



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS
Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais
Mestrado Profissional – PPGHIV/HV

Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DOS PACIENTES INFECTADOS PELO
VÍRUS DA HEPATITE C ANTES DO TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS
DE AÇÃO DIRETA**

Catherine da Cal Valdez Ximenes

**RIO DE JANEIRO
2021**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais

Mestrado Profissional – PPGHIV/HV

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DOS PACIENTES INFECTADOS PELO
VÍRUS DA HEPATITE C ANTES DO TRATAMENTO COM ANTIVIRAIS
DE AÇÃO DIRETA**

Catherine da Cal Valdez Ximenes

Sob Orientação do Professor

Ms Max Kopti Fakoury

e Coorientação do Professor

Dr Carlos Eduardo Brandão Mello

Dissertação submetida como
requisito parcial para obtenção do
Grau de Mestre em Infecção
HIV/AIDS e Hepatites Virais na área
de Doenças Infecciosas e Parasitárias

**RIO DE JANEIRO
2021**

Catálogo informatizado pelo(a) autor(a)

d da Cal Valdez Ximenes, Catherine
AVALIAÇÃO COGNITIVA DOS PACIENTES INFECTADOS
PELO VÍRUS DA HEPATITE C ANTES DO TRATAMENTO COM
ANTIVIRAIS DE AÇÃO DIRETA / Catherine da Cal
Valdez Ximenes. -- Rio de Janeiro, 2021.
88

Orientador: Max Kopti Fakoury.
Coorientador: Carlos Eduardo Brandão de Mello.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2021.

1. Hepatite C. 2. Cognição. 3. Depressão. 4.
Testes de Estado Mental. I. Kopti Fakoury, Max,
orient. II. Brandão de Mello, Carlos Eduardo,
coorient. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS

Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais

Mestrado Profissional – PPGHIV/HV

CATHERINE DA CAL VALDEZ XIMENES

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em **Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais** na área de **DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS**

DISSERTAÇÃO APROVADA EM: 01 DE JULHO DE 2021

Prof Ms Max Kopti Fakoury
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro / UNIRIO

Prof. Dr Carlos Eduardo Brandão Mello
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro / UNIRIO

Prof. Dr. Luiz Eduardo da Motta Ferreira
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro / UNIRIO

Prof. Dr. Fabiana Barbosa Assumpção de Souza
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro / UNIRIO

Prof. Dr. Karla Regina Oliveira de Moura Ronchini
Universidade Federal Fluminense / UFF

AGRADECIMENTOS

Agradecimento maior, sem dúvidas, deve ser dado a Deus: Aquele que me deu o dom da vida, para que eu pudesse realizar o meu único sonho, que é o de agir como Ele, ajudando aqueles que mais precisarem, nos seus momentos de dor e sofrimento. Ainda agradecendo a Deus, agradeço por Ele ter me dado a dádiva de ser filha das duas pessoas mais incríveis que eu já conheci, os meus pais Fatima e Bira. Por vocês eu sou capaz de tudo e foi com vocês e por vocês que eu consegui chegar até aqui. Nada seria possível se não fossem as suas abnegações e os seus esforços. Nem mesmo em outras vidas serei capaz de retribuir pelo fato de um dia vocês terem posto o meu sonho na frente dos seus sonhos próprios. Saibam que toda minha garra e toda minha energia partem do sorriso e do reconhecimento de vocês, que são a única razão do meu existir. Aos demais membros da minha família, gostaria de agradecer a torcida, as orações, a acolhida, as descontrações e o afeto que sempre tiveram comigo e que, com a maior certeza, foram um estímulo a mais para minha árdua caminhada. Ao melhor marido que eu poderia ter, agradeço todo o apoio, toda compreensão, toda dedicação, toda amizade e toda confiança depositada em mim há doze anos. Você fez uma linda história no meu diário da vida. Aos amigos, agradeço tanto aos que apenas cruzaram o meu caminho quanto aos que permaneceram comigo lado a lado até hoje. Agradeço as descontrações e as vivências partilhadas, pois experiências, sejam elas positivas ou negativas, são sempre bem vindas para o nosso amadurecimento. A todos os pacientes que cruzaram a minha vida ao longo desses anos, sendo sempre a minha maior fonte de conhecimento não só de medicina, mas também de humanidade. Aos mestres, em especial meu grande amigo e orientador, agradeço, antes que me falhe a memória, àqueles que um dia me deram asas para voar, ao me fazer conhecer as letras e o mundo que eu abraçaria através delas. Agradeço ainda a todos os mestres que me auxiliaram com os seus conhecimentos a chegar até aqui. Agradecimento especial não poderia deixar de ser dado ao corpo docente da minha tão amada e almejada UNIRIO, bem como a todos os funcionários do serviço da Gastroenterologia do HUGG e aos doutores queridos que aceitaram compor a minha banca. À toda equipe do PPGHIV/HV, incluindo docentes e colegas de turma, obrigada por todo companheirismo, amizade e compartilhamento de conhecimento. Fica aqui o meu muito obrigada por todo conhecimento e experiência partilhado conosco ao longo desses difíceis, porém esplendorosos, anos. Nada seria possível sem vocês e, por isso, meu agradecimento a cada um será dado como forma de doação de minha vida, em prol da vida dos que precisarem.

RESUMO

Introdução: Diversos fatores podem prejudicar o estado cognitivo, levando a déficits e prejuízos na funcionalidade. Sendo a idade e a hepatite crônica pelo vírus C fatores que necessitam de avaliação específica quanto à cognição. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C está relacionada a diversas doenças extra hepáticas, incluindo queixas cognitivas. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa desenvolvido no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Objetivos: 1) Descrever a frequência das alterações cognitivas e de depressão em pacientes com hepatite C crônica antes do tratamento com antivirais de ação direta. 2) Descrever o perfil biopsicossocial desses pacientes e os déficits cognitivos mais encontrados na amostra.

Métodos: Estudo transversal realizado no período de março a dezembro de 2019. Incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de Hepatite C crônica (exame Anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável por mais de seis meses). Excluídos pacientes coinfectados com Hepatite B, Hepatite C aguda ou alterações neuropsiquiátricas prévias. Aplicados os testes de triagem neurocognitiva e de funcionalidade (mini exame do estado mental, MiniCog, Teste do desenho do relógio, Teste de fluência verbal, escalas de Lawton e de Katz) e questionário para coleta dos dados de sexo, idade, nível educacional, comorbidades, via de contágio, genótipo e carga viral do vírus da hepatite C, grau de fibrose hepática, função hepática (escala de Child-Pugh). Todos os dados estão tabulados em planilha Excel® 2013.

Resultados: Avaliados 85 pacientes com média de idade de 58,1 anos, distribuição por sexo de 58,8% feminino e 41,2% masculino; A escolaridade foi 74,1% com mais de sete anos de estudos. Genótipo tipo 1 em 93% dos pacientes. A via de contágio da hepatite C por hemotransfusão foi 61,1% e 18,8% desconhecem a via de contágio. A carga viral média de 112.298 cópias. Grau de fibrose F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) e F4 (16,5%). Apenas 4,7% não possuíam outra comorbidade e 77,7% com três ou mais comorbidades. Na escala de Child-Pugh, 95,3% eram Child A. Os testes integrados de triagem cognitiva foram normais em 45,9% dos pacientes e com testes alterados 54,1%, sendo que entre estes dez pacientes apresentaram possível síndrome demencial. Além disso, 47,1% da amostra apresentava critérios para depressão.

Conclusões: 1) A frequência de alterações cognitivas e de depressão neste grupo de pacientes é elevada e sugerimos que a avaliação cognitiva seja parte integrante e de rotina, pois o diagnóstico precoce destas alterações facilita as intervenções e melhora o prognóstico. 2) A grande maioria não apresentava disfunção hepática importante e elevada escolaridade, o que poderia ser um fator de confundimento, mas apresentavam muitas comorbidades associadas, o que reforça a necessidade de atenção direcionada a avaliação da cognição e funcionalidade de forma regular e precoce.

Palavras chave: Hepatite C, Cognição, Depressão, Testes de estado mental

ABSTRACT

Introduction: Several factors can impair cognitive status, leading to deficits and impaired functionality. Since age and chronic infection with the C virus are factors that need specific assessment regarding cognition. Chronic hepatitis C infections is related to several extrahepatic diseases and cognitive complaints. This work is part of the research project developed at the Hepatology Service of University Hospital Gaffrée e Guinle.

Objectives: 1) To describe the frequency of depression and cognitive and functional impairment in patients with chronic hepatitis C. 2) Relate cognitive impairment to biosocial data.

Methods: Cross-sectional study carried out from March to December 2019. Patients with a confirmed diagnosis of Hepatitis C (Anti-HCV reagent and HCV-RNA detectable for more than six months) were included. Neurocognitive screening and functionality tests were applied (mini mental state exam, MiniCog, Clock design test, Verbal fluency test, Lawton and Katz scales) and questionnaire to collect data on sex, age, educational level, comorbidities, form of infection, genotype and viral load of the hepatitis C virus, degree of liver fibrosis, liver function (Child-Pugh scale). All data are tabulated in an Excel® 2013 spreadsheet. Exclusion criteria: Co-infected with hepatitis B and patients with acute hepatitis C.

Results: 85 patients were evaluated, with a mean age of 58,1 years, sex distribution of 58,8% female and 41,2% male; Scholasticity was 74,1% with more than seven years of study. Type 1 genotype in 93% of patients. The main form of hepatitis C transmission was by blood transfusion (61,1%) and 18,8% are unaware of the main form of contagion. The average viral load of 112,298 copies. Degree of fibrosis F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) and F4 (16,5%). Only 3,5% had no other comorbidity and 75,3% had three or more comorbidities. Child-Pugh scale, 95,3% were Child A. Integrated cognitive screening tests were normal in 45,9% of patients and with altered tests 54,1%, with ten patients of these having dementia syndrome possible. In addition, 47,1% of the sample had criteria for depression.

Conclusions: 1) The frequency of cognitive impairments and depression in this group of patients is high and we suggest that cognitive assessment is an integral and routine part, as the early diagnosis facilitates interventions and improves prognosis. 2) The majority patients did not have significant liver dysfunction, which could be a confounding factor, but they had many associated comorbidities, which reinforces the need for attention directed at assessing cognition and functionality on a regular and early basis.

Keywords: Hepatitis C, Cognition, Depression, Mental Status Tests

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Modelo Ilustrativo do vírus da hepatite C

Figura 2 - Representação esquemática do Genoma do vírus da hepatite C

Figura 3 - Escala de classificação da cirrose hepática de Child - Pugh

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Distribuição dos genótipos do HCV encontrados na amostra

Gráfico 2 – Distribuição das vias de transmissão do HCV na amostra

Gráfico 3 – Distribuição do grau de fibrose hepática encontrada na amostra

Gráfico 4 – Distribuição da amostra de acordo com escala de Child-Pugh

Gráfico 5 – Frequência das alterações dos testes de triagem neurocognitiva na amostra

Gráfico 6 – Distribuição da amostra de acordo com a quantidade de testes neurocognitivos alterados na pesquisa.

Gráfico 7 - Testes de triagem neurocognitiva realizados e o perfil de alterações encontrado

Gráfico 8 – Quantidade de domínios cognitivos afetados no MEEM

Gráfico 9 – Frequência de depressão na amostra analisada

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos dos pacientes avaliados previamente ao início do tratamento com antivirais de ação direta

Tabela 2 – Proporção das alterações cognitivas de acordo com os genótipos do HCV

Tabela 3 - Proporção das alterações cognitivas de acordo com o grau de fibrose hepática

Tabela 4- Frequência de depressão de acordo com os genótipos do HCV

Tabela 5 – Frequência de depressão de acordo com o grau de fibrose hepática

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Células NK – Células *Natural Killer*

CHC – Carcinoma hepatocelular

DAA – Antivirais de ação direta

DSM V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V

HCV – Vírus da Hepatite C

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HUGG – Hospital Universitário Gaffree e Guinle

IL - Interleucina

IFN – Interferon

INR – *International Normalized Ratio*

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Peg -IFN – Interferon peguilado

PreP – Profilaxia pré exposição

RBV – Ribavirina

RNA - Ácido ribonucleico

RVS – Resposta virológica sustentada

SIM - Sistema de Informação de Mortalidade

SINAN - Sistema de Informação de Agravos de Notificação

SUS – Sistema Único de Saúde

TAP – tempo de protrombina

Th – Linfócito T *Helper*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 O VÍRUS DA HEPATITE C E SUA DISTRIBUIÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO .	15
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE C	18
2.3 PATOGÊNESE DA INFECÇÃO PELO HCV	19
2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA HEPATITE C	21
2.5 DIAGNÓSTICO DA HEPATITE C	24
2.6 TRATAMENTO DA HEPATITE C.....	26
2.7 ESTADO COGNITIVO.....	29
2.8 CONCEITO E DIAGNÓSTICO SINDRÔMICO DE DEMÊNCIA	31
2.9 DISTÚRBIOS COGNITIVOS E DEPRESSÃO COMO MANIFESTAÇÕES EXTRA HEPÁTICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO PELO HCV	33
3. OBJETIVOS	37
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4. JUSTIFICATIVA	38
5. METODOLOGIA	39
5.1. LOCAL DE ESTUDO.....	39
5.2. DESENHO DE ESTUDO	39
5.3 AMOSTRA.....	39
5.3.1 Critérios de Inclusão	39
5.3.2 Critérios de Exclusão	40
5.4. MÉTODOS	40
5.5. ANÁLISE DE DADOS.....	43
6. RESULTADOS	44
7. DISCUSSÃO	55
8. CONCLUSÃO	61
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
10. REFERÊNCIAS	63
11. PRODUTO MESTRADO PROFISSIONAL	69
12. APÊNDICES E ANEXOS	74

1. INTRODUÇÃO

A hepatite pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma doença insidiosa, caracterizada por um processo inflamatório persistente no tecido hepático. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, destes, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2018). A cirrose hepática é definida como um profundo remodelamento da citoarquitetura do parênquima hepático associado à extensa fibrose tecidual (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

De 1999 a 2019, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 673.389 casos confirmados de hepatites virais no Brasil. Destes, 384.284 casos são de hepatite C (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS 2020, 2020). As maiores taxas de detecção foram observadas, no sexo masculino, com redução da razão de sexos ao longo dos anos. (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS 2020, 2020). Os óbitos por hepatite C são a maior causa de morte entre as hepatites virais e esses números vêm aumentando ao longo dos anos em todas as regiões do Brasil. De 2000 a 2018 foram identificados pelo Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), 74.864 óbitos por causas associadas às hepatites virais, sendo 76,02% à hepatite C (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS 2020, 2020).

