termos de cuidados de saúde, pelo reconhecimento do seu impacto na progressão da doença hepática crónica. Permitir o acesso a terapêuticas eficazes e bem toleradas pelos doentes pode reduzir significativamente a morbilidade e mortalidade atribuídas à doença [1, 5].

Existe tratamento curativo para a hepatite C crónica. É de extrema relevância proporcionar aos doentes a melhor terapêutica antivírica disponível, uma vez que naqueles que atingem a cura virológica a taxa de recidiva da replicação viral é inferior a 1%. Mais relevante, em doentes sem cirrose ocorre regressão da fibrose e resolução da doença hepática, e em todos os doentes reduz-se muito significativamente o risco de progressão para descompensação hepática e carcinoma hepatocelular [1, 4, 5].

O principal objetivo da terapêutica médica do VHC é então obter a erradicação viral ou cura virológica. Esta avalia-se na prática clínica pela indetetabilidade mantida da carga vírica (ARN-VHC pesquisado no soro por método sensível, nomeadamente PCR em tempo real) seis meses após o final do tratamento, designando-se por resposta virológica mantida (RVM) [1, 4].

Outros objetivos do tratamento, para além da erradicação da infeção e prevenção de complicações graves, são a redução da atividade necroinflamatória e do risco de fibrose, a redução da morbimortalidade associada à infeção, a prevenção da transmissão da infeção e a limitação das manifestações extra-hepáticas associadas ao VHC [4, 5].

O progresso na eficácia da terapêutica tem sido enorme desde os primeiros tratamentos com interferão (IFN) alfa-2a e alfa-2b, com taxa de cura próxima dos 10%. A terapêutica atualmente aprovada em Portugal é a terapêutica dupla com IFN-alfa peguilado (Peginterferão) e ribavirina, disponível desde há cerca de 10 anos e garantindo uma taxa de cura próxima dos 40-50% nos doentes com infeção crónica por genótipo 1. Desde 2011 novos fármacos foram introduzidos e submetidos a aprovação pelas agências americana e europeia do medicamento, nomeadamente o boceprevir e o telaprevir. Estes fármacos são inibidores das proteases do VHC, de administração oral, devendo ser combinados com o peginterferão e a ribavirina num esquema terapêutico triplo. Esta nova terapêutica permite incrementar a taxa de cura para cerca de 60-70% em doentes infetados pelo genótipo 1 e não submetidos a qualquer tratamento prévio (*naïve*). Este é um progresso assinalável, sobretudo quanto aos já referidos benefícios da cura. Todos os doentes *naïves* devem ser considerados para tratamento. No caso dos doentes infetados com genótipo 1, a terapêutica dupla é 1ª linha, sendo administrada durante 4 semanas, tempo após o qual se avalia a resposta virológica rápida (RVR) que condicionará as decisões terapêuticas subsequentes. A terapêutica tripla está indicada nos doentes que não obtiveram RVM em tratamento anterior com esquema duplo e com fibrose avançada, F3 ou F4, em estadiamento pela classificação METAVIR ou medida por elastografia transitória (Fibroscan®) [4].

Em qualquer destes esquemas terapêuticos é fundamental monitorizar o surgimento de efeitos adversos, mais frequentes nos doentes tratados com inibidores das proteases. Nestes, surge um aumento do risco de anemia de cerca de 20%, comparando com o peginterferão e ribavirina. Nestes últimos, os efeitos cutâneos são comuns, sobretudo a dermatite eczematosa. Estas lesões devem ser adequadamente classificadas para se definir a melhor abordagem terapêutica [4].

Em 2013 foram aprovados novos regimes terapêuticos. O primeiro inclui sofosbuvir em combinação com ribavirina com o seu peginterferão, o segundo é uma combinação tripla de simeprevir, peginterferão e ribavirina para doentes com VHC genótipo 1. Estes regimes permitem taxas mais elevadas de eficácia, com melhor tolerabilidade, são de administração simples e parecem promover *outcomes* importantes para os doentes. Por outro lado também apresentam boa relação custo-benefício, quando se consideram os custos globais associados à abordagem da doença e tratamento das suas complicações [6].

### **QdVS nos doentes com hepatite C**

#### **Relevância do estudo da QdVS**

Uma abordagem integrada da prática clínica e investigação clínica em medicina tem um papel cada vez mais relevante, aliando as medidas tradicionais biomédicas (monitorização dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos) às medidas de saúde psicossocial, de bem-estar geral e QdVS (health related quality of life – HRQOL) [15, 27].

A QdVS está conceptualmente incluída num conjunto de medidas que pretendem capturar as vivências dos doentes, baseando-se no feedback direto acerca do seu estado de saúde, sem interferência ou interpretação clínica por parte do profissional de saúde. Estas medidas designam-se *Patient Reported Outcomes* (PRO) e pretendem ajudar a compreender o impacto da doença crónica em dimensões relevantes para o doente. Englobam inúmeras dimensões relevantes como a fadiga e produtividade laboral. Pretendem ajudar a compreender o impacto da doença crónica em dimensões relevantes para o doente [6].

Assim a QdVS emerge como ferramenta fundamental para medir o impacto de várias condições clínicas crónicas, cuja prevalência tem vindo a aumentar, nomeadamente no âmbito da doença gastrointestinal e da hepatologia, em contexto clínico e de políticas de saúde [11, 19, 20, 28].

A QdVS é abarcada pela categoria geral de qualidade de vida (QOL), que inclui dimensões ainda mais amplas da vida da pessoa, tais como a influência do ambiente, a liberdade, aspetos económicos, culturais, valores e espiritualidade. A QdVS foca especificamente o impacto da saúde no bem-estar do doente. É um constructo multidimensional que inclui medidas de auto-relato de saúde física e mental e de bem-estar social [6].

O modelo da QdVS preconiza que a percepção que a pessoa tem da sua saúde se associa ao seu estado funcional e emocional, à sintomatologia e a variáveis fisiológicas. Poderá assim ser possível fomentar a qualidade de vida ao melhorar a percepção de saúde do doente, trazendo para o acompanhamento clínico as várias dimensões de vida afetadas pela doença [19].

A doença hepática crónica confere um enorme potencial de prejuízo da qualidade de vida, evidenciado por múltiplos aspetos: pelo estigma da doença e as dificuldades psicossociais que este pode gerar [7, 9, 10]; pelos sintomas físicos inespecíficos e manifestações relacionadas com a doença hepática [11] ; pelas manifestações extra-hepáticas (muitas vezes psicológicas e psiquiátricas, como depressão, ansiedade e disfunção neuro-cognitiva) [12-14]; pela gravidade progressiva e surgimento de complicações da doença hepática avançada (nomeadamente cirrose e CHC) [4]. Na literatura é de facto ubíqua a referência ao impacto negativo da hepatite C crónica na QdVS em qualquer estadio [11, 15, 16].

Torna-se portanto imperiosa a avaliação compreensiva das dimensões que contribuem para a qualidade de vida dos doentes com hepatite C crónica. Avaliar a qualidade de vida permitirá um conhecimento mais aprofundado do impacto da hepatite C em várias esferas da vida quotidiana dos doentes, promovendo informação relevante para tomadas de decisão clínicas quanto às intervenções (médicas, psicossociais) e terapêuticas a adotar. Por outro lado, ao dar voz à percepção dos doentes sobre as suas dimensões de saúde, esta abordagem pretende dotá-los de uma participação mais ativa no seu tratamento e facilitar a comunicação com a equipa multidisciplinar envolvida nos seus cuidados [9]. Tem-se demonstrado que quando a comunicação com o profissional de saúde engloba as dimensões psicossociais para além dos aspetos físicos da doença, os doentes apresentam maior grau de satisfação com o acompanhamento clínico, reportam menos sintomas e revelam maior adesão ao tratamento [11].

### **Avaliação da QdVS**

A QdVS (*Health Related Quality of Life - HRQoL*) é um constructo multidimensional que engloba os domínios do funcionamento físico, psicológico (bem-estar e estado emocional) e social, reportando-se à percepção do doente sobre o seu estado de saúde. Permite avaliar o impacto da doença crónica, da sintomatologia, das terapêuticas e incapacidades a curto e longo prazo [6, 11, 17].

Inúmeros instrumentos foram elaborados para medir a QdVS, designadamente instrumentos genéricos e específicos. Os instrumentos genéricos incluem um espectro de domínios de qualidade de vida que se aplicam a várias populações de doentes, permitindo a comparação dos resultados entre várias populações e com controlos saudáveis. Contudo não identificam domínios específicos da doença em estudo, que podem ser importantes para estabelecer mudanças clínicas. São exemplos o SF-36® e o WHOQOL®, que se encontram validados para a população portuguesa. O SF-36® é o instrumento genérico de QdVS mais

utilizado atualmente em estudos a nível internacional, sendo sensível para doença de gravidade leve a severa e para a população geral saudável [11, 18].

Os resultados das medidas de qualidade de vida revelaram estar fortemente relacionados com a função fisiológica e a mortalidade, justificando a necessidade de criar instrumentos mais sensíveis à história natural de cada doença e aos efeitos do tratamento. Assim surgiram os instrumentos específicos que foram desenvolvidos combinando itens genéricos com itens mais relacionados com particularidades da doença, com a experiência clínica e o feedback dos doentes. Pretendem por isso ser mais específicos e sensíveis a alterações na QdVS, por vezes pequenas mas relevantes no contexto clínico [20, 28].

No âmbito da doença hepática crónica, os instrumentos específicos mais utilizados são o Chronic Liver Disease Questionnaire - CLDQ® [15], o Hepatitis Quality of Life Questionnaire - HQOLQ® [29, 30] e o Liver disease Quality of life instrument - LDQOL® 1.0 [31]. Estes instrumentos específicos não se encontram validados para a população de doentes portugueses com hepatite por VHC ou outra forma de doença hepática crónica.

Na avaliação da doença hepática crónica de qualquer etiologia recomenda-se a utilização de ambos os tipos de instrumentos, de forma a captar quer os aspetos globais da QdVS (e permitir a comparação com outras condições de saúde e populações), quer as particularidades da expressão da doença hepática, procurando uma compreensão mais completa da experiência da doença [19, 20, 28].

O Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ®) é um instrumento específico elaborado por Younossi, Z. M., Guyatt, G., Kiwi, M., Boparai, N. & King, D. em 1999 [15], validado para a doença hepática crónica de qualquer etiologia e em qualquer estadio de progressão [20, 28]. Foi traduzido para diversas línguas e validado em diversos países da Europa, nomeadamente Alemanha [32], Espanha [33] e Itália [34], bem como para a língua portuguesa do Brasil [35, 36]. Estas versões apresentam boas propriedades psicométricas nos parâmetros de fiabilidade e validação [28]. O CLDQ® e as suas versões adequadamente traduzidas e validadas são considerados úteis como medida da QdVS em ensaios clínicos de doentes com doença hepática crónica em diferentes línguas e culturas, mas mais estudos são necessários para testar a sua aplicabilidade em larga escala [20, 28]. O CLDQ® encontra-se traduzido para a língua portuguesa de Portugal, mas não foi validado nesta população.

### **Qualidade de vida nos doentes com hepatite C: dados relevantes**

Grande parte dos estudos de qualidade de vida na doença hepática crónica focam a infeção por vírus C, o que se pode justificar pela prevalência desta forma de doença hepática, pela sua evolução para estadios de gravidade crescente, e pelos reconhecidos efeitos laterais debilitantes da terapêutica dupla mais utilizada, com peginterferão e ribavirina [4, 11].

Inúmeros estudos revelam que os doentes com hepatite C crónica apresentam uma QdVS diminuída comparando com a população de referência, independentemente da etiologia, estadio ou gravidade da doença [15, 16, 37]. Os níveis de qualidade de vida parecem assemelhar-se aos de doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica ou insuficiência cardíaca congestiva, o que novamente remete para a dimensão da doença hepática no espectro atual das doenças crónicas [27].

Nos estudos de avaliação da qualidade de vida pelo SF-36® os domínios significativamente mais baixos nestes doentes são desempenho físico [16], saúde em geral, saúde mental, funcionamento social e vitalidade. A escala de vitalidade assumiu em alguns estudos particular relevância, já que mede sintomas frequentemente referidos pelos doentes, como a fadiga e o nível de energia [13, 16]. A respeito da avaliação com este instrumento genérico, Spiegel *et al.* [16] propõem que uma diferença de 7 a 15 pontos observada entre os doentes com infeção por VHC com doença compensada e controlos saudáveis representa uma diferença clinicamente significativa ao longo de todas as escalas, o que permite valorizar os resultados em termos de impacto na qualidade de vida. Na escala de vitalidade estes autores sugerem que uma alteração de 4.2 pontos nos doentes infetados com o VHC representa a diferença mínima significativa em termos de qualidade de vida.

O impacto negativo na qualidade de vida parece relacionar-se mais com a sintomatologia e as complicações da doença hepática já referidas do que com o grau histológico de inflamação ou modo de aquisição da doença. De facto, alterações bioquímicas e histológicas subtis não são percebidas como clinicamente importantes pelos doentes, sugerindo que as medidas tradicionais laboratoriais podem não conseguir captar o espectro global de doença relacionada com o VHC [15, 16, 20]. Nos estadios avançados de doença hepática crónica e na cirrose hepática (à medida que o score *Child-Pugh* é mais elevado) ocorre uma diminuição mais acentuada da qualidade de vida, expressa em todos os domínios do CLDQ® e nos domínios de função física, desempenho físico, saúde em geral e desempenho emocional do SF-36® [19, 27].

Contudo, embora a maioria dos doentes se apresentem assintomáticos nos estadios iniciais da infeção por VHC, também tem sido demonstrado que a própria infeção se associa à diminuição da qualidade de vida mesmo na ausência de doença hepática avançada. Esta diminuição pode estar presente em todos os domínios de qualidade de vida avaliados pelos SF-36®, embora não de forma tão acentuada como ocorre na doença hepática avançada. Este decréscimo da qualidade de vida parece relacionar-se com a presença de sintomas extra-hepáticos concomitantes, com estigma e perceção da doença e com perturbações psicossociais, nomeadamente a disfunção cognitiva subclínica associada ao VHC [16, 19, 38, 39].

O conhecimento de que a hepatite por VHC diminui a qualidade de vida em qualquer estadio da doença legitima a importância de medir a QdVS de forma mais persistente na prática clínica. Esta abordagem permitirá compreender de forma mais completa o impacto da doença

em cada doente específico e contribuir para uma abordagem otimizada de monitorização e tratamento [16].

Os fatores sociodemográficos, socioeconómicos, psicossociais, hábitos (consumo de álcool) bem como os aspetos clínicos e as comorbilidades médicas parecem ser determinantes importantes da qualidade de vida na hepatite por VHC e na doença hepática crónica. A idade avançada, o género feminino, o baixo estatuto socioeconómico, a sobrecarga económica e a fraca perceção de saúde revelaram correlação positiva com a diminuição da qualidade de vida medida pelo SF-36®. A idade e a presença de cirrose são variáveis com correlação positiva significativa em todas as escalas do SF-36®. Doentes do sexo feminino reportam maior prejuízo da qualidade de vida nas escalas do SF-36® de função física, função social, dor física, saúde em geral, vitalidade e saúde mental [19, 40, 41].

### **Influência da terapêutica antiviral na qualidade de vida**

Doentes submetidos a terapêutica antiviral (mais frequentemente terapêutica dupla) podem revelar, no início do tratamento, níveis de qualidade de vida mais baixos comparativamente aos doentes sem terapêutica, o que se relaciona com os efeitos secundários amplamente referidos na literatura (fadiga, depressão, insónia, sintomas musculares, disfunção cognitiva) [14, 39].

Contudo, nos doentes que atingem RVM no decurso da terapêutica antiviral, os scores SF-36® melhoram significativamente nas dimensões função física, saúde em geral, vitalidade e domínio emocional, comparando com os doentes que não respondem à terapêutica com cura virológica [39].

Estes dados sugerem o benefício de iniciar e manter a terapêutica antiviral pelo tempo adequado, procurando uma resposta viral mantida. Estão documentadas muitas outras vantagens da terapêutica adequada e eficaz, sobretudo a redução da progressão para cirrose e o risco significativamente inferior de desenvolvimento de CHC. Este conhecimento traz novos *insights* à importância de proporcionar aos doentes os esquemas terapêuticos mais adequados e eficazes e deve ser considerado no âmbito das políticas de saúde nacionais [13, 42].

## **PROBLEMAS**

Diversos estudos referem que a Hepatite C crónica tem efeitos deletérios na QdVS dos doentes. No entanto, em Portugal não são conhecidos estudos sobre a qualidade de vida na população de doentes com hepatite C crónica com recurso a instrumentos de avaliação da qualidade de vida genéricos e específicos. Por conseguinte, existe falta de conhecimento sistematizado sobre a perceção destes doentes acerca das dimensões de saúde afetadas pela doença hepática crónica para além da saúde física.

## **QUESTÕES**

1. A QdVS está diminuída nos doentes portugueses com Hepatite C crónica seguidos na consulta de Hepatologia do CHP-HSA?
2. Que aspetos da QdVS estão alterados nos doentes com Hepatite C crónica seguidos na consulta de Hepatologia do CHP-HSA?

## **OBJETIVOS**

Avaliar a qualidade de vida de doentes com Hepatite C crónica seguidos na consulta de Hepatologia do CHP-HSA, por meio de dois instrumentos de avaliação da qualidade de vida, um instrumento genérico validado para a população portuguesa (SF-36v2®) e um instrumento específico traduzido para a população portuguesa (CLDQ®).

## **INTERVENIENTES**

### **Instituições, Departamentos e Serviços**

- Centro Hospitalar do Porto (CHP).
  - Hospital de Santo António (HSA).
    - Departamento de Medicina (DM).
      - Serviço de Gastrenterologia (SGA).

### **Equipa de Investigação**

#### *Constituição*

#### Aluno

Andreia Rei: aluna da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC), do 6º ano do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP.

#### Orientador do projeto

- Isabel Pedroto: médica, especialista em Gastrenterologia, chefe de serviço, doutorada em Ciências Médicas, diretora do Serviço de Gastrenterologia do HSA/CHP, professora auxiliar convidada do ICBAS/UP.

#### Supervisor da DIIC

- Margarida Lima: médica, especialista em Imunohemoterapia, assistente hospitalar graduada do Serviço de Hematologia Clínica do HSA/CHP, doutorada em Ciências Médicas, professora auxiliar convidada do ICBAS/UP, regente da DIIC.

#### Outros investigadores

- Ricardo Pinto: médico, especialista em Gastrenterologia, assistente hospitalar graduado do Serviço de Gastrenterologia do HSA/CHP, doutorado em Ciências Médicas, professor auxiliar convidado do ICBAS/UP.
- Odete Lima, Enfermeira no departamento de ambulatório - consulta externa de Gastrenterologia do HSA/CHP, pós-graduada em Gestão em Enfermagem em Unidades de Saúde.

#### *Funções e responsabilidades*

- A conceção e elaboração da proposta e a execução do projeto são da responsabilidade do aluno;
- Os Orientadores acompanharão o aluno na elaboração de proposta, na execução do projeto e na análise e interpretação dos resultados;
- A Regente da DIIC supervisionará todas as fases do projeto, desde a sua conceção até à apresentação dos resultados, passando pela sua execução e análise/interpretação dos dados;
- Os restantes investigadores irão colaborar em aspetos específicos do projeto, conforme especificado adiante.

#### *Tempo dedicado ao projeto*

| Nome e apelido | Função       | % Tempo de dedicado ao projeto | Nº de meses | Pessoas * Mês      |
|----------------|--------------|--------------------------------|-------------|--------------------|
| Andreia Rei    | Aluno        | 10%                            | 22 meses    | 2,20 pessoas * mês |
| Isabel Pedroto | Orientador   | 2,5%                           | 22 meses    | 0,55 pessoas * mês |
| Margarida Lima | Supervisor   | 2,5%                           | 22 meses    | 0,55 pessoas * mês |
| Ricardo Pinto  | Investigador | 1%                             | 2 meses     | 0,02 pessoas * mês |
| Odete Lima     | Investigador | 2,5%                           | 6 meses     | 0,15 pessoas * mês |
| Total          |              |                                |             | 3,47 pessoas * mês |

#### *Condições e motivações para a realização do estudo*

##### Capacidades instaladas e recursos disponíveis

A implementação dos objetivos do projeto decorrerá no espaço físico da consulta de Hepatologia do CHP. Será realizada pela aluna da DIIC sob supervisão da Orientadora da investigação e com a colaboração da Enfermeira afeta à consulta de Hepatologia.

##### Mérito da equipa de investigação

A consulta de Hepatologia do HSA/CHP está integrada na consulta externa de Gastrenterologia, a par das consultas de patologia geral, doença inflamatória, proctologia, e risco familiar. Em termos de recursos humanos a consulta de Gastrenterologia é realizada por 16 médicos, 1 enfermeira (à sexta-feira 2 enfermeiras), 1 administrativa e 1 assistente operacional. Preconizando uma abordagem multidisciplinar, a consulta de enfermagem dá apoio à consulta

médica, sendo responsável pela componente do ensino, acompanhamento e vigilância dos doentes com hepatite vírica submetidos a tratamento com terapêutica anti-viral dupla ou tripla. A consulta de enfermagem faz ainda, todos os dias da semana, atendimento telefónico ou presencial ao doente com VHC sob tratamento com intercorrências deste derivadas.