Diversos estudos sugerem o declínio cognitivo (capacidade de processar pensamentos) em percentual considerável de infectados pelo HCV, antes mesmo de chegar ao estágio da cirrose, provocando déficits na concentração, na atenção, na memória, dentre outros. Kuhn et al (2017) avaliaram as funções neurocognitivas e neurofisiológicas em pacientes portadores de HCV que foram submetidos a tratamento com Interferon (IFN) e Ribavirina (RBV) e que conseguiram erradicar o vírus (resposta virológica sustentada – RVS). Os participantes foram submetidos a testes neuropsicológicos no início e com 12 semanas após a conclusão da terapia. Contrariando a expectativa do estudo, as análises longitudinais não revelaram melhora significativa no desempenho neurocognitivo no grupo que obteve a RVS em comparação com o grupo controle. No entanto, houve um subgrupo de participantes com RVS que demonstrou uma melhora significativa na cognição em relação aos controles. Tais análises não foram ampliadas para pacientes submetidos a tratamento com antivirais de ação direta (DAA).

Estudos relacionados às novas terapias com DAA e a melhora na função cognitiva após o tratamento do HCV ainda são incipientes e escassos. Além disso, a prevalência de sintomas psiquiátricos é provavelmente subestimada no exame clínico, embora exista uma triagem psiquiátrica com medidas validadas estritamente necessárias nesses pacientes.

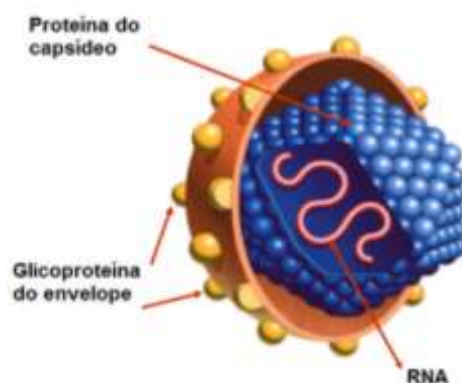
Desta forma, pesquisas acerca deste assunto podem contribuir para um entendimento mais profundo que envolve a infecção pelo HCV, fazendo com que seja possível reconhecer as particularidades existentes dentro da população a ser avaliada. Portanto, tais pesquisas possibilitam a criação de novas estratégias mais eficazes para reduzir o impacto desta enfermidade dentro da realidade a ser estudada.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 O vírus da Hepatite C e sua distribuição no Brasil e no mundo

Anteriormente designado como hepatite não-A não B, o HCV foi reconhecido e estabelecido como um vírus distinto após o seu isolamento em 1989 (MONACO et al, 2015). O HCV pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae* e é um vírus que se replica em alta escala no fígado, apesar de já descrito o perfil de neurotropismo dos vírus dessa família. (Monaco et al, 2015). Sua estrutura genômica é composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Figura 1 – Modelo Ilustrativo do vírus da hepatite C



Fonte: Hepatite C disponível em [:/www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/o-que-sao-hepatites/hepatite-c](http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/o-que-sao-hepatites/hepatite-c)

O genoma viral produz um polipeptídeo de 3.000 aminoácidos, modificado em três polipeptídeos estruturais e vários polipeptídeos não estruturais (GOLDMAN, 2010). As proteínas estruturais incluem dois antígenos do envelope altamente variáveis (E1 e E2) e uma proteína do nucleocapsídeo relativamente conservada (core). Já as proteínas não estruturais são basicamente cinco: NS3 (helicase / protease), NS4A, NS4B, NS5A e NS5B (RNA polimerase dependente de RNA) que formam o complexo de replicação (PIRAKITIKULR et al, 2016)

A proteína do Core, além de seu papel na formação do capsídeo viral, interage diretamente com uma série de proteínas celulares e vias que podem ser importantes no ciclo de vida viral. Tem funções pró e anti apoptóticas, estimula o crescimento de hepatócitos e tem sido implicada na lesão do tecido e progressão da fibrose. Já as duas

glicoproteínas do envelope, E1 e E2, são componentes essenciais do envelope do HCV e necessárias para a entrada e fusão viral na célula hospedeira (CHEVALIEZ PAWLITSKY., 2006).

Dentre as proteínas não estruturais, destacam-se:

- NS3: é uma proteína viral multifuncional, pertencente ao grupo das proteases e das helicases (CHEVALIEZ PAWLITSKY., 2006).

- NS4A: é um cofator da atividade da protease NS3 (CHEVALIEZ PAWLITSKY., 2006).

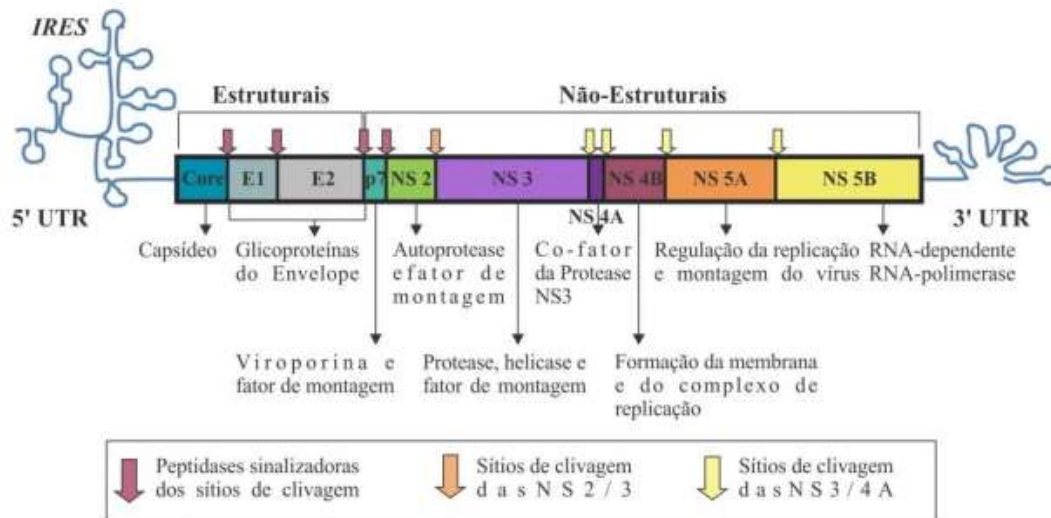
O NS3-4A também possui propriedades adicionais por meio de sua interação com as vias e proteínas da célula hospedeira que podem ser importantes no ciclo de vida e na patogênese da infecção. Além disso, NS3-NS4A também foi relatado como indutor de transformação maligna de células (CHEVALIEZ PAWLITSKY., 2006).

- NS4B: é uma proteína de membrana integral e serve como âncora para o complexo de replicação (CHEVALIEZ PAWLITSKY., 2006).

- NS5A: é uma metaloproteína fosforilada que desempenha papel primordial na replicação do HCV, parece desempenhar um papel na resistência ao interferon e acredita-se que esteja envolvida na regulação do crescimento celular e nas vias de sinalização celular (CHEVALIEZ PAWLITSKY., 2006).

- NS5B: é uma polimerase que pertence à classe de proteínas de membrana, denominada proteína ancorada na cauda e, assim como a NS5A, participa do complexo de replicação do HCV (CHEVALIEZ PAWLITSKY., 2006).

Figura 2 - Representação esquemática do Genoma do HCV



Fonte: (ABDEL-HAKEEML e SHOUKRY, 2014) disponível em: Abdel-Hakeeml, M.S. e Shoukry, N.H., Protective Immunity Against Hepatitis C: Many Shades of Gray. *Frontiers In Immunology*, Austrália, v. 274, n. 5, p. 1-19, 8 maio 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058636/>.

Existem pelo menos sete genótipos de HCV e 67 subtipos do vírus. Os genótipos e os subtipos de HCV são distribuídos diversificadamente em todo o mundo, sendo os genótipos 1, 2 e 3 os mais prevalentes globalmente, com maior destaque para o genótipo 1 (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019). O genótipo 1 é responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%) O genótipo 4 é prevalente no Oriente Médio e África e altas prevalências dos genótipos 5 e 6 foram relatadas na África do Sul e na Ásia, respectivamente (WALKER et al, 2016).

Assim como a distribuição mundial, no Brasil, o genótipo 1 é o mais prevalente. O genótipo 2 é frequente na região Centro-Oeste (11% dos casos), enquanto o genótipo 3 é mais frequentemente detectado na região Sul (43%) (GOLDMAN,2010).

2.2 Epidemiologia da Hepatite C

Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HCV em todo o mundo e aproximadamente 400 mil vão a óbito todo ano, devido a complicações desta doença, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019). Já no Brasil, estima-se que o número de infectados cronicamente pelo HCV gire em torno de 650 mil, com a seguinte distribuição geográfica: 64,1% na região Sudeste, 24,5% no Sul, 5,5% no Nordeste, 3,3% no Centro-Oeste e 2,5% no Norte (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Sua transmissão ocorre principalmente por via parenteral, por meio do contato com sangue contaminado. Outros mecanismos também são importantes, como: compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas injetáveis, além de canudos compartilhados (no caso de drogas inalatórias); reutilização de equipamentos perfurocortantes médicos e odontológicos não esterilizados, e uso de sangue e hemoderivados contaminados. A transmissão sexual do HCV também tem sido relatada em alguns grupos populacionais. De forma geral, a transmissão sexual desse vírus é pouco eficiente e ocorre em indivíduos com múltiplos parceiros e práticas sexuais de risco, sem uso de preservativos. Há também a possibilidade de transmissão vertical, de forma mais rara (GLODMAN, 2010).

Por representar um problema de saúde pública no Brasil, a hepatite C, bem como as demais hepatites virais, é uma doença de notificação compulsória desde 1996, com o objetivo de monitorar o comportamento da doença e seus fatores desencadeantes, sendo possível, assim, adotar medidas de prevenção e tratamento. Todos os casos confirmados devem ser notificados e registrados no SINAN em até sete dias (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

2.3 Patogênese da infecção pelo HCV

O período de incubação do HCV varia de 15 a 150 dias e o período de transmissibilidade varia de 1 semana antes do início dos sintomas até o surgimento do RNA do HCV no sangue (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2018). Após a contaminação aguda pelo HCV, 15 a 40% dos pacientes eliminarão o vírus espontaneamente. Tal fato pode estar relacionado a alguns fatores do próprio hospedeiro, como menores de 40 anos e pertencer ao sexo feminino, além de alguns fatores genéticos protetores, como o polimorfismo CC da interleucina (IL) 28B ((BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 20198). Entretanto, 60 a 85% dos casos serão diagnosticados em sua fase crônica, uma vez que a infecção pelo HCV possui caráter insidioso. Destes, 20% poderão evoluir para cirrose hepática ao longo do tempo (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

As lesões hepáticas se relacionam a mecanismos imunomediados. A qualidade da resposta imunológica é crucial para a eliminação ou persistência do HCV. Os linfócitos TCD4 apresentam respostas distintas T Helper 1 (Th1) e T Helper 2 (Th2) (STRAUSS, 2001). Enquanto as células Th1 secretam IL 2 e interferon gama, estimulando a resposta antiviral do hospedeiro, as células Th2 produzem IL 4 e 10, que estimulam a formação de anticorpos e inibem a resposta Th1. O desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 seria responsável tanto pela incapacidade de eliminação do HCV como pela gravidade da lesão hepática. (STRAUSS, 2001). Várias mudanças ocorrem no sistema imune inato e adaptativo durante a hepatite C aguda e crônica, o que promove a persistência da infecção. Dentro do sistema inato, a polarização funcional das células NK, levando ao aumento da atividade citolítica e diminuição da síntese de IFN gama pode impedir a eliminação do vírus e culminar com a hepatite crônica. (URBANOWICZ, A. et al, 2019).

Algumas proteínas do HCV possuem a capacidade de disparar um sinal iniciador de processos celulares, como proliferação, diferenciação ou apoptose. A lesão hepatocelular se faz pelo reconhecimento imunológico da célula infectada e sua posterior destruição. A dinâmica desse processo mostra-se extremamente variável, fazendo com que a reação necroinflamatória do fígado tenha diferentes intensidades. (GOLDMAN,2010;

PIRAKITIKULR et al, 2016). Dentre essas proteínas virais, destaca-se a NS4 que é capaz de estimular as células mononucleares do sangue periférico a produzir IL 10, a qual atua no sistema adaptativo, reduzindo a frequência das células T CD8 + e prejudicando sua diferenciação. (YANG et al, 2018). Diversos estudos encontraram relação entre a IL 10 e a progressão da hepatite C crônica, demonstrando que os pacientes com carcinoma hepatocelular têm níveis elevados de IL 10, enquanto os pacientes com HCV autolimitado produzem níveis mais baixos de IL 10 em resposta a antígenos virais e estimulação inespecífica. (MARTIN-BLONDEL et al, 2009).

Admite-se que o processo inflamatório contínuo constitui o principal responsável pela fibrogênese. Qualquer doença crônica que acometa o fígado pode resultar em cirrose, a partir da instalação de necrose hepatocelular difusa e da conseqüente tentativa de regeneração dos hepatócitos. Este processo de destruição versus regeneração leva à modificação da matriz extracelular, com deposição progressiva de tecido fibrótico, em substituição ao parênquima normal, o que leva à desorganização arquitetônica e vascular dos lóbulos hepáticos, e, com isso, os diversos danos funcionais graves (GOLDMAN, 2010). A progressão da lesão hepática pode se relacionar a fatores do hospedeiro, como sexo, idade, comorbidades associadas, dieta, uso de álcool e drogas ou concomitância com outros vírus. O mais importante dos fatores do hospedeiro, entretanto, parece ser o seu estado imunológico. Assim, uma resposta imunológica vigorosa pode eliminar o HCV naqueles 15% a 40% dos casos, enquanto em pacientes com doenças crônicas ou imunossuprimidos, a doença evoluirá mais rapidamente para cirrose e CHC (STRAUSS, 2001).

2.4 Manifestações clínicas da Hepatite C

A hepatite C pode se manifestar de duas formas: aguda ou crônica. De modo geral, a hepatite C aguda apresenta evolução subclínica. A maioria dos casos tem apresentação assintomática, o que dificulta o diagnóstico. Sintomas estão presentes na minoria de casos e, geralmente, são inespecíficos, como anorexia, astenia, mal-estar, dor abdominal, podendo ter sinais mais específicos de doença hepática e de via biliar, como icterícia e colúria. Casos de insuficiência hepática, ou casos fulminantes, são extremamente raros. (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019; GOLDMAN, 2010).

Quando esses sintomas inespecíficos estão presentes, o diagnóstico diferencial é possível apenas com a realização de testes sorológicos (para detecção de anticorpos) ou teste para a detecção do RNA do HCV. A fase aguda da hepatite C pode durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer até a 12ª semana. Desta forma, através de outras exposições ao HCV, a reinfecção por este vírus é possível (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Já na Hepatite C Crônica, como os sintomas são muitas vezes escassos e inespecíficos, a doença pode evoluir durante décadas sem diagnóstico. (GOLDMAN, 2010). Em geral, o diagnóstico ocorre após teste sorológico ou por doação de sangue. Como já descrito anteriormente, a hepatite crônica pelo HCV é uma doença de caráter insidioso e na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60% a 85% dos casos. (GOLDMAN, 2010; (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2018; STRAUSS,2001).

A perda progressiva de hepatócitos funcionantes pode levar a diversas alterações que se instalam no paciente de forma insidiosa. As principais manifestações clínicas da cirrose hepática, independentemente da sua etiologia, são divididas classicamente em três grandes grupos:

- 1) **Insuficiência hepática crônica** – Marcada pelos distúrbios endócrinos e hemodinâmicos.
 - a) Endócrinos (relacionados ao hiperestrogenismo e hipoandrogenismo): eritema palmar, telangiectasias do tipo

aranha vasculares, ginecomastia não medicamentosa, atrofia interóssea, rarefação de pelos, aumento de parótidas, redução de massa muscular, atrofia testicular, perda da libido e disfunção erétil). (GOLDMAN,2010)

b) Hemodinâmicos: vasodilatação, alto débito cardíaco, retenção hidrossalina (ascite, anasarca) e hipovolemia relativa (GOLDMAN, 2010).

2) **Hipertensão Portal** – Definida como aumento na pressão da veia porta maior que 10 mmHg, decorrente do aumento da resistência intra-hepática ao fluxo pelas alterações estruturais e pelo aumento do fluxo esplâncnico, secundário à vasodilatação deste leito. Culmina com tais manifestações: ascite; varizes de esôfago e de fundo gástrico (risco de hemorragia digestiva); esplenomegalia congestiva (risco de pancitopenia por hiperesplenismo); circulação colateral visível no abdome e hipertensão portopulmonar (GOLDMAN,2010).

3) **Insuficiência hepática descompensada**- Definido por um estágio muito avançado da cirrose, marcado por déficit de síntese hepática, culminando com as manifestações: icterícia, encefalopatia hepática (síndrome neuropsiquiátrica relacionada à perda da capacidade do fígado em depurar toxinas provenientes da absorção intestinal), coagulopatias (pela perda da capacidade hepática em produzir os fatores de coagulação), hipoalbuminemia (pela incapacidade de produção de proteínas), peritonite bacteriana espontânea (infecção do líquido ascítico na ausência de fonte contígua de contaminação), desnutrição e hipoglicemia (pela incapacidade hepática de realizar a gliconeogênese), imunodepressão (em associação com hiperesplenismo e pancitopenia) e síndromes hepatorenal (perda progressiva da função renal secundária à vasoconstrição renal e vasodilatação extrarrenal) e hepatopulmonar (hipoxemia resultante de shunt arteriovenoso intrapulmonar, em decorrência de

vasodilatadores endógenos que não foram depurados pelos hepatócitos) (GOLDMAN, 2010).

Embora a presença de complicações da cirrose hepática não seja capaz de prever acuradamente a sobrevida de um paciente, existem algumas escalas de classificação funcional de sobrevida, baseadas em cinco variáveis clínicas e laboratoriais. A mais utilizada dessas escalas é a escala de Child – Turcotte, modificada por Pugh (GOLDMAN, 2010).

Figura 3 – Escala de classificação da cirrose hepática de Child - Pugh

CLASSIFICAÇÃO DE CHILD-PUGH			
Dados Clínicos e Laboratoriais	1 PONTO	2 PONTOS	3 PONTOS
Encefalopatia (grau)	Ausente	1-2	3-4
Ascite	Ausente	Discreta (ou controlada com diuréticos)	Ao menos moderada apesar do uso de diuréticos
Tempo de Protrombina (segundos além do controle)	<4	4-6	>6
Ou INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ou Atividade	> 50%	40-50%	< 40%
Albumina (EFP) (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Bilirubinas (mg/dL)	<2	2-3	>3
(A): 5-6, (B): 7-9, (C): 10-15			

Fonte: Hepatopatias Graves – disponível em: http://www.hepcentro.com.br/hepatopatias_graves.htm

O somatório dos pontos classifica o paciente em Child A (de 5 a 6 pontos), B (de 7 a 9 pontos) ou C (de 10 a 15 pontos). Quanto maior a pontuação, maior é o grau de descompensação da cirrose hepática (GOLDMAN, 2010; BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Uma vez estabelecido o diagnóstico de cirrose hepática, o risco anual para o surgimento de CHC é de 1 a 5% (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019). O risco anual de descompensação hepática com

encefalopatia hepática, hemorragia digestiva, peritonite bacteriana espontânea, síndrome hepatorenal, dentre outros, é de 3 a 6%. Após um primeiro episódio de descompensação hepática, o risco de óbito, nos próximos 12 meses, é 15% a 20% (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

A taxa de progressão para cirrose é variável e pode ser mais acelerada em determinados grupos de pacientes, como hepatopatas crônicos previamente, alcoólatras ou coinfetados pelo HIV. A evolução para óbito, geralmente, decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, hipertensão portal (varizes gastresofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite), encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de CHC (KUHN et al,2017).

Para fins de elucidação do grau de fibrose hepática, as técnicas de elastografia, através de onda de cisalhamento, têm sido amplamente aplicadas no estadiamento da fibrose em pacientes com doença hepática crônica. São métodos não invasivos e com boa acurácia, realizados com auxílio do ultrassom e, mais recentemente, pela ressonância magnética também. As alterações mecânicas que ocorrem no fígado como consequência da fibrose levam à rigidez hepática, que pode ser detectada qualitativamente pelo exame. A descrição pode variar de ausência de sinais de fibrose (F0) até fibroses avançadas na fase de cirrose hepática (F4) (CARNAÚBA, et al., 2020).

2.5 Diagnóstico da Hepatite C

A investigação da infecção pelo HCV pode ser feita em ambiente laboratorial, ambulatorial, em ações de rua ou campanhas em regiões de difícil acesso. O teste inicial deve ser realizado através da pesquisa de anticorpos para o HCV (anti-HCV) (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019). Entretanto, o anti-HCV é um marcador que indica contato prévio com o vírus, não permitindo diferenciar uma infecção resolvida de uma infecção ativa. Os testes moleculares podem ser utilizados para detectar o HCV-RNA circulante no paciente. Os testes moleculares quantitativos, também são conhecidos como testes de carga viral e são capazes de quantificar o número

de cópias de genomas virais circulantes em um paciente (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019). Caso a pesquisa de HCV-RNA seja reagente, deve-se pesquisar a carga viral do HCV circulante.

A testagem para o anti-HCV realizada em ambiente laboratorial, utiliza testes sorológicos, como os do tipo Elisa. Os exames que podem ser realizados fora do ambiente laboratorial são os testes por imunocromatografia de fluxo, mais conhecidos como testes rápidos. Já o exame de genotipagem do HCV utiliza testes moleculares capazes de identificar os genótipos, subtipos e populações mistas do HCV (GOLDMAN, 2010).

Algumas populações devem ser prioritárias para pesquisa do HCV em todo o território nacional, que são: pessoas que convivam com o vírus da imunodeficiência humana (HIV); pessoas sexualmente ativas prestes a iniciar profilaxia pré exposição (PreP) contra o HIV; pessoas com múltiplos parceiros sexuais ou com múltiplas infecções sexualmente transmissíveis; pessoas em situação de rua; alcoólatras; usuários de drogas injetáveis ou pessoas que compartilham drogas intranasais; familiares ou outros contatos íntimos, incluindo parceiros sexuais de pessoas que vivem ou que possuem antecedente de infecção pelo HCV; pessoas com antecedente ou em risco de exposição a sangue ou outros materiais biológicos contaminados (profissionais de saúde, cuidadores de pacientes, bombeiros e policiais); pessoas privadas de liberdade; pessoas que receberam transfusão de sangue ou hemoderivados antes de 1992 ou transplantes (em qualquer época); pessoas com antecedente de exposição percutânea/parenteral à sangue ou outros materiais biológicos, em locais que não obedecem às normas da vigilância sanitária (ambientes de assistência à saúde, tatuagens, escarificações, piercing, manicure, lâminas de barbear ou outros instrumentos perfuro cortantes); crianças nascidas de mães que vivem com o HCV; pacientes em tratamento dialítico; pacientes com histórico de patologia hepática sem diagnóstico, com antecedente de doença renal ou de imunodepressão (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

A definição de hepatite C aguda é feita através de dados sorológicos que mostrem a soroconversão em até seis meses, com resolução do quadro clínico dentro desse período. A hepatite C aguda pode ser diagnosticada pela presença de antiHCV não reagente no início dos sintomas com antiHCV

reagente na segunda dosagem. Entretanto, como numa fase precoce o antiHCV pode ser negativo, esse diagnóstico de baseará na detecção de HCV-RNA. Tanto a pesquisa do antiHCV, quanto do HCV-RNA, devem ser realizados preferencialmente com intervalo de 90 dias do início dos sintomas ou da data de exposição, quando esta for conhecida (GOLDMAN,2010). É possível ainda suspeitar de hepatite C aguda se os sinais e sintomas clínicos forem compatíveis com hepatite aguda na ausência de história de doença crônica hepática, ou de outras causas de hepatite aguda e / ou se uma provável fonte recente de transmissão for identificável. Em todos os casos, o RNA do HCV pode ser detectado durante a fase aguda, embora seus níveis possam variar amplamente (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2018).

A definição de hepatite C crônica se dá pela presença do antiHCV reagente por mais de seis meses e, obrigatoriamente, a confirmação diagnóstica com HCV-RNA detectável por mais de seis meses (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Diante do exposto, recomenda-se, portanto que todos os pacientes com suspeita de infecção pelo HCV sejam testados para antiHCV no soro ou plasma, como teste de primeira linha. Se forem detectados anticorpos antiHCV, o HCV-RNA deverá ser determinado por um método molecular sensível. Os pacientes que apresentarem antiHCV positivo e HCV-RNA negativo deverão ser testados novamente com HCV-RNA 12 a 24 semanas para confirmação de eliminação definitiva e, assim, configurar uma hepatite aguda. Persistindo com HCV-RNA positivo após 24 semanas, considera-se então hepatite C crônica (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER, 2018).

2.6 Tratamento da Hepatite C

No início da década de 90, foi aprovado o primeiro fármaco para o tratamento do HCV: interferon (IFN), que significou um grande avanço, já que não existia nenhum tratamento disponível na época. O uso de IFN, uma citocina com inespecífica ação antiviral, foi relacionado a um baixo sucesso terapêutico, reduzido perfil de tolerabilidade e segurança. De 2001 a 2011,

utilizou-se associação entre IFN peguilado (Peg-IFN) e RBV para tratamento da hepatite C, que alcançava uma resposta virológica sustentada (RVS) de aproximadamente 40% a 50% para infectados pelo genótipo 1 do vírus e de 70% a 80% para genótipo do tipo 2 e 3 (FERREIRA; PONTAROLO, 2017). A RVS é a indetecção do HCV-RNA, a partir da 12^o a 24^o semana após o término do tratamento. Infelizmente, esse regime possuía um esquema posológico com via de administração ruim, desenvolvendo eventos adversos significativos, levando a uma alta taxa de descontinuação do tratamento (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Vários mecanismos de ação da RBV foram sugeridos até agora; um dos mecanismos propostos é um efeito direto contra a RNA polimerase dependente de RNA do HCV. No entanto, dada a falta de um entendimento claro do mecanismo de RBV, é considerado um desafio classificar com segurança a RBV como um DAA. O tratamento com Peg - IFN mais RBV, em comparação com RBV isolada, demonstrou aumentar as taxas de RVS, porém está associado a eventos adversos graves, muitas vezes levando à descontinuação do tratamento, e os efeitos nos resultados clinicamente relevantes permanecem. Os muitos eventos adversos graves associados ao tratamento com Peg- IFN mais RBV encorajou o desenvolvimento de novas intervenções, como DAA (JAKOBSEN et al, 2014).