Na consulta inicial multidisciplinar (médica/enfermagem) é normativo o preenchimento da *Checklist* de preparação do utente com infeção por VHC para o tratamento. Nesta consulta são abordados e reforçados aspetos relevantes nos cuidados da doença, nomeadamente: informação sobre o tratamento proposto, esquema e duração; consentimento do doente; importância da adesão à terapêutica, da abstinência de álcool e uso de medidas anticoncepcionais; dietas específicas; ensinamentos sobre cuidados gerais; importância da vigilância envolvendo o utente e família no processo de tratamento; como levantar a medicação; indicação do circuito a seguir na próxima consulta, agendamento de exames complementares de diagnóstico e consulta.

Após levantar a medicação na farmácia hospitalar o doente regressa à consulta de enfermagem, onde será realizado o ensino relativo aos fármacos prescritos, verificada a medicação, entregue material de leitura e diários de registo das tomas. Para além da administração da medicação, será também realizado o ensino sobre efeitos secundários e conselhos para os minimizar, alertas para a prevenção de complicações, estabelecimento do horário das tomas e aconselhamento em caso de esquecimento de toma, técnica de auto-administração, cuidados de armazenamento e manutenção dos fármacos.

A consulta de seguimento em Hepatologia cumpre diversos objetivos: monitorizar e registar sinais e sintomas; monitorizar sinais vitais; avaliar efeitos secundários da terapêutica; verificar e analisar o diário de medicação, reforçar os ensinamentos; reforçar a importância da adesão terapêutica; ajustar e administrar a medicação.

A consulta de Hepatologia tem colaborado, desde 2011, com diversos protocolos internacionais e ensaios clínicos (Janssen® TMC 435-TiDP 16-C216; TMC 435-HPC-3001; Merck&Co.®, 6MA protocolo MK-3034-040 (P07755); Roche® MV 25600 (GenC) e Pegbase – MV 25599, entre outros) realizados a doentes com hepatites víricas, o que revela o empenho e interesse da equipa em promover atividades de investigação clínica com potencial de melhorar os cuidados clínicos e otimizar acompanhamento destes doentes.

#### Motivações pessoais para a realização do estudo

A motivação *major* para a realização deste estudo advém da necessidade de adquirir maior destreza na conceção e implementação de um projeto de investigação clínica, ferramentas fundamentais para uma formação médica mais completa, bem como pela possibilidade de apresentar o estudo em prova de dissertação do MIM. A área da Gastrenterologia foi a eleita pelo interesse crescente nas patologias do foro gastrointestinal, cultivado desde o 4º ano da formação clínica em Medicina e potenciado pelo entusiasmo dos professores auxiliares desta área de especialidade. A proposta de avaliar a qualidade de vida prende-se com o interesse em

estudar uma abordagem mais integrada do doente, abrangendo as dimensões psicológica e social sem descurar a evolução fisiopatológica da doença, abordagem capaz de ser implementada no quotidiano dos cuidados de saúde. A população de doentes com hepatite C crónica foi escolhida por se desconhecerem resultados sobre a sua qualidade de vida na literatura nacional, pela atual problemática no acesso a novos tratamentos que foca a atenção nas necessidades fisiológicas e psicossociais destes doentes, e por existir uma casuística relevante na consulta de Hepatologia do CHP.

## **METODOLOGIA**

### **Critérios de revisão da literatura**

Para a revisão de literatura foram consultadas as bases de dados eletrónicas MEDLINE® e Sistema Descoberta U.PORTO, bem como as ferramentas eletrónicas PubMed, Academic Search Complete (EBSCO) e Scielo. A pesquisa recorreu essencialmente aos seguintes *medical subject headings* (MeSH): *hepatitis C*, *chronic hepatitis C*, e *quality of life*. Na revisão bibliográfica foram consultados artigos de revisão, artigos originais, artigos recomendações de associações europeias de hepatite C, normas da Direção Geral de Saúde portuguesas, e ocasionalmente comentários de autores relevantes no âmbito do tema em estudo. Foram apenas admitidos estudos publicados em língua inglesa e indexados no PubMed, bem como artigos em língua portuguesa, alguns não indexados no PubMed mas cuja inclusão se justifica pela necessidade de conhecer o estado da arte sobre o tema em Portugal. Admitiram-se artigos publicados nos últimos 16 anos (1998-2014), opção justificada pela importância de englobar os estudos pioneiros de desenvolvimento de instrumentos para avaliar a qualidade de vida na população de doentes com hepatite C.

### **Desenho do estudo**

#### *Tipo de estudo*

O presente estudo é de investigação clínica, nacional e institucional, observacional e transversal, de carácter descritivo e de âmbito clínico e epidemiológico.

#### *Universo, população e amostra*

##### Universo:

Doentes com Hepatite C crónica de idade igual ou superior a 18 anos.

##### População:

Doentes com Hepatite C crónica com idade igual ou superior a 18 anos, seguidos na Consulta de Hepatologia do CHP (estima-se que sejam seguidos, atualmente, nesta consulta cerca de 400 doentes com hepatite c crónica).

##### Amostra:

Tamanho pretendido para a amostra: 50 doentes; método de amostragem: não aleatória, por conveniência (consecutiva).

### *Seleção dos participantes*

Serão selecionados os doentes com hepatite C crónica que frequentem a consulta de Hepatologia do CHP entre Abril de 2015 e Outubro de 2015, até atingir o tamanho pretendido para a amostra.

### *Critérios de elegibilidade*

#### Critérios de inclusão

- a) Ser utente da consulta de Hepatologia do CHP;
- b) Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- c) Ter o diagnóstico de hepatite C crónica (elevação da transaminase (ALT) há pelo menos 6 meses e evidência histológica de hepatite C, excluindo Ag HBs+, ou deteção de ARN do VHC).
- d) Ser capaz de compreender e completar os questionários.

#### Critérios de exclusão

- a) Ter doença hepática crónica não compensada (classificação *Child-Pugh* > A);
- b) Ter um episódio prévio de descompensação da doença hepática (ascite, hemorragia digestiva, encefalopatia hepática).
- c) Ter co-infecção por VHB e/ou VIH/SIDA.
- d) Ter outras formas de doença hepática não viral (alcoólica, auto-imune).

### **Plano de trabalho**

#### *Tarefas associadas ao projeto*

#### Lista de tarefas

Durante a execução do projeto estão previstas as seguintes tarefas:

| Nº da tarefa | Designação da tarefa                                                            | Data de início<br>(dia/mês/ano) | Data de conclusão<br>(dia/mês/ano) |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| 1            | Autorização para utilização do instrumento CLDQ®                                | 20/10/2014                      | 22/12/2014                         |
| 2            | Versão em língua portuguesa do CLDQ®                                            | 20/10/2014                      | 22/12/2014                         |
| 3            | Conversão dos instrumentos em formulários de leitura eletrónica                 | 15/03/2015                      | 15/04/2015                         |
| 4            | Informação sobre o estudo, consentimento informado e aplicação dos instrumentos | 15/04/2015                      | 16/10/2015                         |

#### Descrição das tarefas

|                                                                   |                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tarefa 1:</b> Autorização para utilização do instrumento CLDQ® |                                                                                                    |
| Duração:                                                          | 2 meses                                                                                            |
| Datas previstas para o início e conclusão                         | 20/10/2014 a 22/12/2014                                                                            |
| Instituições, departamentos e serviços:                           | Não aplicável                                                                                      |
| Objetivos:                                                        | Obter autorização do autor do instrumento de qualidade de vida CLDQ® para sua utilização no estudo |
| Descrição:                                                        | Escrita e envio de <i>e-mails</i> para o autor do instrumento                                      |
| Investigadores envolvidos:                                        | Andreia Rei                                                                                        |
| Funções e responsabilidades dos investigadores:                   | Gestão da comunicação com o autor do instrumento                                                   |

| <b>Tarefa 2: Versão em língua portuguesa do CLDQ®</b> |                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duração:                                              | 2 meses                                                                                                                                                                 |
| Datas previstas para o início e conclusão             | 20/10/2014 a 22/12/2014                                                                                                                                                 |
| Instituições, departamentos e serviços:               | CHP, HSA, Serviço de Gastreenterologia                                                                                                                                  |
| Objetivos:                                            | Obter versão em língua portuguesa do instrumento CLDQ® para utilização na população de doentes portugueses.                                                             |
| Descrição:                                            | Solicitar, se disponível, versão em língua portuguesa ao autor do instrumento, ou Proceder às etapas de tradução e retrotradução do instrumento para língua portuguesa. |
| Investigadores envolvidos:                            | Andreia Rei, Isabel Pedroto, Ricardo Pinto                                                                                                                              |
| Funções e responsabilidades dos investigadores:       | Gestão da comunicação com o autor do instrumento.<br>Definir etapas e construir equipa de tradução e retrotradução do instrumento.                                      |

| <b>Tarefa 3: Conversão dos instrumentos em formulários de leitura eletrónica</b> |                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duração:                                                                         | 1 mês                                                                                            |
| Datas previstas para o início e conclusão                                        | 15/03/2015 a 15/04/2015                                                                          |
| Instituições, departamentos e serviços:                                          | CHP, HSA, Departamento de Gestão da Qualidade, Risco, Higiene, Saúde e Segurança (DGQRHSS).      |
| Objetivos:                                                                       | Conferir maior rapidez ao processamento de dados                                                 |
| Descrição:                                                                       | Elaborar formulários de leitura eletrónica para os 4 instrumentos de recolha de dados utilizados |
| Investigadores envolvidos:                                                       | Andreia Rei, Isabel Pedroto                                                                      |
| Funções e responsabilidades dos investigadores:                                  | Conceber e propor a distribuição e organização de dados nos formulários.                         |

| <b>Tarefa 4: Informação sobre o estudo, consentimento informado e aplicação dos instrumentos</b> |                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Duração:                                                                                         | 6 meses                                                                                                                                                                          |
| Datas previstas para o início e conclusão                                                        | Abril de 2015 a Outubro de 2015                                                                                                                                                  |
| Instituições, departamentos e serviços:                                                          | CHP, HSA, Serviço de Gastreenterologia, Consulta externa de Hepatologia.                                                                                                         |
| Objetivos:                                                                                       | Informar os doentes sobre o estudo, obter o seu consentimento informado para a participação no estudo e aplicar os instrumentos de recolha de dados.                             |
| Descrição:                                                                                       | Obtenção de dados sociodemográficos e clínicos. Aplicação de dois questionários de avaliação da qualidade de vida                                                                |
| Investigadores envolvidos:                                                                       | Andreia Rei, Isabel Pedroto, Odete Lima                                                                                                                                          |
| Funções e responsabilidades dos investigadores:                                                  | Assegurar que os doentes compreendem o estudo, aceitam participar voluntariamente. Assegurar a correta aplicação dos questionários e a compreensão dos itens que os compreendem. |

### **Material e métodos**

Pretende-se avaliar a QdVS de 50 doentes com hepatite C crónica, de idade igual ou superior a 18 anos, que frequentem a consulta de Hepatologia do CHP entre Abril de 2015 e Outubro de 2015, recorrendo aos questionários CLDQ® e SF-36v2® aplicados em entrevista presencial, e caracterizando, do ponto de vista sociodemográfico e clínico a população em estudo.