O IFN está relacionado a muitos efeitos adversos como depressão, resposta autoimune, sintomas semelhantes à gripe e desordens hematológicas, além de possuir diversas contra indicações. Da mesma forma, a RBV está associada a eventos não desejados como rash, hemólise, teratogênese, anemia. Dessa maneira, muitos infectados são intolerantes ou não podem fazer uso dessa associação (FERREIRA; PONTAROLO, 2017).

Em 2011, os primeiros DAA foram introduzidas na prática clínica para o tratamento da hepatite C crônica. Os inibidor de proteases foram as primeiras introduzidas ao esquema de tratamento com o Peg-IFN, aumentando as taxas de sucesso (CALIEFI, 2017). Os dois primeiros DAA aprovados foram: Boceprevir e Telaprevir. O alvo desses novos agentes são proteínas envolvidas na replicação viral (NS3/4A). No Brasil, a introdução dos DAA ocorreu em 2012, com uso de terapia tripla entre Peg- IFN, RBV e DAA.

Em 2013, outros novos inibidores de protease foram inseridos, como o Simeprevir e o Sofosbuvir (FERREIRA; PONTAROLO, 2017).

Além dos inibidores da protease, outras classes de antivirais foram gradualmente introduzidas. Nesta nova era terapêutica, a combinação de diferentes classes de drogas aumentou significativamente a taxa de sucesso, atualmente com taxa de cura de 95 a 99% (CALIEFI,2017). Além disso, essas novas combinações são geralmente mais seguras, com posologia fácil, não requerem o uso do Peg-IFN, permitem uma menor necessidade de exames de biologia molecular para avaliação do tratamento e é feito em tempo mais abreviado (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019; CALIEFI,2017). Os medicamentos vigentes também permitem que o tratamento dos pacientes coinfectedados pelo HIV seja realizado de forma análoga ao tratamento dos não coinfectedados, e que pacientes em etapa de pré ou pós-transplante sejam atendidos de forma adequada, de modo a proporcionar melhoria na qualidade e expectativa de vida (CALIEFI, 2017).

Até o ano de 2017, o tratamento do HCV no Brasil era indicado apenas para casos específicos, como fibrose hepática avançada, cirrose hepática confirmada, coinfectedados com HIV e/ou hepatite B e naqueles com manifestação extra hepática (acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa; crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo e/ou poliarterite nodosa) (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2017). A partir do ano de 2018, o Ministério da Saúde, através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções passou a determinar que o tratamento da hepatite C está indicado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo HCV, aguda ou crônica, independentemente do estágio de fibrose hepática. (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2018).

Os objetivos do tratamento da hepatite C são: obter a RVS; evitar a progressão da infecção e suas consequências; melhorar a qualidade e aumentar expectativa de vida do paciente; diminuir a incidência de novos casos e reduzir a transmissão da infecção pelo HCV. Nos pacientes com cirrose hepática instalada, a RVS do HCV não exclui o risco de CHC ou de descompensação (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Atualmente, o tratamento da hepatite C está indicado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção por este vírus, nas suas formas aguda ou crônica, independentemente do estágio de fibrose hepática (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019). Os profissionais de saúde devem sempre perguntar ao paciente sobre o uso de outras medicações, a fim de buscar possíveis interações medicamentosas.

O arsenal terapêutico do Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da hepatite C crônica dispõe dos seguintes fármacos (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019):

- Daclatasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A);
- Sofosbuvir (análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV);
- Associação de Ledipasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A) e Sofosbuvir (Harvoni®);
- Associação de Elbasvir (inibidor do complexo enzimático NS5A) e Grazoprevir (inibidor da protease NS3/4A) (Xelpatier®);
- Associação Glecaprevir (inibidor da protease NS3/4A) e Pibrentasvir (Inibidor NS5A) (Maviret®);
- Associação Velpatasvir (inibidor NS5A) e Sofosbuvir (Epclusa®)

A adição de RBV, quando possível, é recomendada em pacientes com cirrose e naqueles com menor chance de RVS: falhados a esquemas com Peg-IFN, genótipo 3, sexo masculino, maiores de 40 anos, ou a critério da equipe médica. É importante investigar intolerância prévia ou o risco de eventos adversos, antes da recomendação para seu uso, compondo-se como contraindicações: alergia, gravidez e lactação, insuficiência cardíaca grave, cirrose descompensada, hemoglobinopatias e anemia (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

2.7 Estado cognitivo

Os domínios cognitivos representam o conjunto de funções que permitem ao indivíduo ser capaz de exercer sua independência e autonomia. Embora a função cognitiva seja um dos determinantes do estado psíquico, em verdade, ela ultrapassa o limite do estado mental, mesclando-se com os domínios do estado físico e social. Para avaliação da função cognitiva do

paciente, é muito útil a cuidadosa observação da aparência, maneira de vestir, postura, comportamento, modo de se expressar. A história progressiva do nível funcional, evidenciada por meio de seu passado ocupacional e educacional, pode propiciar a chave para a análise segura do estado mental atual. (FREITAS et al, 2016; WALKER et al, 2016; FELDMAN et al, 2008).

Atualmente, são descritos oito domínios cognitivos:

- a) **Atenção Complexa:** É a habilidade em se concentrar em 1 ou mais informações (visual, auditiva) o tempo suficiente para se registrar e fazer uso significativo dos dados. É o direcionamento da consciência, modulando todas as demais funções. (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016)
- b) **Função Executiva** - capacidade de tomar decisões e realizar suas tarefas (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016).
- c) **Aprendizagem e Memória** – Capacidade de aprender, armazenar e evocar informações. (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016).
- d) **Linguagem** – É a capacidade de comunicação verbal e escrita (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016).
- e) **Gnosia** - Integridade perceptiva da conscientização e do reconhecimento de faces, objetos e cores (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016).
- f) **Praxia** - Capacidade de executar determinados movimentos, ações ou gestos na ausência de paralisia, incoordenação ou dificuldade de compreensão (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016).
- g) **Habilidade visuoespacial** - É capacidade de localização e percepção da relação dos objetos entre si. Reunir itens com necessidade de coordenação dos olhos e das mãos, como desenhar, copiar e montar blocos (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016).
- h) **Cognição Social** - Identificação de emoções em imagens de rostos que representam uma variedade de emoções positivas e negativas.

Capacidade de considerar o estado mental de outra pessoa (pensamentos, desejos, intenções) ou sua experiência (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014).

2.8 Conceito e diagnóstico sintomático de demência

A demência, atualmente chamada de transtorno neurocognitivo maior, é uma síndrome caracterizada por prejuízo de um ou mais domínios cognitivos com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do indivíduo, sem que seja explicado por delírio ou outros transtornos neuropsiquiátricos (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016)

O diagnóstico sintomático de demência depende de avaliação objetiva do funcionamento cognitivo e do desempenho em atividades de vida diária. A avaliação cognitiva pode ser iniciada com testes integrados de rastreio e deve ser complementada por testes neuropsicológicos, que avaliam diferentes componentes do funcionamento cognitivo. O desempenho em atividades de vida diária pode ser avaliado por escalas ou questionários (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014; FREITAS, et al, 2016).

Diversos fatores podem estar relacionados com déficit cognitivo e demência, dentre eles a idade, distúrbios eletrolíticos, disfunções hormonais, deficiência de vitaminas e, inclusive, quadros infecciosos, aqui dando destaque à infecção pelo HCV. (WALKER, et al, 2016; FREITAS, et al, 2016)

Existem múltiplos testes integrados de triagem de alterações neurocognitivas, sendo os mais utilizados na prática médica os seguintes:

a) **Mini Exame do Estado Mental (Mini Mental)** - Avalia os seguintes domínios da cognição: orientação temporal e espacial, memória imediata e de evocação, atenção, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho. Dentro dos critérios avaliados, é dada uma pontuação para cada item, com um total de 30 pontos. O ponto de corte de normalidade é feito de acordo com a escolaridade do paciente. (FREITAS, et al, 2016)

b) **MiniCog** –Neste teste, inicialmente deve-se solicitar ao paciente que memorize e repita três palavras não relacionadas. Após, deve-se solicitar que o mesmo desenhe um mostrador de um relógio. Depois dos números marcados, pedir ao paciente para desenhar os ponteiros para marcar, por exemplo, 11 horas e 10 minutos. Após, solicitar ao paciente que repita as três palavras que inicialmente lhe foram propagadas. Neste teste, são avaliados os domínios cognitivos como memória imediata e de evocação, função executiva, habilidades visoespaciais e linguagem. É dada uma pontuação de 0 a 5 de acordo com o desempenho do paciente (FREITAS, et al, 2016).

c) **Testes da fluência verbal semântica categoria animal** – Apesar de diversas variações desse teste, em suma, consiste em solicitar à pessoa que diga o maior número possível de animais em um minuto. Neste teste é importante verificar como a pessoa utilizou o tempo disponível para a execução da tarefa. Para cada nome correto de animal citado, excluindo as repetições, é atribuído um ponto. O valor de corte de normalidade é baseado na escolaridade do paciente (FREITAS, et al, 2016).

d) **Teste do desenho do relógio** - Consiste em solicitar ao paciente que desenhe um mostrador de relógio com números. Em seguida, solicita-se que sejam acrescentados os ponteiros do relógio, de horas e minutos, representando ali um horário específico, por exemplo, 2 horas e 50 minutos. Verifica a atenção, a função executiva, a habilidade visuoespacial ou praxia construcional (FREITAS, et al, 2016).

A avaliação cognitiva deve sempre se basear em mais de um dos testes integrados, já que cada teste avalia determinados domínios cognitivos diferentes, que nem sempre serão avaliados todos em um único teste. Além disso, deve estar associada à avaliação de funcionalidade. Dentre os questionários de funcionalidade, os mais utilizados são as escalas de Katz e Lawton. (FREITAS, et al, 2016) A escala de Katz analisa o index de independência nas atividades básicas de vida diária, avaliando a independência no desempenho de seis funções básicas (banhar-se, vestir-se, ir ao banheiro, transferência, continência e alimentação). Na escala de Lawton avalia-se o desempenho funcional da pessoa em termos de atividades

instrumentais, que possibilita que a mesma mantenha uma vida independente, analisando 7 funções (capacidade de usar o telefone, deslocamento, capacidade de realização de compras, preparação das refeições, limpeza da casa, controle dos remédios e administração das finanças). (FREITAS, et al, 2016). Na suspeita de síndrome demencial (disfunção cognitiva detectada nos testes com prejuízo da funcionalidade nas atividades de vida diária), esses pacientes, idealmente, devem ser conduzidos à avaliação neuropsicológica específica, para confirmação do diagnóstico de suspeição. (FREITAS, et al, 2016)

2.9 Distúrbios cognitivos e depressão como manifestações extra hepáticas associadas à infecção pelo HCV

O comprometimento neuropsicológico e neurocognitivo são frequentemente relatados em pacientes com infecção crônica pelo HCV, muitas vezes em estágios avançados, como forma de manifestação extra hepática da doença. Porém, essas alterações ocorrem independentemente do genótipo do HCV e até mesmo na ausência de dano cerebral estrutural (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2018). Estima-se que 40 a 74% dos pacientes infectados pelo HCV apresentarão pelo menos uma manifestação extra hepática no curso de suas vidas. Dentre as manifestações extra-hepáticas associadas ao HCV, as queixas neuropsiquiátricas mais frequentes são: fadiga, depressão e déficit cognitivo. (ABRANTES et al, 2020).

Nos últimos anos, vários fatores, incluindo comorbidades associadas, foram investigados para avaliar o papel do HCV como contribuinte de deterioração ou causadores de distúrbio neurocognitivo (ABRANTES et al, 2020). Essa disfunção é caracterizada por prejuízo na função executiva, atenção sustentada, memória de trabalho, aprendizagem e recordações verbais, além do comprometimento da capacidade psicomotora, velocidade, atenção seletiva e função visuoespacial, percebidos nos pacientes com descompensação clínica da cirrose, com na encefalopatia hepática (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Déficits neurocognitivos específicos ocorrem na infecção inicial pelo HCV e são independentes da presença de depressão ou encefalopatia

hepática. Portanto, alterações neurobiológicas intracerebrais associadas ao HCV podem potencialmente explicar esses sintomas. Essas alterações podem surgir da infiltração do cérebro por citocinas induzidas periféricamente, bem como dos efeitos neuropáticos diretos das partículas virais do HCV que penetram na barreira hematoencefálica. Entretanto, não há uma descrição fisiopatológica consagrada que explique tais acometimentos neuropsiquiátricos pelo HCV (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2018).

Embora não seja conhecido o mecanismo exato que resultaria nas alterações neuropsiquiátricas em pacientes com HCV, algumas propostas têm sido feitas para explicar essa ocorrência, como descrito por Abrantes et al (2020):

- Hipótese 1 - Efeito “Cavalo de Tróia”: esta hipótese considera a possibilidade do HCV entrar no cérebro através da infecção de monócitos, os quais são precursores da micróglia no sistema nervoso central. A presença de micróglia infectada pelo HCV pode resultar na liberação de interleucinas inflamatórias, culminando em alterações cognitivas.
- Hipótese 2 - Ação direta do vírus nos neurônios: a presença de RNA do HCV no sistema nervoso central, conforme descrito por diversos autores, sugere que haja replicação viral no parênquima cerebral, culminando com alterações funcionais cerebrais.
- Hipótese 3 – Resposta Inflamatória Sistêmica: a infecção crônica pelo HCV produz efeitos citolíticos nos hepatócitos, culminando na ativação do sistema imunológico. Portanto, a inflamação sistêmica gerada poderia contribuir para a disfunção cerebral. Essa hipótese é baseada em um crescente corpo de evidências que demonstra que a ativação do sistema imune em tecidos periféricos pode afetar o funcionamento do sistema nervoso central, causando distúrbios afetivos, cognitivos e comportamentais.
- Hipótese 4 - Infecção das células endoteliais da barreira hematoencefálica: estudos *in vitro* demonstraram que as células endoteliais microvasculares cerebrais são suscetíveis ao HCV. Essas células são parte integrante da barreira hematoencefálica e pelo menos

dois derivados da linha celular endotelial microvascular cerebral (hcmec / D3 e hbmec) expressam receptores em sua membrana plasmática externa que permitem a invasão do vírus. Uma vez infectadas, essas células entrariam em apoptose, resultando na ruptura da barreira hematoencefálica, com conseqüente entrada de vírus, células imunes e citocinas no parênquima cerebral, resultando em neuroinflamação. Até o momento, essa é a hipótese mais aceita (ABRANTES et al, 2020).

Entender os mecanismos fisiopatológicos da infecção pelo HCV no parênquima cerebral, permitirá a descoberta de novas tecnologias na produção de medicações capazes de curar a infecção e assim tentar reduzir o risco de manifestações neuropsiquiátricas causadas pela doença.

Em relação à depressão, atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta a mesma como a maior causa de adoecimento e invalidez ao redor do mundo. É clássica a relação de 2:1 entre mulheres e homens, porém estudos recentes têm questionado tal fato. (GOLDMAN, 2010; BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Os critérios diagnósticos para depressão maior, de acordo com o Manual de Doenças Mentais V (DSM-V), são: cinco ou mais dos sintomas seguintes presentes todos os dias (ou quase todos) por pelo menos duas semanas e que causem mudanças no funcionamento prévio do indivíduo; sendo um deles a tristeza e/ou anedonia: humor deprimido; acentuada anedonia; perda ou ganho de peso acentuado sem estar em dieta; Insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga e perda de energia; sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante); capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se ou indecisão (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014)

Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex.: droga) ou outra condição médica, como transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante ou outros transtornos psicóticos (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRIC DSM-5, 2014)

Atualmente, 28% dos indivíduos cronicamente infectados pelo HCV possuem depressão (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019). Esses pacientes apresentam maior risco ainda de ansiedade, somatização,

compulsividade, insegurança, irritabilidade, agressividade, fobia e psicose. Apesar da existência de comorbidades psiquiátricas associadas e do uso abusivo de substâncias tóxicas poderem representar a maioria destas manifestações, vários estudos indicam um papel principal para o HCV. Essas possíveis alterações psiquiátricas dificultam a adesão terapêutica aos DAA, já que muitos desses pacientes apresentam insegurança frente ao tratamento com medicações que são relativamente novas.

Apesar de amostragem ainda pequena, diversos estudos em análise mostram dados promissores de que o tratamento da infecção pelo HCV com os DAA seja importante não só para curar a doença, como também contribuir para mudanças no curso do transtorno cognitivo e neuropsiquiátrico, o que permitirá ganhos na autonomia, independência e qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares e cuidadores (ABRANTES et al, 2020; GASCON et al, 2020).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

- Avaliar a frequência de declínio cognitivo e depressão nos pacientes portadores de HCV, cadastrados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), antes do início do tratamento com os DAA.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil biopsicossocial (dados demográficos e laboratoriais) dos pacientes portadores de HCV que serão submetidos ao tratamento com DAA, cadastrados no ambulatório de Gastroenterologia do HUGG.
- Descrever quais os domínios cognitivos mais afetados nesses pacientes.

4. JUSTIFICATIVA

Sendo o HUGG referência no tratamento da Hepatite C e também uma Escola de Medicina formadora de opiniões, este trabalho pode beneficiar os pacientes atendidos e servir de exemplo e referência para outros profissionais de saúde a conhecerem a importância da avaliação cognitiva e global da saúde nos pacientes com hepatite C crônica.

Desta forma, tal pesquisa visa beneficiar os pacientes atendidos, avaliando a condição global de saúde com os seguintes tópicos:

- a) abordando pontos importantes para melhoria da qualidade de vida;
- b) registrar a presença de prováveis déficits cognitivos e a existência de quadros depressivos associados, através de testes validados e reconhecidos pelo Ministério da Saúde;
- d) orientar a conduta dos pacientes que apresentarem outros problemas de saúde, principalmente no que diz respeito a orientações quanto ao tratamento, mudanças de estilo de vida e, se necessário, encaminhamento para especialistas;
- e) servir de parâmetro prático para o acompanhamento e futuras reavaliações para que qualquer perda cognitiva seja prontamente identificada.
- f) estimular novos estudos científicos no âmbito da cognição e da hepatite C, principalmente no quesito de resposta aos novos tratamentos.

5. METODOLOGIA

5.1. Local de estudo

O presente estudo foi realizado no HUGG, situado no bairro Tijuca, na zona norte do Rio de Janeiro. Atualmente, o HUGG, a partir do serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, possui credenciamento para atuar como centro de tratamento de hepatite C, recebendo periodicamente as medicações encaminhadas pelo Governo Federal, e, assim, participar da investigação da eficácia do tratamento. A presente pesquisa foi realizada no ambulatório de Gastroenterologia, especificamente às terças feiras no período vespertino, dia em que normalmente os pacientes recebem a dispensa de medicamentos pela farmácia do HUGG, sendo eles avaliados, antes do início do tratamento, com questionários específicos, conforme rotina do serviço.

5.2. Desenho de estudo

Realizado um estudo transversal descritivo, com base no levantamento de dados dos pacientes antes deles serem submetidos aos novos tratamentos com DAA para hepatite C. Tais dados foram obtidos através de revisão de prontuários no período de março a dezembro de 2019.

5.3 Amostra

Os pacientes não tiveram suas identidades reveladas em nenhum momento durante a pesquisa e precisavam preencher todos os critérios de seleção antes de serem incluídos.

5.3.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes devidamente cadastrados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG;
- Pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com diagnóstico confirmado de infecção crônica pelo HCV (HCV-RNA detectável por mais de seis meses), mesmo que coinfectedados pelo vírus HIV;
- Pacientes que foram submetidos à terapia com DAA, conforme orientação médica da equipe de gastroenterologia/hepatologia do HUGG, segundo as

recomendações do PCDT para Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde de 2019.

5.3.2 Critérios de Exclusão

- Aqueles que não foram submetidos ao tratamento por qualquer motivo;
- Aqueles que não compareceram às consultas durante a realização da pesquisa.
- Aqueles que se opuseram a ter seus dados coletados na análise de prontuário.
- Aqueles com coinfecção HCV e hepatite B ou com hepatite C aguda.
- Aqueles pacientes com diagnóstico prévio de síndrome demencial conhecida (transtorno neurocognitivo maior) ou em uso de drogas psicotrópicas.
- Aqueles pacientes com quadro de encefalopatia hepática vigente.

5.4. Métodos

O referido estudo fez parte de uma pesquisa maior, ainda em desenvolvimento no HUGG, referente à avaliação global e cognitiva de pacientes com Hepatite C antes e depois do tratamento com DAA. Após serem avaliados pela equipe de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG, os pacientes que aceitaram participar da pesquisa, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, seguindo os critérios éticos e os preceitos do Comitê de Ética em Pesquisa do HUGG. (CAAE: 12630419.0.0000.5258).

Para a realização deste estudo em questão foi realizado o levantamento de dados dos referidos pacientes que estão sendo acompanhados pelo estudo mencionado.

Os prontuários foram avaliados em um único momento, em específico, no dia em que o mesmo comparecia pela primeira vez à farmácia do HUGG para receber as medicações do início do tratamento, após terem sido prescritas pela equipe médica de gastroenterologia.

Conforme rotina do serviço, a avaliação desses pacientes se baseou em consulta médica da equipe da gastroenterologia, com anamnese completa e exame físico dirigido. Além da avaliação do serviço de forma rotineira, esses pacientes foram avaliados pela equipe da pesquisa em andamento no HUGG, sendo submetidos à realização de testes de triagem neurocognitiva breves e

escala de depressão. Esses dados são registrados no prontuário do paciente e que depois foram coletados pela equipe responsável pela presente pesquisa. Foram ainda coletados outros dados dispostos nos prontuários do serviço, como: sexo, etnia, escolaridade, idade, comorbidades, uso de medicações, data de diagnóstico da hepatite C, meio de transmissão, tratamento prévio para a hepatite C, genótipo e carga viral, grau de fibrose hepática pela elastografia e o grau de comprometimento da função hepática através da escala de Child-Pugh. Esses dados coletados foram registrados em formulários de autoria dos membros da pesquisa.

Dentre os testes de triagem neurocognitivos avaliados, o presente estudo se baseou nos seguintes:

a) Mini Exame do Estado Mental (Mini Mental) - Avalia os seguintes domínios da cognição: orientação temporal e espacial, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho. Dentro dos critérios avaliados, é dada uma pontuação para cada item, com um total de 30 pontos. O ponto de corte de normalidade é feito de acordo com a escolaridade do paciente. Se o paciente for analfabeto, o ponto de corte é de 19; se tiver de 1 a 3 anos de escolaridade, o ponto de corte são 23 pontos; de 4 a 7 anos, 24 pontos e mais que 7 anos de escolaridade, 28 pontos (FREITAS et al, 2016).

b) MiniCog – Neste teste, inicialmente deve-se solicitar ao paciente que memorize e repita três palavras não relacionadas. Após, deve-se solicitar que o mesmo desenhe um mostrador de um relógio. Depois dos números marcados, pedir ao paciente para desenhar os ponteiros para marcar, por exemplo, 11 horas e 10 minutos. Após, avançar para o próximo passo, que é solicitar ao paciente que repita as três palavras que inicialmente lhe foram informadas. Neste teste, é dada uma pontuação de 0 a 5 de acordo com o desempenho do paciente, sendo as pontuações 0,1 e 2 consideradas anormais (FREITAS et al, 2016).

c) Testes da fluência verbal semântica categoria animal - Consiste em solicitar à pessoa que diga o maior número possível de animais em um minuto. Neste teste é importante verificar como a pessoa utilizou o tempo disponível para a execução da tarefa. Para cada nome correto de animal citado, excluindo as

repetições, é atribuído um ponto. O valor de corte de normalidade é baseado na escolaridade do paciente, sendo o 8 o ponto de corte para indivíduos com menos de 7 anos de escolaridade e 13 pontos para aqueles com mais de 7 anos (FREITAS et al, 2016).

d) Teste do desenho do relógio - Consiste em solicitar ao paciente que desenhe um mostrador de relógio com números. Em seguida, solicita-se que sejam acrescentados os ponteiros do relógio, de horas e minutos, representando ali um horário específico, por exemplo, 2 horas e 50 minutos. Verifica a habilidade visuoconstrutiva ou praxia construcional. O teste é considerado normal para pontuações maiores ou iguais a 7 (FREITAS et al, 2016).

e) Questionários de funcionalidade - Na escala de Katz, analisa-se o index de independência nas atividades básicas de vida diária, avaliando a independência no desempenho de seis funções básicas (banhar-se vestir-se, ir ao banheiro, transferência, continência e alimentação). Na escala de Lawton avalia-se o desempenho funcional da pessoa em termos de atividades instrumentais que possibilita que a mesma mantenha uma vida independente, analisando 7 funções (capacidade de usar o telefone, deslocamento, capacidade de realização de compras, preparação das refeições, limpeza da casa, controle dos remédios e administração das finanças) (FREITAS et al, 2016).

Foi ainda avaliada nesta pesquisa a presença de quadros depressivos associados, com base nos critérios do DSM-V, e valendo-se da escala de depressão de Hamilton, para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos quando presentes. A escala original é composta por 21 itens e não se encontram na literatura pontos de corte determinados pelo autor da escala, aceitando-se, na prática clínica, escores acima de 25 pontos como característicos de pacientes gravemente deprimidos; escores entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos; e escores entre 7 e 17 pontos, pacientes com depressão leve (FREIRE ET AL, 2014).

Ao término de cada avaliação, os dados obtidos e a impressão clínica foram registrados no prontuário do paciente, indicando a conduta quando necessário.

5.5. Análise de dados

Os dados foram colocados em uma planilha eletrônica, por meio do programa Excel® 2013. Foram analisadas as características epidemiológicas de todos os pacientes com HCV antes do início do tratamento com DAA no período analisado. Em um segundo momento, foram comparados os resultados dos testes neurocognitivos, escala de depressão e às características pertinentes à infecção pelo HCV antes do início do tratamento. Posteriormente, esses dados foram organizados em gráficos e tabelas e comparados com os dados dispostos nas principais literaturas referentes ao assunto, obtidos nos livros de Clínica Médica Cecil Medicina 23ª Edição e Tratado de Geriatria e Gerontologia 4ª edição, artigos e periódicos disponíveis em bibliotecas virtuais, como PubMed, BVS Brasil e Manuais do Ministério da Saúde. Para tal pesquisa, foram utilizados os termos chaves expostos nos Descritores em Ciência da Saúde, como: Hepatite C, disfunção cognitiva, depressão e testes de estado mental e demência.