- O estudo será implementado após análise da proposta pela Comissão de Ética para a Saúde do CHP, Gabinete Coordenador de Investigação do CHP e Direção Clínica do CHP, e autorização do Conselho de Administração do CHP.
- Na Consulta de Hepatologia do CHP, os doentes elegíveis serão informados sobre o estudo (ficha de informação sobre o estudo ao doente apresentada em anexo), assegurando a confidencialidade dos dados.
- Após obtenção do consentimento informado do doente (termo de consentimento escrito em anexo) serão aplicados os instrumentos de recolha de dados através de entrevista presencial com os doentes que compareçam na consulta de Hepatologia no CHP previamente agendada, pelo investigador Andreia Rei, sob supervisão direta do investigador Isabel Pedroto. Esta entrevista decorrerá antes da consulta de Hepatologia ou imediatamente após, com tempo estimado de administração entre 20 a 30 minutos.
- Para além disso, serão preenchidas formulários de dados sociodemográficos e de avaliação clínica, também presentes em anexo, que visam a obtenção dos dados necessários relativos à avaliação epidemiológica e caracterização da doença.

O presente estudo não envolve a utilização de equipamento adicional nem outros consumíveis.

#### *Instrumentos de recolha de dados*

No estudo serão utilizados os seguintes instrumentos de recolha de dados, apresentados em anexo:

- I. Ficha de dados sociodemográficos;
- II. Ficha de avaliação clínica do doente;
- III. *Chronic Liver Disease Questionnaire*, CLDQ® (versão em língua portuguesa)
- IV. *MOS Short Form Health Survey – 36 Item (version 2)*, SF-36v2® (versão em língua portuguesa)

### **Chronic Liver Disease Questionnaire, CLDQ®**

No que respeita a avaliação da qualidade de vida, o *Chronic Liver Disease Questionnaire* - CLDQ®, desenvolvido por Younossi *et al.* [15], trata-se do instrumento específico mais utilizado na doença hepática crónica, revelando índices de confiabilidade e validade apropriados. Pode ser utilizado em indivíduos com doença hepática de qualquer etiologia e em todos os estadios de cirrose hepática (vários estudos revelaram que o instrumento permite discriminar entre diferentes estadios da doença hepática de acordo com a classificação *Child-Pugh*) [15, 43] Encontra-se traduzido, adaptado e validado para inúmeras línguas europeias e para a língua Portuguesa do Brasil [32-36]. Consiste num instrumento auto-administrado com 29 itens apresentados numa escala de *Likert* de 7 pontos, em que os scores mais elevados indicam a menor frequência de sintomas e por conseguinte uma melhor QdVS. Os itens agrupam-se em 6 subescalas: fadiga, atividade, função emocional, sintomas abdominais, sintomas sistémicos e preocupação com doença [11, 15, 35].

O CLDQ® compreende 29 itens divididos em 6 domínios. Estas subescalas, bem como o número de itens em cada subescala e as respetivas questões do instrumento estão representadas na tabela 1.

**Tabela 1:** Subescalas do CLDQ® [43]

| Subescala                       | Nº de itens | Questões do CLDQ        |
|---------------------------------|-------------|-------------------------|
| <b>Fadiga</b>                   | 5           | 2,4,8,11,13             |
| <b>Atividade</b>                | 3           | 7,9,14                  |
| <b>Função emocional</b>         | 8           | 10,12,15,16,19,20,24,26 |
| <b>Sintomas abdominais</b>      | 3           | 1,5,17                  |
| <b>Sintomas sistémicos</b>      | 5           | 3,6,21,23,27            |
| <b>Preocupação com a doença</b> | 5           | 18,22,25,28,29          |

Cada item é respondido de acordo com a seguinte escala de *Likert* de 7 pontos:

|        |                        |                     |                     |                     |                           |       |
|--------|------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|-------|
| Sempre | A maior parte do tempo | Durante muito tempo | Durante algum tempo | Durante pouco tempo | Durante muito pouco tempo | Nunca |
| 1      | 2                      | 3                   | 4                   | 5                   | 6                         | 7     |

O score de cada subescala é calculado pela média dos itens que constituem essa subescala, e o score global é calculado com base na média de todas as subescalas.

**MOS Short Form Health Survey – 36 Item (version 2), SF-36v2®**

O Questionário de estado de saúde, SF-36v2® é um instrumento de avaliação da qualidade de vida genérico, utilizado para avaliar o estado de saúde, originalmente desenvolvido por Jonh Ware Jr e Cathy Sherbourn [44, 45]. É constituído por 36 itens agrupados em oito domínios: função física, desempenho físico, saúde geral, vitalidade, desempenho emocional, função social, saúde mental e dor. Por sua vez estes domínios contribuem para uma das duas medidas sumário, física ou mental [46]. Encontra-se adaptado e validado para a população portuguesa [17, 18]. É um dos instrumentos genéricos mais utilizados em estudos nacionais e internacionais pois permite comparação com outras condições crónicas e com a população saudável [39].

O MOS SF-36v2® é um instrumento genérico utilizado para avaliar o estado de saúde. É composto por 36 itens que são agrupados em oito domínios: função física, desempenho físico, saúde geral, vitalidade, desempenho emocional, função social, saúde mental e dor corporal [17].

Os dados necessitam de passar por procedimentos específicos, de modo a facilitar a sua interpretação [17]:

- 1) Inversão dos valores dos itens das dimensões da dor corporal, (7 e 8), Saúde Geral (1,11b,11d), vitalidade (9a, 9e), função social (6) e saúde mental (9d, 9h);
- 2) Cálculo da pontuação para cada domínio, através da soma das respostas dos itens que a compõem;
- 3) Transformação dos valores dos domínios numa cotação de 0 a 100, através da seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Pontuação obtida na subescala} - \text{pontuação mínima da subescala}}{\text{Pontuação máxima da subescala} - \text{Pontuação mínima da subescala}} \times 100$$

- 4) Interpretação da cotação dos domínios correspondendo o 0 a uma pior perceção do estado de saúde e o 100 à melhor perceção do estado de saúde;
- 5) Em situações de dados omissos, é ainda possível estimar uma pontuação a uma dada dimensão desde que estejam pelo menos metade dos itens respondidos. Neste caso é determinada a média das respostas transformadas para o mesmo indivíduo, aos restantes itens da escala.

Na tabela 2 apresentam-se os 8 domínios do SF-36v2, itens e pontuações mínimas e máximas convertidas.

**Tabela 2:** SF- 36v2: domínios, itens e pontuações mínimas e máximas convertidas [17].

| Domínios             | Itens                                     | Pontuação mínima | Pontuação máxima |
|----------------------|-------------------------------------------|------------------|------------------|
| Função Física        | 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f,<br>3g, 3h, 3i, 3j | 10               | 30               |
| Desempenho Físico    | 4a, 4b, 4c, 4d                            | 4                | 8                |
| Dor Corporal         | 7,8                                       | 2                | 12               |
| Saúde Geral          | 1, 11a, 11b, 11c, 11d                     | 5                | 25               |
| Vitalidade           | 9a, 9e, 9g, 9i                            | 4                | 24               |
| Função Social        | 6,10                                      | 2                | 10               |
| Desempenho Emocional | 5 <sup>a</sup> , 5b, 5c                   | 3                | 6                |
| Saúde Mental         | 9b, 9c, 9d, 9f, 9h                        | 5                | 30               |

Para facilitar a interpretação do SF-36v2, desenvolveram-se duas componentes a partir dos oitos domínios, as medidas-sumário: física (MSF) e mental (MSM). A MSF integra a função física, o desempenho físico, a dor corporal e a saúde geral; a MSM engloba a vitalidade, a função social, o desempenho social e a saúde mental. Após o cálculo das medidas sumário foram determinados os valores padrão com vista à definição das normas portuguesas referentes a estes indicadores agregados [46].

A padronização das componentes da saúde física e mental apresenta a vantagem de permitir a comparação e interpretação direta com a norma utilizada, isto é, todas as pontuações acima ou abaixo de 50, encontram-se acima ou abaixo da média dos resultados obtidos para a pontuação de referência [46].

Quando se considera a utilização de questionários de qualidade de vida traduzidos a partir do instrumento original existem métodos que devem ser implementados de forma a assegurar que os dados recolhidos e sua interpretação serão fiáveis e válidos. Deste modo, após a obtenção da tradução do instrumento, vários autores sugerem a realização de um estudo piloto. Este compreende a aplicação dos instrumentos em entrevista presencial, a um número (variável consoante os estudos, 15-20 indivíduos) de representantes da população-alvo que se pretende testar, com o objetivo de testar a validade linguística, facial e de conteúdo [47]. Seguidamente, após testar a compreensão das questões e a aceitação do questionário pela amostra piloto, devem avaliar-se as propriedades psicométricas do instrumento adaptado [47].

### **Análise de dados**

Para a análise dos dados referentes à caracterização sociodemográfica e clínica da amostra pretende-se utilizar a estatística descritiva usual.

No que respeita à análise dos dados relativos às dimensões da QdVS pretende-se utilizar a estatística descritiva, recorrendo a medidas de distribuição central e de dispersão (média e desvio padrão), devendo considerar-se um intervalo de confiança de 95% ( $\alpha$  5%).

Para analisar as relações existentes entre as diversas variáveis em estudo recorrer-se-á à estatística correlacional. Deverão considerar-se valores de p inferiores a 0,05 para avaliar as diferenças estatisticamente significativas.

Na análise estatística dos dados será utilizado o *Statistical Package for the Social Sciences* – SPSS, versão 22.0® para Windows.

## CALENDARIZAÇÃO

### Datas de início e conclusão (duração meses)

Global: setembro de 2014 a julho de 2016 (22 meses)

Planeamento: setembro de 2014 a março de 2015 (6 meses)

Execução: abril de 2015 a julho de 2016 (15 meses)

### Cronograma

|                                                 | ANO LETIVO 2014/2015 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | ANO LETIVO 2015/2016 |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
|-------------------------------------------------|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|--|--|
| Mês                                             | 09                   | 10 | 11 | 12 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 | 08 | 09 | 10 | 11                   | 12 | 01 | 02 | 03 | 04 | 05 | 06 | 07 |  |  |  |  |
| Escolha da área                                 | x                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Integração na equipa                            | x                    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Escolha do tema e do assunto                    |                      | x  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Identificação dos problemas                     |                      | x  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Formulação das questões                         |                      |    | x  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Definição dos objetivos                         |                      |    | x  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Revisão bibliográfica                           |                      | x  | x  | x  | x  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Conceção do estudo                              |                      |    | x  | x  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Redação da proposta                             |                      |    | x  | x  | x  | x  |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Submissão da proposta                           |                      |    |    |    |    |    | x  |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Apresentação da proposta                        |                      |    |    |    |    |    |    |    |    | x  |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Execução do projeto (aplicação de instrumentos) |                      |    |    |    |    |    |    | X  | x  | x  | x  | x  | x  | x  |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Análise dos resultados                          |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | x                    | x  | x  |    |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Elaboração de artigo para revista científica    |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      | x  | x  | x  |    |    |    |    |    |  |  |  |  |
| Apresentação dos resultados                     |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    | x  |    |  |  |  |  |
| Prova de dissertação do MIM                     |                      |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                      |    |    |    |    |    |    |    | x  |  |  |  |  |

### **Metas a atingir no âmbito do projeto (milestones)**

- Proposta de estudo redigida para submeter à apreciação da Comissão de ética: Março de 2015 (verificação em 15/03/2015)
- Aplicação dos instrumentos de recolha de dados clínicos até Outubro de 2015 (verificação em 02/11/2015)
- Redação de artigo para revista científica até Janeiro de 2016 (verificação em 29/01/2016).