6. RESULTADOS

No período de março a dezembro de 2019, foram elegíveis ao tratamento do HCV no ambulatório de gastroenterologia do HUGG 155 pacientes. Após as exclusões cabíveis, foram avaliados 85 prontuários de pacientes, que preenchem todos os critérios de inclusão da pesquisa. Destes, 50 pacientes eram do sexo feminino (58,8%) e 35 do sexo masculino (41,2%). A idade dos pacientes variou de 27 anos a 82 anos, com média de 58,2 anos. Com relação à etnia, a maioria foi de pacientes brancos (49,4%), seguido dos pardos (31,8%) e dos pretos (18,8%). Para avaliação cognitiva foi necessário estimar o grau de escolaridade dos pacientes. A maioria possuía mais de sete anos de estudo (74,1%). Com relação às comorbidades, 75,3% apresentavam três ou mais comorbidades, 21,2% apresentavam uma ou duas patologias associadas e 3,5% não apresentavam outras doenças conhecidas. Com relação ao uso de medicamentos diários, 44,7% faziam uso de três ou mais fármacos por dia, 32,9% faziam uso de um ou duas medicações e 22,4% não faziam uso de medicações de uso contínuo. Todos os dados demográficos encontram-se dispostos na tabela 1.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes avaliados previamente ao início do tratamento com antivirais de ação direta

Dados Demográficos	Número absoluto	Percentual
Sexo	Feminino: 50	58,8%
	Masculino: 35	41,2%
Faixa Etária	20-40 anos: 7	8,2%
	41-60 anos: 34	40%
	61-80 anos: 42	49,4%
	>80 anos: 2	2,4%
Etnia	Branços: 42	49,4%
	Pardos: 27	31,8%
	Pretos: 16	18,8%
Escolaridade	Analfabetos: 9	1,1%
	De 1 a 3 anos: 20	24%
	De 4 a 7 anos: 19	22,4%
	Acima de 7 anos: 37	74,1%
Comorbidades	Nenhuma: 3	3,5%
	1-2 doenças: 18	21,2%
	3 ou mais: 64	75,3%
Medicações em uso	Nenhuma: 19	24,4%
	1-2: 28	32,9%
	3 ou mais: 38	44,7%

Os dados relacionados ao HCV também foram analisados. O genótipo do HCV mais encontrado na amostra foi o 1 (93%), sendo o subtipo 1B o mais encontrado com 63,3%. Não foram encontrados pacientes com genótipo 2. A via de transmissão do vírus mais descrita foi a hemotransfusão (58,8%), seguida da via desconhecida (16,4%) e do uso de drogas injetáveis (11,8%). Todos os pacientes apresentavam carga viral muito elevada com mediana encontrada de 111.847 cópias. Os dados referentes aos genótipos e às vias de transmissão encontram-se dispostos nos gráficos 1 e 2.

Gráfico 1 – Distribuição dos genótipos do HCV encontrados na amostra

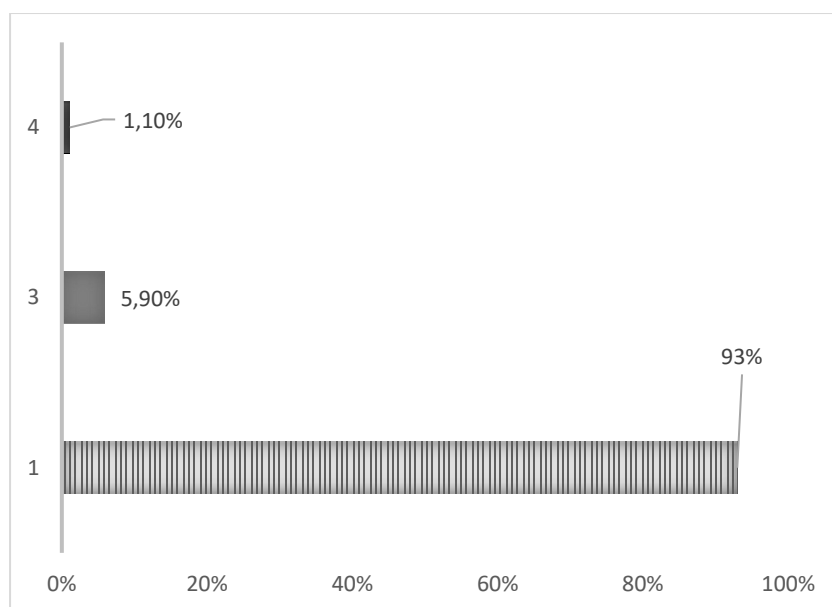
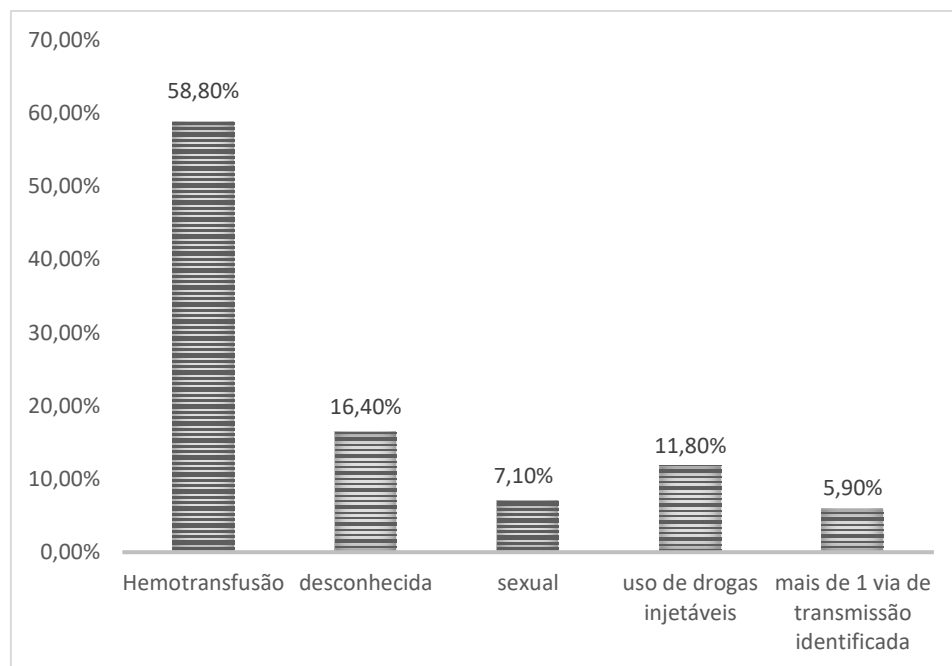


Gráfico 2 – Distribuição das vias de transmissão do HCV na amostra

O grau de fibrose hepática foi avaliado previamente em todos os pacientes, através da elastografia hepática e a maioria dos pacientes apresentavam fibrose hepática em estágio inicial F0-F1 (35,3%), seguido de F2 (32,9%). O estágio clínico da cirrose, avaliado pela escala de Child- Pugh foi avaliada em todos os pacientes e a maioria deles encontravam-se em estágio de doença compensada, sendo 94% em estágio Child A5 e 2,4% em estágio A6. Apenas 2,4% apresentavam-se em estágio B7 e 1,2% em estágio C11. Os gráficos 2 e 3 são referentes à fibrose hepática e ao Child.

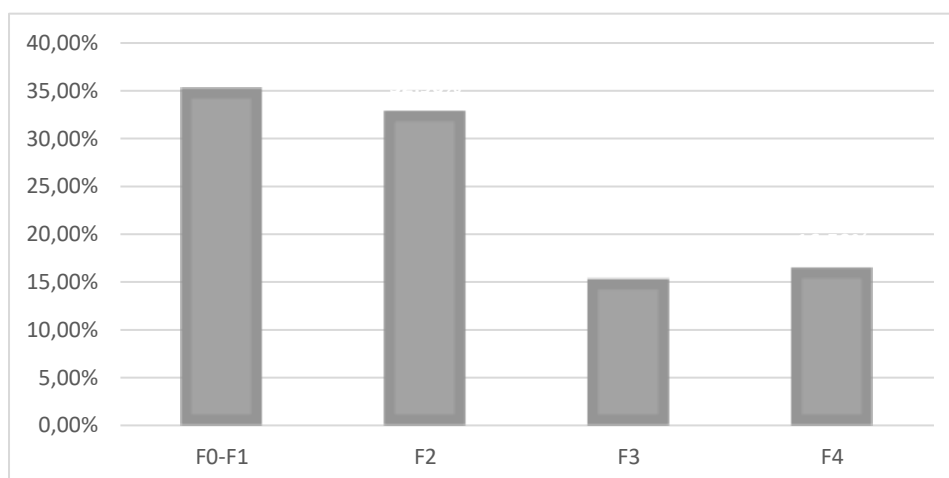
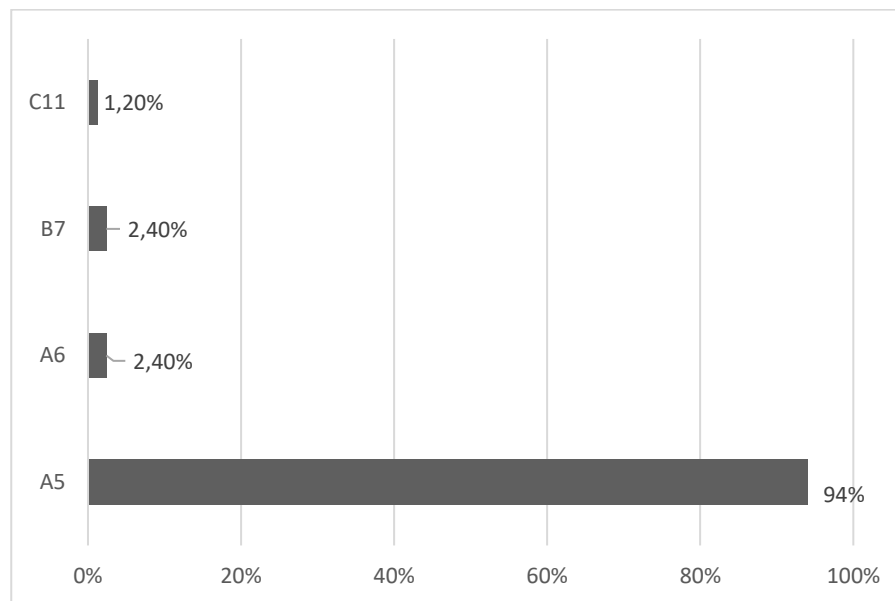
Gráfico 3 – Distribuição do grau de fibrose hepática encontrada na amostra

Gráfico 4 – Distribuição da amostra de acordo com escala de Child-Pugh

Nesta pesquisa também foram avaliados a presença de tratamentos para hepatite C prévia. Na amostra analisada, 89,4% dos pacientes nunca recebeu tratamento para o HCV previamente e 10,6% já havia realizado esquemas de tratamento, sendo que destes, 100% apresentaram resposta nula.

Avaliando os testes de triagem neurocognitiva, 54,1% dos pacientes apresentaram pelo menos um teste neurocognitivo alterado para a sua escolaridade. Destes, 50% apresentavam um teste alterado, 30,4% apresentavam dois testes alterados e 19,6% apresentavam três ou mais testes alterados. Dos pacientes com pelo menos um teste alterado, 21,7% apresentavam ainda perda de funcionalidade, podendo compor posteriormente um quadro de síndrome demencial a ser melhor avaliado. Os dados descritos acima encontram-se dispostos nos gráficos 5 e 6.