### **INDICADORES DE PRODUÇÃO**

#### **Comunicações orais e posters**

- Apresentação oral da proposta nas JIIC (junho de 2015)
- Apresentação oral dos resultados nas JIIC (junho 2016)
- Apresentação oral dos resultados em reunião de Serviço (maio / junho de 2016)
- Apresentação do estudo em congresso da especialidade de Gastreenterologia (2016)

#### **Trabalhos escritos**

- Proposta de projeto de investigação (março de 2015)
- Dissertação de MIM (julho de 2016)
- Elaboração de artigo para publicação em revista médica nacional ou internacional com arbitragem científica (2016)

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. J. Anjo, A.C., A. Carvalho, M. Doroana, J. Fraga, J., Gíria, R. Marinho, S. Santos, J. Velosa, *O impacto da hepatite c em Portugal*. GE J Port Gastreenterol, 2014. **21**(2): p. 44-54.
2. Preciado, M.V., et al., *Hepatitis C virus molecular evolution: transmission, disease progression and antiviral therapy*. World J Gastroenterol, 2014. **20**(43): p. 15992-6013.
3. (VHPB), V.H.P.B., *Burden and prevention of viral hepatitis in Portugal*. Viral Hepatitis, 2011. **19**(2): p. 1-23.
4. (DGS), D.G.d.S., *Norma da Direção Geral da Saúde: Tratamento da Hepatite C Crónica, Genótipo 1 em Doentes Monoinfetados*. .
5. Jacobson, I.M., et al., *Prevalence and challenges of liver diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(11): p. 924-33; quiz e117.
6. Younossi, Z. and L. Henry, *The impact of the new antiviral regimens on patient reported outcomes and health economics of patients with chronic hepatitis C*. Dig Liver Dis, 2014. **46 Suppl 5**: p. S186-96.
7. Marinho, R.T. and D.P. Barreira, *Hepatitis C, stigma and cure*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(40): p. 6703-9.
8. Schulman-Green, D., et al., *Processes of self-management in chronic illness*. J Nurs Scholarsh, 2012. **44**(2): p. 136-44.
9. Strauss, E. and M.C. Dias Teixeira, *Quality of life in hepatitis C*. Liver Int, 2006. **26**(7): p. 755-65.
10. Drazic, Y.N. and M.L. Caltabiano, *Chronic hepatitis B and C: Exploring perceived stigma, disease information, and health-related quality of life*. Nurs Health Sci, 2012.
11. Gutteling, J.J., et al., *Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease*. Neth J Med, 2007. **65**(7): p. 227-34.

12. Jacobson, I.M., *et al.*, *Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010. **8**(12): p. 1017-29.
13. Younossi, Z., J. Kallman, and J. Kincaid, *The effects of HCV infection and management on health-related quality of life*. Hepatology, 2007. **45**(3): p. 806-16.
14. Dan, A.A., *et al.*, *Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2006. **44**(3): p. 491-8.
15. Younossi, Z.M., *et al.*, *Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease*. Gut, 1999. **45**(2): p. 295-300.
16. Spiegel, B.M., *et al.*, *Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment*. Hepatology, 2005. **41**(4): p. 790-800.
17. Ferreira, P.L., *[Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part I. Cultural and linguistic adaptation]*. Acta Med Port, 2000. **13**(1-2): p. 55-66.
18. Ferreira, P.L., *[Development of the Portuguese version of MOS SF-36. Part II --Validation tests]*. Acta Med Port, 2000. **13**(3): p. 119-27.
19. Sobhonslidsuk, A., *et al.*, *Factors influencing health-related quality of life in chronic liver disease*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(48): p. 7786-91.
20. Martin, L.M., A.A. Dan, and Z.M. Younossi, *Measurement of health-related quality of life in patients with chronic liver disease*. Liver Transpl, 2006. **12**(1): p. 22-3.
21. (DGS), D.G.d.S., *Norma da Direção-Geral da Saúde: Prescrição para Estudo Laboratorial da infeção pelo Vírus da Hepatite C*, D.d.Q.n. Saúde, Editor. 2011.
22. Pawlotsky, C.J.-M., *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014* EASL: European Association for the Study of the Liver 2014: p. 1-20.
23. Conrad, S., *et al.*, *Living with chronic hepatitis C means 'you just haven't got a normal life any more'*. Chronic Illn, 2006. **2**(2): p. 121-31.
24. Marinho, R.T., *et al.*, *Epidemiological aspects of hepatitis C in Portugal*. J Gastroenterol Hepatol, 2001. **16**(9): p. 1076-7.
25. Velosa, J., *et al.*, *Chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa plus ribavirin in clinical practice*. Hepatogastroenterology, 2011. **58**(109): p. 1260-6.
26. António Barra, H.B., Luís Proença, Anabela Barradas, *Caracterização de uma população infectada com o vírus da hepatite C*. Rev Clin Hosp Prof Dr Fernando Fonseca, 2013. **1**(1): p. 11-18.
27. Younossi, Z.M., *et al.*, *Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(7): p. 2199-205.
28. Martin, L.M. and Z.M. Younossi, *Health-related quality of life (HRQL) in chronic liver disease*. Dig Liver Dis, 2005. **37**(11): p. 819-20.
29. Bayliss, M.S., *et al.*, *A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C*. Qual Life Res, 1998. **7**(1): p. 39-55.
30. Ware, J.E., Jr., *et al.*, *Health-related quality of life in chronic hepatitis C: impact of disease and treatment response*. The Interventional Therapy Group. Hepatology, 1999. **30**(2): p. 550-5.
31. Gralnek, I.M., *et al.*, *Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease--the LDQOL 1.0*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(12): p. 3552-65.
32. Hauser, W., *et al.*, *Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2004. **16**(6): p. 599-606.
33. Ferrer, M., *et al.*, *Validity of the Spanish version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) as a standard outcome for quality of life assessment*. Liver Transpl, 2006. **12**(1): p. 95-104.
34. Rucci, P., *et al.*, *Validity and reliability of the Italian version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-I) for the assessment of health-related quality of life*. Dig Liver Dis, 2005. **37**(11): p. 850-60.

35. Mucci, S., et al., [Cross-cultural adaptation of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) to the Brazilian population]. *Cad Saude Publica*, 2010. **26**(1): p. 199-205.
36. Mucci, S., et al., Validation of the Brazilian version of Chronic Liver Disease Questionnaire. *Qual Life Res*, 2013. **22**(1): p. 167-72.
37. Foster, G.R., R.D. Goldin, and H.C. Thomas, *Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis*. *Hepatology*, 1998. **27**(1): p. 209-12.
38. Bjornsson, E., et al., *Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C*. *Scand J Gastroenterol*, 2009. **44**(7): p. 878-87.
39. Foster, G.R., *Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C*. *J Viral Hepat*, 2009. **16**(9): p. 605-11.
40. Kwan, J.W., et al., *The impact of chronic hepatitis C and co-morbid illnesses on health-related quality of life*. *Qual Life Res*, 2008. **17**(5): p. 715-24.
41. Afendy, A., et al., *Predictors of health-related quality of life in patients with chronic liver disease*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009. **30**(5): p. 469-76.
42. Marinho, R.T., S. Vitor, and J. Velosa, *Benefits of curing hepatitis C infection*. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2014. **23**(1): p. 85-90.
43. Schulz, K.H., et al., *The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)*. *Qual Life Res*, 2008. **17**(4): p. 575-84.
44. Ware, J.E., Jr. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. *Med Care*, 1992. **30**(6): p. 473-83.
45. Ware, J.E., Jr., *SF-36 health survey update*. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2000. **25**(24): p. 3130-9.
46. Ferreira PL, F.L., Pereira LN, *Medidas sumário física e mental de estado de saúde para a população portuguesa*. *Rev Port Saúde Pública*, 2012. **30**(2): p. 163-171.
47. Acquadro, C., et al., *Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials*. *Value Health*, 2008. **11**(3): p. 509-21.

## **QUESTÕES ÉTICAS**

### **INFORMAÇÃO DOS PARTICIPANTES E CONSENTIMENTO INFORMADO**

#### **Informação dos participantes**

A informação sobre o estudo será fornecida verbalmente a todos os doentes elegíveis para o estudo, pelos investigadores Andreia Rei e Isabel Pedroto. Será também fornecido aos doentes, pelos mesmos investigadores, um folheto informativo escrito (apresentado em anexo). Os doentes serão questionados acerca da compreensão da informação fornecida, podendo igualmente colocar questões e expor dúvidas sobre o estudo.

#### **Consentimento informado**

O termo de consentimento escrito (exposto em anexo) será apresentado aos doentes pelos investigadores Andreia Rei e Isabel Pedroto, após confirmação de que o doente compreendeu a informação fornecida e após obter a sua autorização verbal para a participação no estudo. Será assegurada a compreensão do doente relativamente ao consentimento, incluindo a possibilidade de desistir de participar em qualquer etapa do estudo.

### **OUTRAS QUESTÕES COM IMPLICAÇÕES ÉTICAS**

#### **Riscos e benefícios**

Os principais benefícios inerentes à participação no estudo consistem na possibilidade de se compreender de forma mais completa o impacto da hepatite C crónica nestes doentes em particular, ao serem contempladas outras dimensões da QdVS para além da componente fisiopatológica. Espera-se igualmente como benefício um maior envolvimento do doente no seu acompanhamento clínico e a promoção de uma comunicação mais eficaz e abrangente com os profissionais de saúde envolvidos no tratamento desta doença.

O risco inerente à participação no estudo consiste no possível maior tempo dispensado pelo doente em meio hospitalar relativamente ao previsto para a consulta regular, uma vez que o estudo envolve entrevista presencial. Sempre que possível, para minimizar o incómodo para o doente, procurar-se-á realizar a entrevista antes da realização da consulta de Hepatologia.

#### **Confidencialidade e anonimização**

Será assegurada a cada doente a confidencialidade dos dados, quer verbalmente quer por escrito no termo de consentimento informado. Está prevista a anonimização no registo dos dados em todos os instrumentos de recolha de dados aplicados.

#### **Outros aspetos**

- A entrevista com os doentes decorrerá de acordo com os aspetos éticos de respeito e empatia pelo doente, bem como de neutralidade e imparcialidade quando se abordam assuntos sensíveis como a forma de aquisição da doença ou o potencial consumo de drogas intravenosas.