Gráfico 5 – Frequência das alterações dos testes de triagem neurocognitiva na amostra

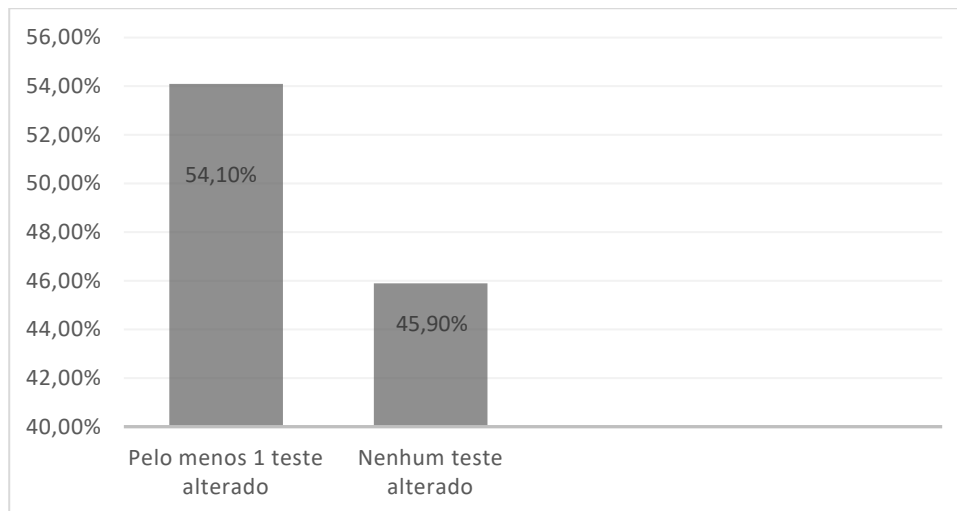
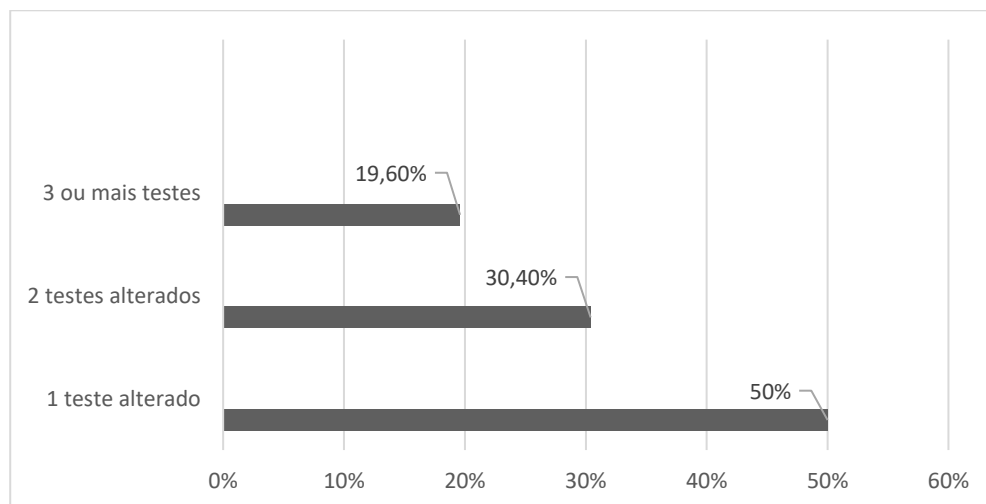


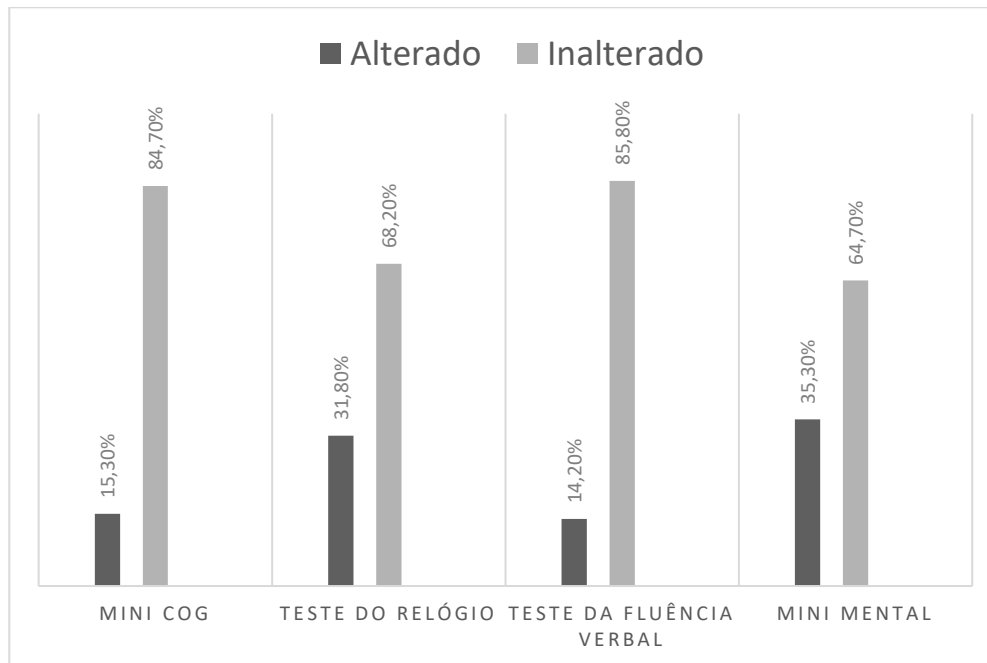
Gráfico 6 – Distribuição da amostra de acordo com a quantidade de testes neurocognitivos alterados na pesquisa.



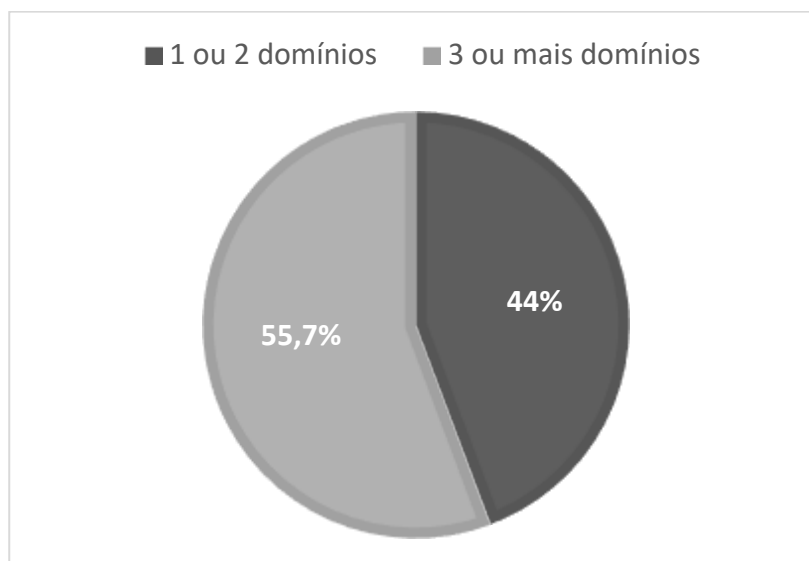
Dentre os testes de triagem neurocognitiva avaliados na pesquisa, foram realizados os seguintes: MiniCog, teste do relógio, teste da fluência verbal e Mini exame do estado mental (Mini Mental). Avaliando os resultados do MiniCog, 84,7% apresentavam o teste inalterado e 15,3% apresentavam o teste alterado. Com relação ao teste do relógio, 31,8% apresentavam o teste alterado e 68,25% apresentavam o teste inalterado. Já em relação ao teste da fluência verbal, 14,2% apresentavam teste alterado e 85,8% apresentavam teste dentro da normalidade. Com relação ao Mini Mental, 35,3% apresentavam pontuações abaixo do esperado para a escolaridade e 64,7%

apresentavam o teste inalterado. Esses dados encontram-se dispostos no gráfico 7.

Gráfico 7 - Testes de triagem neurocognitiva realizados e o perfil de alterações encontrado



Analisando especificamente o Mini Mental, 44,3% dos pacientes com teste alterado apresentavam um a dois domínios cognitivos afetados, enquanto 55,7% dos pacientes apresentavam três ou mais domínios prejudicados. Nesta análise, o principal domínio cognitivo afetado foi a memória de evocação (92%), seguido dos distúrbios da linguagem (60%). Dos pacientes que apresentaram o Mini Mental inalterado, 78,3% mostravam alteração em um domínio cognitivo pelo menos, mesmo que a sua pontuação final fosse normal para a sua escolaridade. Destes, o domínio mais afetado também foi o da memória de evocação.

Gráfico 8 – Quantidade de domínios cognitivos afetados no MEEM

Em relação à análise do grau de funcionalidade dos pacientes, foram utilizados os testes de Katz (atividades básicas de vida diária) e de Lawton (atividades instrumentais de vida diária). Avaliando em conjunto com os testes de triagem neurocognitiva, 21,7% dos pacientes que apresentavam pelo menos um teste cognitivo alterado, apresentavam ainda perda de funcionalidade nos testes acima referidos, podendo compor critérios de uma síndrome demencial ainda não diagnosticada.

Avaliando as alterações cognitivas encontradas e correlacionando-as ao genótipo do HCV, os dados encontrados estão dispostos na tabela 2.

Tabela 2 – Proporção das alterações cognitivas de acordo com os genótipos do HCV

Testes cognitivos / genótipo	1 teste alterado	2 testes alterados	3 testes alterados	Proporção de alterações cognitivas pela quantidade de genótipos na amostra
Genótipo 1 (79)	22	11	9	53,1%
Genótipo 3 (5)	0	3	0	60%
Genótipo 4 (1)	0	0	0	0%

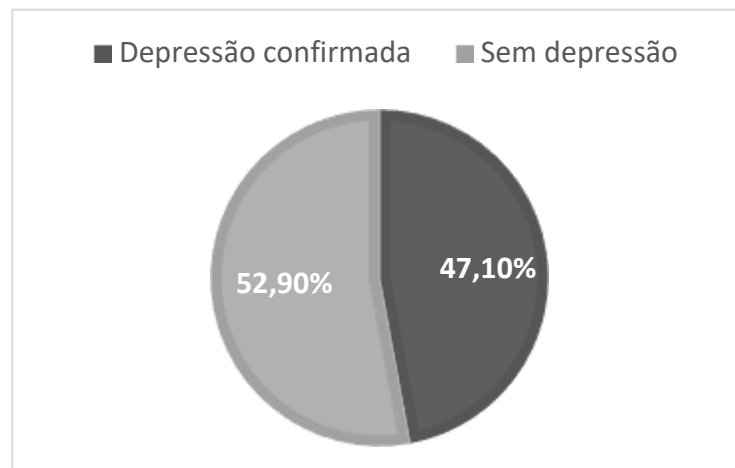
Avaliando as alterações cognitivas encontradas e correlacionando-as ao grau de fibrose hepática, os dados encontrados estão dispostos na tabela 3.

Tabela 3 - Proporção das alterações cognitivas de acordo com o grau de fibrose hepática

Testes Cognitivos / Grau de Fibrose	1 teste alterado	2 testes alterados	3 testes alterados	Proporção de alterações cognitivas pela quantidade de graus de fibrose na amostra
F0 – F1 (30)	7	4	5	53,3%
F2 (28)	9	4	0	46,4%
F3 (13)	4	3	1	61,5%
F4 (14)	3	3	3	42,3%

Com relação aos casos de provável transtorno cognitivo maior (síndrome demencial) encontrados na amostra e, comparando-os com os genótipos do HCV na amostra, 50% pertenciam ao genótipo 1B, 20% ao genótipo 1, 20% ao genótipo 3 e 10% ao genótipo 1A. Desses, 30% encontravam-se no estágio de fibrose hepática F0-F1, 30% apresentavam-se no estágio F2, 20% no estágio F3 e 20% no estágio F4.

Com relação à frequência de depressão encontrada na amostra, 47,1% dos pacientes apresentavam o diagnóstico de depressão segundo os critérios do DSMV. Destes, 95% apresentavam depressão leve, segundo o escore de Hamilton, e 5% apresentavam depressão moderada. Nenhum paciente apresentava critérios para depressão grave. Tais dados estão dispostos no gráfico 9.

Gráfico 9 – Frequência de depressão na amostra analisada

Os dados referentes aos casos de depressão e a sua correlação com genótipo do HCV e grau de fibrose hepática estão dispostos nas tabelas 4 e 5

Tabela 4 - Frequência de depressão de acordo com os genótipos do HCV

Genótipo (quantidade de pacientes)	Casos de Depressão confirmada (nº absoluto)	Frequência de depressão de acordo em cada genótipo do HCV na amostra
1 (79)	38	48,1%
2 (0)	0	0%
3 (5)	2	40%
4 (1)	0	0%

Tabela 5 – Frequência de depressão de acordo com o grau de fibrose hepática

Grau de fibrose (quantidade de pacientes)	Casos de Depressão confirmada (n° absoluto)	Frequência de depressão pelo grau de fibrose (%)
F0 – F1 (30)	15	50%
F2 (28)	12	42,9%
F3 (13)	6	46,2%
F4 (14)	7	50%

7. DISCUSSÃO

Segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais de 2020, dentre os casos notificados de hepatite C, a maioria foi descrita em homens (57,6%), com a maior exposição encontrada na faixa etária entre 55-59 anos (31,7%), com a população de etnia branca mais acometida (56,1%) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS 2020, 2020). Os dados encontrados na análise biopsicossocial da pesquisa corroboram com os descritos na literatura, exceto pela maior frequência do sexo feminino na amostra estudada. Tal fato, pode ser justificado por uma maior procura à assistência à saúde e ao tratamento pelas mulheres, comparada aos homens.

Ainda segundo o mesmo Boletim, a principal via de transmissão do HCV em 2019 descrita foi a via sexual (9,2%), seguido do uso de drogas injetáveis (7,1%) e transfusão de sangue (5,1%). Entretanto, a maioria dos casos não souberam informar a via de transmissão (68,1%) (BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS 2020, 2020). Exceto pelo fato da alta taxa de pacientes que não souberam informar a via de transmissão, na amostra estudada a principal via descrita ainda foi a de hemotransfusão, divergindo com esse dado da literatura. Entretanto, Gascon et al (2020) em sua pesquisa de avaliação cognitiva em pacientes com HCV submetidos ao tratamento com inibidores de protease também detectaram a via de hemotransfusão como a principal encontrada ainda na atualidade.

Com relação ao genótipo do HCV mais encontrado na população brasileira, conforme descrito no PCDT de hepatites virais de 2019, a presente pesquisa também encontrou o genótipo 1 como o mais prevalente (93%), sendo o subtipo 1B o mais descrito na amostra com 63,3%. Com relação ao quadro clínico e laboratorial, a maioria dos pacientes analisados apresentavam-se no escore de Child-Pugh A, indicando doença hepática compensada. Tal fato, pode ser explicado pela grande maioria dos pacientes apresentarem menores graus de fibrose hepática, descritos pelo Fibroscan. Além disso, pacientes com doença hepática descompensada (Child B e C) tendem a cursar com encefalopatia hepática, o que poderia ser um viés na avaliação cognitiva desses pacientes.

No presente estudo, a maior faixa de escolaridade encontrada foi de 74,1% dos pacientes com mais de sete anos de estudos. Dado importante, pois o maior tempo de escolaridade é um fator protetor da cognição, o que poderia interferir no resultado dos testes de triagem realizados (REYS et al 2006).