- Para a obtenção de dados clínicos sobre a evolução da doença pode ser necessária a consulta de dados dos processos clínicos, realizada pelo investigador Andreia Rei sob supervisão direta do investigador-orientador Isabel Pedroto e seguindo as normas do CHP.

## **PLANO FINANCEIRO**

### **ORÇAMENTO**

Não serão efetuadas consultas, internamentos, exames complementares de diagnóstico no CHP, especificamente no âmbito do projeto.

|                                                                     | Custo estimado (€) |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Material administrativo (fotocópias, folhas, micas e etiquetas)     | 30,00              |
|                                                                     |                    |
| Impressão de poster para apresentação de resultados                 | 50,00              |
| Inscrição aluno em congresso médico                                 | 200,00             |
| Organização das Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica (JIIC) | 50,00              |
| <b>TOTAL</b>                                                        | <b>€330,00</b>     |

### **FINANCIAMENTO**

O estudo será financiado pelo ICBAS/UP, através de uma bolsa atribuída à DIIC.  
Não estão previstas outras fontes de financiamento no âmbito do projeto.

## **GLOSSÁRIO**

### **SIGLAS E ACRÓNIMOS**

CHP, Centro Hospitalar do Porto

DIIC, Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.

DM, Departamento de Medicina.

HSA, Hospital de Santo António.

ICBAS, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.

JIIC, Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica.

MIM, Mestrado Integrado em Medicina.

SGA, Serviço de Gastrenterologia.

UP, Universidade do Porto.

### **TERMOS TÉCNICOS**

CHC: Carcinoma hepatocelular

CLDQ: Chronic liver disease questionnaire

QdVS: Qualidade de vida relacionada com a saúde

RVM: resposta virológica mantida

RVR: resposta virológica rápida

VHC: Vírus da hepatite C

## **DOCUMENTOS DE SUPORTE AO PROJETO DE INVESTIGAÇÃO**

### **Documentos para os participantes**

- Termo de consentimento informado
- Folheto informativo para os participantes

### **Formulários**

- Formulário de recolha de dados sociodemográficos
- Formulário de recolha de dados clínicos

### **Documentos de submissão**

- Folha de rosto do estudo de investigação
- Pedidos de autorização institucional
- Termos de responsabilidade
- Termos de autorização local

## **DOCUMENTOS PARA OS PARTICIPANTES**

### **Termo de Consentimento Informado**

#### **QUALIDADE DE VIDA NA HEPATITE C CRÓNICA**

Eu, abaixo-assinado

---

Fui informado de que o Estudo de Investigação acima mencionado se destina a caracterizar a forma como a hepatite C crónica afecta a qualidade de vida da pessoa, no seu dia-a-dia e nos aspetos físico, emocional, familiar e social.

Sei que neste estudo está prevista a realização de questionários tendo-me sido explicado em que consistem.

Foi-me garantido que todos os dados relativos à identificação dos Participantes neste estudo são confidenciais e que será mantido o anonimato.

Sei que posso recusar-me a participar ou interromper a qualquer momento a participação no estudo, sem nenhum tipo de penalização por esse facto.

Compreendi a informação que me foi dada, tive oportunidade de fazer perguntas e as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Aceito participar de livre vontade no estudo acima mencionado.

Também autorizo a divulgação dos resultados obtidos no meio científico, garantindo a confidencialidade e o anonimato.

Nome do Participante no estudo:

Data

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

Assinatura

\_\_\_\_\_

Nome do Investigador Responsável

Data

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

Assinatura

\_\_\_\_\_

## **Folheto Informativo para os participantes**

### **QUALIDADE DE VIDA NA HEPATITE C CRÓNICA**

Caro utente:

Está a ser realizado um estudo intitulado: “Qualidade de vida na hepatite C crónica”. É coordenado pelo serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santo António (HSA) /Centro Hospitalar do Porto (CHP), com a colaboração de uma aluna do 6º ano de Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS).

O objetivo do estudo é caracterizar a forma como a hepatite C crónica pode afetar a pessoa no seu quotidiano, em vários aspetos importantes da sua vida: fisicamente, emocionalmente, na família e a nível social.

Acreditamos que conhecer a perspetiva de cada pessoa sobre estes aspetos pode ajudar a melhorar os cuidados de saúde prestados e permitir uma boa comunicação com a equipa de profissionais de saúde.

Assim, o seu contributo será muito relevante para conhecer e tratar melhor esta população.

Serão perguntados alguns dados pessoais e sobre a evolução da doença.

Será solicitado que preencha dois questionários diferentes.

Solicitamos que responda às questões colocadas com a maior sinceridade. Não existem respostas certas ou erradas, cada resposta dada é importante desde que verdadeira para si, e é considerada correta.

Os dados recolhidos são confidenciais e serão tornados anónimos pelo que a sua informação pessoal estará sempre protegida.

Para alguma informação adicional sobre o estudo queira contactar-nos através do telefone 222 077 500 (Ext. 4173, Consulta externa de Hepatologia).

Agradecemos a atenção e colaboração dispensadas.

Nome do Investigador Responsável: \_\_\_\_\_

## FORMULÁRIOS PARA RECOLHA DE DADOS

### Formulário de recolha de dados sociodemográficos QUALIDADE DE VIDA NA HEPATITE C CRÓNICA

CÓDIGO: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data nascimento: \_\_\_\_\_

Sexo: M ☐ F ☐

Nacionalidade: Portuguesa ☐ Outra: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_

Etnicidade: Branco ☐ Negro ☐ Outra ☐

Morada: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

Situação profissional actual: Activo ☐ Trabalho a tempo parcial ☐ Desempregado ☐ Baixa  
prolongada ☐ Reforma por doença ☐

Reforma por idade ☐

Estado Civil: Solteiro ☐ Casado ☐ Divorciado ☐ Viúvo ☐

#### Habilitações Literárias:

Concluiu 4º ano ☐ Concluiu 6º ano ☐

Concluiu 9ºano ☐ Concluiu 12ºano ☐

Concluiu licenciatura ☐ Outro: \_\_\_\_\_

#### Tempo de diagnóstico da doença:

☐ Há menos de 1 ano

☐ Entre 1 a 5 anos

☐ Entre 5 e 10 anos

☐ Mais de 10 anos

Outro: \_\_\_\_\_

Idade no momento do diagnóstico: \_\_\_\_\_

Formulário de recolha de dados clínicos  
**QUALIDADE DE VIDA NA HEPATITE C CRÓNICA**

CÓDIGO: \_\_\_\_\_

**Identificação:**

Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sexo: F ☐ M ☐

**Antecedentes/hábitos pessoais relevantes:**

**Tabaco**

Fuma atualmente: S ☐ N ☐ Quantos cigarros/dia: até 5 ☐ 10-20 ☐ >1 maço ☐

Fumava antes diagnóstico HepC: S ☐ N ☐ Quantos cigarros/dia: até 5 ☐ 10-20 ☐ >1 maço ☐

**Álcool**

Consome álcool atualmente: S ☐ N ☐ Quantidade/dia: até 2 copos ☐ 2-4 copos ☐ >4 copos ☐

Consumia álcool antes diagnóstico: S ☐ N ☐ Quantidade/dia: até 2 copos ☐ 2-4 copos ☐ >4 copos ☐

**Drogas por via endovenosa**

Consome substâncias ilícitas injetáveis atualmente: S ☐ N ☐

Com que frequência: todos os dias ☐ 3-5 dias por semana ☐ 1 dia por semana ☐  
<1 dia por semana ☐

Consumia substâncias ilícitas injetáveis antes do diagnóstico HepC: S ☐ N ☐

Com que frequência: todos os dias ☐ 3-5 dias por semana ☐ 1 dia por semana ☐  
<1 dia por semana ☐

Há quanto tempo consome: <1 ano ☐ 1-5 anos ☐ >5 anos ☐

**Drogas leves**

Consome atualmente? S ☐ N ☐

Com que frequência: todos os dias ☐ 3-5 dias por semana ☐ 1 dia por semana ☐  
<1 dia por semana ☐

**Exercício físico**

Faz exercício físico regular? S ☐ N ☐

Quantas vezes por semana: > 3 vezes ☐ 3 vezes ☐ 2 vezes ☐ 1 vez ☐

**Comorbilidades**

HTA S ☐ N ☐ Doença cardiovascular S ☐ N ☐

Dislipidemia S ☐ N ☐ Doença renal S ☐ N ☐

Diabetes S ☐ N ☐ Obesidade S ☐ N ☐

Doença psiquiátrica: S ☐ N ☐ Depressão ☐ Perturbação da Ansiedade ☐ Outra ☐

**Terapêutica da hepatite C:**

Realiza terapêutica atualmente? S ☐ N ☐

Terapêutica dupla (Peginterferão/rivavirina) S ☐ N ☐

Terapêutica tripla (Peginterferão/ribavirina + boceprevir/telaprevir): S ☐ N ☐

Terapêutica oral? S ☐ N ☐

Duração do tratamento: \_\_\_\_\_ (semanas)

Já realizou terapêutica antes? S ☐ N ☐

Quantos tratamentos realizou? \_\_\_\_\_

Respondedor S ☐ N ☐

Aguarda novos tratamentos? S ☐ N ☐

Tem contra-indicação para interferão? S ☐ N ☐

**Sintomas e complicações relacionados com a doença hepática**

☐ Fadiga

☐ Icterícia

☐ Ascite

☐ Dor abdominal/hipocôndrio direito

☐ Varizes

☐ Hemorragia digestiva

☐ Assintomático

☐ Outros:

## DOCUMENTOS DE SUBMISSÃO

### Folha de rosto do estudo de investigação

#### TÍTULO

QUALIDADE DE VIDA NA HEPATITE C CRÓNICA

#### CLASSIFICAÇÃO

Trabalho Académico de Investigação X (Mestrado Integrado em Medicina)

Projeto de Investigação ☒

Ensaio Clínico ☐ Medicamentos ☐ Dispositivos médicos ☐

Outro ☐ Qual?

#### VERSÃO

Novo ☒ Modificação / Adenda ☐ Prolongamento ☐

#### CALENDARIZAÇÃO

Data início: abril de 2015 Data conclusão: julho de 2016

#### ALUNOS E ORIENTADORES

##### Aluno

Andreia Isabel Cruz Rei, 5º ano do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/UP, aluna da  
Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC)  
E-mail: [aicrei@hotmail.com](mailto:aicrei@hotmail.com) Telemóvel: 965 757 399

##### Orientador do projeto

Prof. Doutora Isabel Pedrote, médica, especialista em Gastrenterologia, chefe de serviço, diretora do  
Serviço de Gastrenterologia do HSA/CHP; Professora Auxiliar Convidada do ICBAS/UP.

E-mail: [ipedrote@gmail.com](mailto:ipedrote@gmail.com) Telemóvel 939 339 642

##### Supervisor do projeto / Responsável pela DIIC

Prof. Doutora Margarida Lima, médica, especialista em Imunohemoterapia, assistente hospitalar  
graduada do Serviço de Hematologia Clínica do HSA/CHP, doutorada em Ciências Médicas,  
professora auxiliar convidada do ICBAS/UP, regente da DIIC.

E-mail: [margaridalima@chporto.min-saude.pt](mailto:margaridalima@chporto.min-saude.pt) Telemóvel: 966 327 115

#### OUTROS INVESTIGADORES

##### Investigadores

Prof. Doutor Ricardo Pinto, médico, especialista em Gastrenterologia, assistente hospitalar graduado  
do Serviço de Gastrenterologia do HSA/CHP, doutorado em Ciências Médicas, professor auxiliar  
convidado do ICBAS/UP.

#### COLABORADORES

Enf. Odete Lima, enfermeira no departamento de ambulatório - consulta externa de Gastrenterologia  
do HSA/CHP, pós-graduada em Gestão em Enfermagem em Unidades de Saúde.

#### PROMOTOR ☒ O próprio X

#### INSTITUIÇÕES E SERVIÇOS

##### Unidades, Departamentos e Serviço do CHP

Departamento de Medicina, Serviço de Gastrenterologia

##### Outras Instituições intervenientes

## Health-Related Quality of Life in Portuguese Patients with Chronic Hepatitis C

Andreia Rei, Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, ICBAS/UP, 2016

### CARATERÍSTICAS do estudo

#### Alvo do estudo

Animais ☐ Humanos ☒

#### Países / Instituições envolvidos

Multinacional ☐ Nacional ☐

Multicêntrico ☐ Institucional ☒

#### Natureza do estudo

Clínico ☐ X Terapêutico ☐

Epidemiológico ☐ X Laboratorial ☐

Experimental ☐

Longitudinal ☐

#### Caraterísticas do estudo (desenho)

Descritivo ☐ Analítico ☐

Observacional ☒

Transversal ☒

(Retrospectivo ☐ Prospectivo ☐

Estudo de síntese ☐ (Revisão narrativa ☐ Revisão sistemática ☐ Revisão sistemática meta-análise ☐

#### Participantes

Existência de grupo controlo: Não ☒ Sim ☐

Seleção dos Participantes: Aleatória ☐ Não aleatória ☒

#### Estudos observacionais:

Tipo: Caso ☐ Série de casos ☒ Casos-controlos ☐ Coortes ☐ Outro ☐

#### Estudos experimentais:

Conhecimento: Aberto ☐ Cego ☐ (Duplamente cego ☐

Ensaio Clínico: Fase I ☐ Fase II ☐ Fase III ☐ Fase IV ☐

#### Outros aspetos relevantes para a apreciação do estudo:

Participação de grupos vulneráveis ☐ Não ☒ Sim ☐ (Crianças ☐ Grávidas ☐ Outros Convocação de doentes / participantes ☐

Não ☒ Sim ☐ (especificamente para participar no

Estudo de Investigação)

Consentimento informado

Não ☐ Sim ☒ (Carta a solicitar dispensa: Não ☐

Sim ☐

Inquéritos / questionários

Não ☐ Sim ☒ (Contato Investigadores e

Participantes: Não ☐ Sim ☐

Entrevistas

Não ☐ Sim ☒

Colheita de produtos biológicos

Não ☒ Sim ☐ (No CHP ☐ Noutro local ☐ (Não anonimizados ☐

Anonimizados ☐

(Anonimização reversível ☐ irreversível ☐

Armazenamento de produtos biológicos

Não ☒ Sim ☐ (No CHP ☐ Noutro local ☐

Criação de bancos de produtos biológicos ☐ Outros ☐

Não ☒ Sim ☐ (No CHP ☐ Noutro local ☐ (ADN

(Não anonimizados ☐

Anonimizados ☐

Realização de exames / análises

Não ☒ Sim ☐ (No CHP ☐ Noutro local ☐

Realização de estudos genéticos

Não ☒ Sim ☐ (No CHP ☐ Noutro local ☐

Recolha de dados

Não ☐ Sim ☒ (Dados: clínicos ☒ laboratoriais:

analíticos ☒ / imagem ☐

Criação de bases de dados

Não ☒ Sim ☐ (Ficheiro Excel anonimizado ☐

Saída para outras instituições

Não ☒ Sim ☐ (Produtos biológicos ☐ Dados ☐ (Públicas ☐ Privadas ☐ Nacionais ☐

Estrangeiras ☐

(Anonimização dos produtos biológicos / dados saídos ☐

### ORÇAMENTO E FINANCIAMENTO

Orçamento total: 330,00 Euros Contrato financeiro em anexo: Não ☒ Sim ☐

Financiamento: Interno (CHP) 0,00 Euros Externo (Outros) 330,00 Euros

Entidades financiadoras: ICBAS/UP – Bolsa para os alunos da DIIC

### INDICADORES

Relatórios de progresso ☐ (periodicidade: ) Relatório final ☐

Outros ☐ Quais? Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Data:

Assinatura do proponente (Aluno):

### **Pedidos de autorização institucional**

Trabalho académico de investigação: **Qualidade de vida na hepatite C crónica.**

Aluno da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: **Andreia Isabel Cruz Rei**

#### **Presidente do Conselho de Administração do CHP**

Exmo. Senhor Presidente do Conselho de Administração do CHP

Andreia Isabel Cruz Rei, na qualidade de Aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o Estudo de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

| Data        | Assinatura |
|-------------|------------|
| ___/___/___ | _____      |

#### **Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP**

Exma. Senhora Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do CHP

Andreia Isabel Cruz Rei, na qualidade de Aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o Estudo de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

| Data        | Assinatura |
|-------------|------------|
| ___/___/___ | _____      |

#### **Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP**

Exma. Senhora Diretora do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHP

Andreia Isabel Cruz Rei, na qualidade de Aluna, vem por este meio, solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Centro Hospitalar do Porto o Estudo de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

| Data        | Assinatura |
|-------------|------------|
| ___/___/___ | _____      |

### **Termos de Responsabilidade**

Trabalho académico de investigação: **Qualidade de vida na hepatite C crónica.**

Aluno da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: **Andreia Isabel Cruz Rei**

Aluno

Na qualidade de Aluno, comprometo-me a executar o estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, respeitando os princípios éticos e deontológicos e as normas internas da instituição.

Aluno

Data

Assinatura

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

#### **Orientador do projeto**

Na qualidade de Orientador, solicito autorização do Conselho de Administração para que o Aluno acima referido possa desenvolver no CHP o seu estudo de investigação. Informo que me comprometo a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e a acompanhar o Aluno nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Nome

Data

Assinatura

Prof. Doutora Isabel Pedroto

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

Instituição

Departamento

Serviço / Setor

CHP

Medicina

Gastroenterologia

#### **Supervisor do projeto / Responsável pela DIIC**

Na qualidade de Docente Responsável pela DIIC / Supervisor do Aluno no CHP, comprometo-me a prestar a orientação necessária para uma boa execução do estudo de investigação, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados. Mais declaro que acompanharei o Aluno, responsabilizando-me por supervisionar a execução do trabalho no CHP, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Nome

Data

Assinatura

Margarida Lima

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

Docente responsável pela DIIC

### **Termos de autorização local**

Estudo de investigação: **Qualidade de vida na hepatite C crónica**

Aluno da DIIC do curso de MIM do ICBAS/UP e do CHP: **Andreia Isabel Cruz Rei**

#### **Diretores de Serviço**

Na qualidade de Diretor de Serviço, declaro que autorizo a execução do estudo de investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

| Serviço           | Nome do Diretor | Data        | Assinatura |
|-------------------|-----------------|-------------|------------|
| Gastroenterologia | Isabel Pedroto  | ___/___/___ | _____      |

#### **Diretores / Conselhos de Gestão de Departamento**

Na qualidade de Diretor do Departamento, declaro que autorizo a execução do estudo de investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

| Departamento | Nome do Diretor        | Data        | Assinatura |
|--------------|------------------------|-------------|------------|
| Medicina     | Rui Sarmiento e Castro | ___/___/___ | _____      |

#### **Responsáveis por Unidades, Gabinetes ou Setores (se aplicável)**

Na qualidade de Responsável pela Unidade / Gabinete / Setor, dou parecer favorável à execução do estudo de investigação acima mencionado e comprometo-me a prestar as condições necessárias para a boa execução do mesmo, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados.

| Unidade / Gabinete / Setor | Nome do Responsável | Data        | Assinatura |
|----------------------------|---------------------|-------------|------------|
| _____                      | _____               | ___/___/___ | _____      |

## **ANEXOS**

**Questionário da Doença Hepática Crónica (CLDQ)**  
**Short Form Health Survey SF-12v2**

## **O Questionário da Doença Hepática Crónica (QDHC)**

(© Younossi 1997; Revised December 28, 1998)

Este questionário foi concebido para verificar como se tem sentido durante as duas últimas semanas. Serão colocadas questões acerca dos seus sintomas relacionados com a sua doença hepática, como tem sido afetado(a) na realização das suas atividades e qual tem sido a sua disposição.

Preencha todas as questões e selecione apenas **uma** resposta para cada questão.

**1. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem tido uma sensação de inchaço abdominal?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**2. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que se tem sentido cansado(a) ou tem uma sensação de fadiga?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**3. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem sentido dores corporais?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**4. Quão frequentemente durante as duas últimas semanas é que se sentiu sonolento(a) durante o dia?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**5. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem sentido dores abdominais?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**6. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que a falta de ar tem sido um problema para si nas suas atividades diárias?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**7. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que não conseguiu comer tanto quanto gostaria?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**8. Durante quanto tempo nas duas últimas semanas é que foi incomodado(a) por ter menos força?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**9. Quão frequentemente durante as duas últimas semanas é que teve problemas a levantar ou transportar objetos pesados?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**10. Quão frequentemente durante as duas últimas semanas é que se sentiu ansioso(a)?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**11. Quão frequentemente durante as duas últimas semanas é que sentiu um nível reduzido de energia?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**12. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que se tem sentido infeliz?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**13. Quão frequentemente durante as duas últimas semanas é que se sentiu sonolento(a)?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**14. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem sido incomodado(a) por uma limitação na sua dieta?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**15. Quão frequentemente durante as duas últimas semanas é que se sentiu irritável?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**16. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem tido dificuldade em dormir à noite?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**17. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem sido incomodado(a) por uma sensação de desconforto abdominal?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**18. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que esteve preocupado(a) acerca do impacto que a sua doença hepática tem na sua família?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**19. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem tido mudanças de humor?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**20. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem tido problemas para adormecer à noite?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**21. Quão frequentemente durante as duas últimas semanas é que sentiu câibras musculares?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**22. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem estado preocupado(a) que os seus sintomas se venham a agravar e a tornarem-se problemas importantes?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**23. Durante quanto ao longo das duas últimas semanas é que tem sentido a boca seca?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**24. Durante quanto ao longo das duas últimas semanas é que se tem sentido deprimido(a)?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**25. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem estado preocupado(a) que a sua condição se venha a agravar?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**26. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem tido problemas de concentração?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**27. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem sentido comichão?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**28. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem estado preocupado(a) acerca de nunca se sentir melhor?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

**29. Durante quanto tempo ao longo das duas últimas semanas é que tem estado preocupado(a) acerca da disponibilidade de um fígado se necessitar de um transplante de fígado?**

- 1 Sempre
- 2 A maior parte do tempo
- 3 Durante muito tempo
- 4 Durante algum tempo
- 5 Durante pouco tempo
- 6 Durante muito pouco tempo
- 7 Nunca

© Younossi 1997  
Revised December 28, 1998

## Licença para uso académico do CLDQ versão portuguesa

### Copyright License Agreement – Academic Use

**THIS LICENSE AGREEMENT** ("Agreement") is made and entered into effective as of the last date of signature on Agreement ("Effective Date"), by and between CLDQ, LLC ("Licensor"), and Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS)/ Hospital de Santo António - University of Porto ("Licensee")

**WHEREAS**, Licensor owns all propriety rights in and to the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) and all its translations ("Work"); and

**WHEREAS**, Licensor has the exclusive right to license others to copy or use Work; and

**WHEREAS**, Licensor owns all rights in and to Work and retains all rights to the Work which are not transferred herein, and retains all common law copyrights and all federal copyrights which have been, or which may be granted by the Library of Congress; and

**WHEREAS**, Licensee desires to obtain and Licensor has agreed to grant, a license authorizing the use of Work by the Licensee in accordance with the terms and conditions of this Agreement; and

**NOW, THEREFORE**, in consideration of the mutual promises contained herein, and for other good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which each of the parties does hereby acknowledge, the parties, intended to be legally bound, agree as follows.

#### 1. Grant of License

- a. Licensor hereby grants to Licensee, in accordance with the terms and conditions of this Agreement, a non-exclusive, non-transferrable license for the use and reproduction in any lawful manner of Work in Portuguese (Portugal) solely for use in studying the quality of life in Portuguese patients with chronic hepatitis C, ("Project") and for no other purpose.
- b. Any other use shall be made by Licensee only upon the receipt of prior written approval from Licensor.
- c. Licensee hereby accepts such license and agrees that Licensee shall not use Work except in accordance with the terms and conditions of this Agreement. Licensee acknowledges and agrees that the license granted herein is non-exclusive and that Licensor may license others to use the Work subject to any limitations set forth herein.

#### 2. Ownership of Works

- a. Licensee acknowledges that Licensor is the sole and exclusive owner of the Work and of all associated federal registrations and pending registrations, and Licensee shall do nothing inconsistent with such ownership. Licensee further agrees that it will not claim ownership rights to the Work, or any translation, derivative, compilation, sequel or series, or related Work owned by or used by Licensor. Licensee agrees that nothing in this Agreement shall give Licensee any right, title, or interest in the Work other than the right to use the same in accordance with this Agreement

#### 3. Use of Work

- a. Modifications. Upon execution of the Agreement Licensee shall advise Licensor prior to making any change or modification to the Work. Licensee shall provide Licensor, with representative samples of how Licensee is using the Work, including copies or examples of how the Work is used on Licensee's Internet site. If, at any time, any use of the Work fails to conform to standards set by Licensor, Licensor may provide to Licensee notice of said failure. Licensee shall cure said failure within thirty (30) days from the date of such notice. In the event that said failure is not cured within the period described in the preceding sentence, Licensor may then terminate this Agreement immediately.
- b. The Work and any subsequent translations may not be sold, given away, or used for purposes other than those described above.
- c. Acknowledgement. Publications resulting from use of Work shall acknowledge Licensor as the owner of the Work.

#### 4. Term and Termination

- a. This Agreement shall commence as of the Effective Date and shall continue in full force and effect until Project completion.
- b. This Agreement shall immediately terminate upon an occurrence of any event of default as to Licensee, such cancellation to be effective upon the Licensee's receipt of written notice of cancellation for default. An event of default shall include: (a) fraud or any fraudulent practice with respect to this Agreement; (b) dissolution of the Licensee; (c) upon the event that Licensee fails to maintain its good corporate standing in if applicable; or (d) conduct detrimental to the interests of Work and/or Licensor or other similar conduct sufficient to warrant for cause termination. Licensee shall immediately notify the other party in writing of any default. Upon filing for, or being subjected to bankruptcy, Licensee shall name Licensor as a creditor for all royalties which are due, or may become due, under the terms of this Agreement.

#### 5. Miscellaneous

- a. Entire Agreement. This Agreement supersedes all earlier agreements between the parties and contains the final and entire Agreement between the parties with respect to the subject matter hereof and they shall not be bound by any terms, conditions, statements, or representations, oral or written, not herein contained, unless contained in a written executed amendment of this Agreement signed by all parties.
- b. Severability. Should any provision(s) of this Agreement be invalid, unlawful, or unenforceable, this shall not affect the validity of any other provision(s) of this Agreement to the Agreement as a whole.
- c. Counterparts. This Agreement may be executed in several counterparts, each of which shall be deemed an original, but all of which shall constitute one and the same document.
- d. Governing Law. This Agreement and all questions relating to its validity, interpretation, performance and enforcement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the District of Columbia, except for its choice of law provisions. The parties further agree that any action to enforce or construe any provision of this Agreement may be brought only in Washington, D.C., notwithstanding the appropriateness of the jurisdiction of courts of any other state.

- e. Change of Law. In the event that there are any changes in state or federal law or regulation, developments in the case law, or clarification of policy that reasonably suggests that any provision of this Agreement is or may be in violation of law, the parties agree to conform this Agreement to the requirements of law.
- f. Independent Business Relationship. Licensor and Licensee are independent contractors and are not and shall not be construed as joint ventures, partners, employer/employee, or agents of the other, and neither shall have the power to bind or obligate the other, except as set forth in this Agreement.

Notwithstanding the foregoing, copies of the material for which permission is granted herein, once completed pursuant to the Project protocol, may be made for archival purposes, in connection with submissions to regulatory authorities, or as otherwise required by law.

IN WITNESS WHEREOF, the undersigned have caused this Agreement to be executed.

LICENSEE

By: ICBAS - UP

Name: Margarida da Lima

Title: MD, PhD

Date: 31/10/2014

Margarida Lima  
MÉDICA, AHG  
Nº MEC. 4442 / OM: 30848

LICENSOR

By: 

Name: CLDQ, LLC

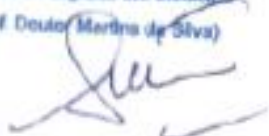
Date: 12/04/14

31/10/2014

O Director Pedagógico e Científico

Mestrado Integrado em Medicina

(Prof. Doutor Martins de Silva)



## Short Form Health Survey SF-12v2

### A Sua Saúde e Bem-Estar

As perguntas que se seguem pedem-lhe a sua opinião sobre a sua saúde. Esta informação nos ajudará a saber como se sente, e como é capaz de desempenhar as atividades habituais. *Obrigado por responder a este questionário!*

Para cada uma das seguintes perguntas, por favor marque uma ☒ na caixa que melhor descreve sua resposta.

1. Em geral, diria que a sua saúde é:

|                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                   |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Excelente                                                                         | Muito boa                                                                         | Boa                                                                               | Razoável                                                                          | Fraca                                                                               |
|  |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> 1                                                        | <input type="checkbox"/> 2                                                        | <input type="checkbox"/> 3                                                        | <input type="checkbox"/> 4                                                        | <input type="checkbox"/> 5                                                          |

2. As perguntas que se seguem são sobre atividades que pode executar no seu dia-a-dia. Será que a sua saúde atual o/a limita nestas atividades? Se sim, quanto?

|                                                                                                                  |                                                                                     |                                                                                       |                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                  | Sim,<br>muito<br>limitado/a                                                         | Sim,<br>um pouco<br>limitado/a                                                        | Não,<br>nada<br>limitado/a                                                            |
|                                                                                                                  |  |  |  |
| a. <u>Atividades moderadas</u> , tais como deslocar uma mesa, aspirar a casa, andar de bicicleta, ou nadar ..... | <input type="checkbox"/> 1                                                          | <input type="checkbox"/> 2                                                            | <input type="checkbox"/> 3                                                            |
| b. Subir <u>vários</u> lanços de escada .....                                                                    | <input type="checkbox"/> 1                                                          | <input type="checkbox"/> 2                                                            | <input type="checkbox"/> 3                                                            |

SF-12v2® Health Survey © 1993, 2004, 2012 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated. All rights reserved.  
SF-12® is a registered trademark of Medical Outcomes Trust.  
(SF-12v2® Health Survey Standard, Portugal (Portuguese))

3. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo teve no seu trabalho ou outras atividades diárias regulares algum dos problemas apresentados a seguir como consequência do seu estado de saúde físico?

|                                                                        | Sempre                     | A maior parte do tempo     | Algum tempo                | Pouco tempo                | Nunca                      |
|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a. Realizou menos do que queria .....                                  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| b. Sentiu-se limitado/a no tipo de trabalho ou outras atividades ..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

4. Durante as últimas 4 semanas, quanto tempo teve algum dos problemas apresentados a seguir com o seu trabalho ou outras atividades diárias regulares, devido a quaisquer problemas emocionais (tal como sentir-se deprimido/a ou ansioso/a)?

|                                                                                           | Sempre                     | A maior parte do tempo     | Algum tempo                | Pouco tempo                | Nunca                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| a. Realizou menos do que queria .....                                                     | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| b. Realizou o trabalho ou outras atividades de forma menos cuidadosa que o habitual ..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

5. Durante as últimas 4 semanas, de que forma é que a dor interferiu com o seu trabalho normal (tanto o trabalho fora de casa como o trabalho doméstico)?

| Absolutamente nada         | Um pouco                   | Moderadamente              | Bastante                   | Imenso                     |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

6. As perguntas que se seguem pretendem avaliar a forma como se sentiu e como lhe correram as coisas durante as últimas 4 semanas. Para cada pergunta, por favor dê a resposta que melhor descreva a forma como se sentiu. Quanto tempo, durante as últimas 4 semanas...

|                                           | Sempre                     | A maior parte do tempo     | Algum tempo                | Pouco tempo                | Nunca                      |
|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                                           | ▼                          | ▼                          | ▼                          | ▼                          | ▼                          |
| a. Se sentiu calmo/a e tranquilo/a? ..... | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| b. Teve muita energia? .....              | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |
| c. Se sentiu triste e deprimido/a? .....  | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

7. Durante as últimas 4 semanas, até que ponto é que a sua saúde física ou problemas emocionais limitaram a sua atividade social (tal como visitar amigos ou familiares próximos)?

| Sempre                     | A maior parte do tempo     | Algum tempo                | Pouco tempo                | Nunca                      |
|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| ▼                          | ▼                          | ▼                          | ▼                          | ▼                          |
| <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 4 | <input type="checkbox"/> 5 |

*Obrigado por completar estas perguntas!*