Na amostra estudada, foi detectado um grande percentual de pacientes com mais de três comorbidades (75,3%) ou uso de mais de três medicamentos diferentes (44,7%). Tal achado pode contribuir como um fator de confusão nas avaliações neuropsiquiátricas, independentemente da infecção pelo HCV. Entretanto, diante dos avanços médicos e tecnológicos, cada vez mais diagnósticos são feitos na população, o que dificultaria trabalhar com pacientes isentos de comorbidades. Tal fato justifica o achado na pesquisa de apenas 3,5% dos pacientes não possuir nenhuma doença conhecida.

Conforme já descrito, pacientes infectados pelo HCV podem apresentar alterações cognitivas, caracterizadas por perda de memória, flutuação de consciência, desorientação, atenção e dificuldade em realizar atividades de vida diária (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019; GASCON et al, 2020).

No presente estudo, os testes integrados de triagem cognitiva foram todos normais em 39 pacientes (45,9%). Porém 46 pacientes (54,1%) apresentaram pelo menos um teste alterado para a sua escolaridade. Desses, 23 pacientes (50%) apresentavam um teste alterado, 14 (30,4%) apresentavam dois testes alterados e 9 (19,6%) apresentavam 3 ou mais testes alterados. Dos pacientes com pelo menos um teste alterado, dez (21,7%) apresentavam ainda perda de funcionalidade, podendo compor um quadro de síndrome demencial, que necessita ser melhor avaliado com investigação neuropsicológica para a conclusão diagnóstica. Tal achado pode estar associado à alta taxa de idosos na amostra. Esta porcentagem alta de alterações cognitivas, traz como reflexão o quanto é importante estar atento e ter como rotina a avaliação cognitiva, pois o diagnóstico e a intervenção precoces no comprometimento cognitivo são fundamentais (REYS, et al 2006; FELDAMAN et al, 2008).

Kleefeld et al (2018) conduziram uma análise longitudinal do desempenho cognitivo de 22 pacientes que completaram o teste neuropsicológico no início do estudo e na semana 12 após a terapia com DAA. No início do estudo, 54,5% dos pacientes preencheram os critérios de comprometimento cognitivo, bem como o descrito na amostra da presente pesquisa. Tal fato também corrobora com a metanálise realizada por Abrantes et al (2020) na qual detectaram que até 50% dos pacientes com HCV apresentaram desempenho insatisfatório nos testes neuropsicológicos, sendo os efeitos mais significativos observados na memória episódica verbal e na memória de trabalho. No entanto, apesar da evidência de disfunção cognitiva em pacientes com HCV, muitos estudos incluíram pacientes com comorbidades associadas ao comprometimento cognitivo, como cirrose e depressão, que podem servir como viés de confusão (ABRANTES, et al 2020).

Avaliando especificamente o MEEM, que é um teste de triagem que avalia diversos domínios cognitivos já descritos, tal pesquisa notou que 55,7% dos pacientes que apresentavam declínio cognitivo, possuíam mais de três domínios da cognição afetados neste teste. Nesta análise, o principal domínio cognitivo afetado foi a memória de evocação (memória episódica de curto prazo) (92%), seguido dos distúrbios da linguagem (60%). Tal achado confirma os descritos na literatura. Segundo Abrantes et al (2020), dentre os estudos publicados na literatura, observa-se que dos pacientes que apresentaram desempenho insatisfatório nos testes neuropsicológicos, os efeitos mais significativos são na memória episódica verbal e na memória de trabalho (uma memória de curtíssimo prazo, que permite as pessoas processarem informações enquanto estão envolvidas em outras tarefas).

Vale ressaltar que, dos 44,3% dos pacientes que apresentaram o MEEM dentro do esperado para a sua escolaridade, 78,3% mostravam alteração em um domínio cognitivo pelo menos, demonstrando a importância da realização de testes de triagem neurocognitiva nos pacientes com HCV, mesmo quando o paciente não apresenta queixas subjetivas de esquecimentos, como forma de propor diagnóstico e intervenções precoces.

Avaliar a influência da infecção pelo HCV no desenvolvimento de mudanças cognitivas envolve muitos desafios e a presença frequente de

fatores de confusão, como uso de drogas, comorbidades, depressão e cirrose hepática, tem o potencial de produzir prejuízo cognitivo e, portanto, obscurecer o papel da infecção pelo HCV como fator principal no desenvolvimento do prejuízo cognitivo. Além disso, a literatura, apesar de demonstrar consistentemente a presença de déficits cognitivos em pacientes com infecção crônica pelo HCV, possui uma grande heterogeneidade metodológica dos trabalhos publicados, em sua maioria com amostras pequenas e com diferentes graus de controle de fatores de confusão, tornando difícil o estabelecimento da infecção pelo HCV como o único fator responsável pelas alterações cognitivas relatadas.

Estima-se que a prevalência de depressão em pacientes com HCV seja até 5 vezes mais frequente do que na população em geral. Tal fato corrobora para o achado da pesquisa, que detectou que 47,1% da amostra avaliada preenchia critérios para depressão maior. A depressão é um ponto crítico para a realização de estudos que avaliem a infecção pelo HCV e a ocorrência de alterações cognitivas, uma vez que a depressão pode ser responsável pelo baixo desempenho nos testes de triagem neurocognitiva. Este dado pode justificar o alto índice de alterações cognitivas encontradas na amostra com depressão, visto que 67,5% dos pacientes com depressão possuíam pelo menos um teste de triagem neurocognitiva alterado. (ABRANTES et al, 2020; GASCON et al, 2020).

A exclusão de pacientes com depressão pode resultar na produção de uma amostra pouco representativa de manifestações extra hepáticas pelo HCV, o que é um ponto que produz um dilema significativo no desenho de estudos que avaliam as manifestações cognitivas da infecção pelo vírus. (ABRANTES et al, 2020). Entretanto, Forton et al (2002), ao avaliar alterações cognitivas em 26 pacientes com infecção pelo HCV sem cirrose hepática, evidenciou que o prejuízo cognitivo não era explicado por depressão, fadiga ou história de drogas ilícitas, mas sim por aumento na relação colina/creatina nos gânglios da base e substância branca, visto na espectroscopia de ressonância magnética de prótons cerebrais. Essas descobertas sugerem que uma causa biológica está por trás das alterações cognitivas do HCV, independente da depressão (FORTON, et al, 2002).

Com relação aos genótipos do HCV, como era de se esperar, na presente pesquisa, tanto as alterações cognitivas quanto os achados de depressão, foram mais encontrados nos genótipos 1 e 3, uma vez que são os genótipos mais vistos em toda a população mundial (BRASIL, PCDT HEPATITE C E COINFECÇÕES, 2019).

Avaliando os achados de alterações cognitivas e depressão com relação ao grau de fibrose hepática, o presente estudo, mesmo não utilizando análises estatísticas específicas, traz como resultados, porcentagens muito similares de alteração cognitiva e depressão em todos os estágios de fibrose hepática. Tal fato corrobora com a literatura de que, apesar das alterações neuropsiquiátricas serem descritas como manifestações extra hepáticas de infecção pelo HCV principalmente na cirrose hepática, as mesmas também ocorrem em estágios iniciais de fibrose, por intermédio das alterações neurobiológicas intracerebrais associadas ao HCV que podem surgir desde o início da infecção (GASCON et al, 2020; ABRANTES et al, 2013). Entretanto, segundo Abrantes et al (2020), os dados apresentados na literatura indicam graus variáveis de controle sobre fatores de confusão, como cirrose hepática. Tais fatores, aliados à utilização de diferentes tipos de testes neuropsicológicos e de depressão, proporcionam grande dificuldade na comparação de resultados de estudos pré existentes.

Por fim, tal pesquisa mostrou que 10,6% dos pacientes estudados já havia realizado esquemas de tratamento para o HCV previamente e, destes, 100% apresentaram resposta nula, mostrando a baixa eficácia na resposta virológica sustentada dos tratamentos disponíveis antes das novas terapias com DAA. Este trabalho não foi direcionado para a avaliação das respostas dessas terapias antigas na melhora ou piora das alterações cognitivas. Porém, é importante frisar que, diferentemente das terapias antigas para tratamento da infecção pelo HCV, as novas terapias com DAA culminam com a erradicação do HCV, levando à melhora da função cognitiva e do metabolismo cerebral. (ABRANTES et al 2020. GASCON et al, 2020; ABRANTES et al, 2013). Segundo a literatura disponível, os pacientes com RVS demonstraram melhoras significativas na aprendizagem verbal, memória de curto e longo prazo, além das habilidades visuoespaciais, demonstrando a

importância de cada vez mais estudos serem elaborados com tais terapias (GASCON et al, 2020; ABRANTES et al, 2020).

Por fim, apesar de amostragens ainda pequenas, diversos estudos em análise já mostram dados promissores de que o tratamento da infecção pelo HCV com as DAA seja importante não só para curar a doença, como também contribuir para mudanças no curso dos transtornos neuropsiquiátricos. Tal achado permitirá ganhos na autonomia, independência e qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares e cuidadores. Esses futuros estudos longitudinais com o uso de avaliações cognitivas antes e depois do uso de DAA poderão fornecer mais informações sobre o papel do HCV como causa de comprometimento cognitivo, bem como avaliar a eficácia dessas medicações no controle do declínio cognitivo e dos sintomas depressivos. Esse é um dos objetivos do estudo em desenvolvimento do qual essa pesquisa fez parte.

8. CONCLUSÃO

No presente estudo, a maioria dos pacientes portadores de HCV apresentaram pelo menos um teste de triagem neurocognitiva alterado para a sua escolaridade e destes, mais de 20% apresentavam ainda perda de funcionalidade, podendo compor um quadro de síndrome demencial, que necessita ser melhor avaliado com investigação neuropsicológica para a conclusão diagnóstica. Avaliando especificamente o MEEM, tal pesquisa notou que a maioria dos pacientes que apresentavam declínio cognitivo, possuíam mais de três domínios da cognição afetados neste teste. Assim como na literatura, o principal domínio cognitivo afetado foi a memória de evocação (memória episódica de curto prazo).

Dentre os pacientes avaliados na pesquisa, a frequência de depressão diagnóstico foi considerada alta com 47,1% da amostra, que pode ter contribuído para o baixo desempenho nos testes de triagem neurocognitiva.

Em se tratando de análise biopsicossocial, a presente pesquisa mostrou que a maioria tratou-se de pacientes do sexo feminino, etnia branca, com escolaridade superior a sete anos, com três ou mais comorbidades e com uso de três ou mais medicações de uso contínuo. Como esperado, a maioria dos pacientes apresentavam o genótipo 1, principalmente o subtipo 1 B. Apesar da literatura descrever cada vez menos a transmissão por via sexual, a amostra da presente pesquisa encontrou a hemotransfusão como a principal via de transmissão, muito provavelmente em decorrência do alto índice de idosos na amostra.

Com relação à doença hepática, a pesquisa mostrou que a maioria dos pacientes apresentavam estágios iniciais de fibrose hepática. A grande maioria dos pacientes avaliados não apresentava disfunção hepática importante, o que poderia ser um fator de confundimento. Apesar do estudo em questão não ter utilizado testes estatísticos específicos, a presente pesquisa sugeriu que o grau de fibrose hepática e o genótipo do HCV possivelmente não interfere no surgimento de manifestações extra hepáticas neuropsiquiátricas como declínio cognitivo e depressão, corroborando os dados descritos na literatura.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de uma frequência elevada de alterações cognitivas e de depressão nos pacientes com HCV sugere-se que a avaliação cognitiva e de rastreio de depressão sejam parte integrante e de rotina nos serviços, pois o diagnóstico precoce destas alterações facilita as intervenções e melhora o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, como já exposto, tais testes utilizados são de triagem devendo ser idealmente complementados com testes neuropsicológicos, os quais não são realizados no serviço onde a pesquisa foi realizada, limitando maiores comparações com dados da literatura.

Todos estes dados só reforçam o quão relevante é a avaliação cognitiva e de rastreio de depressão, uma vez que os pacientes que entram na rede de saúde pública do Brasil, já fragilizados por condições socioeconômicas, têm a oportunidade de um cuidado integral, quando a atenção das equipes envolvidas está direcionada para o atendimento humanizado e integralizado dos seus pacientes. O acolhimento como diretriz de qualquer serviço de saúde é um contrato ético baseado no respeito às necessidades e demandas dos usuários, na resolutividade e no compromisso com o paciente.

10. REFERÊNCIAS

1. Abrantes J, Torres DS, de Mello CEB. **Patients with hepatitis C infection and normal liver function: an evaluation of cognitive function** *Postgraduate Medical Journal* 2013 ;89:433-439. Disponível em: <https://pmj.bmj.com/content/89/1054/433> Acesso em 14 mar 2021.
2. Abrantes, J.; Torres, D. S.; Mello, C. E. B. –. **The Many Difficulties and Subtleties in the Cognitive Assessment of Chronic Hepatitis C Infection.** *International Journal Of Hepatology*, Rio de Janeiro, v. 2020, p. 1-7, 19 mar. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/9675235>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7106929/>. Acesso em 25 mar 2021.
3. ASSOCIATION, American Psychiatric. **DSM-5 - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 992 p.
4. Brasil. Ministério da Saúde. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO HEPATITES VIRAIS 2020.** Brasília, jul. 2020. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>. Acesso em: 10 dez. 2020.
5. Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES.** Brasília, mar. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_HepatiteC.pdf. Acesso em: 01 mar. 2020.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES / MINISTÉRIO DA SAÚDE.** Brasília: Ministério da Saúde, mar. 2019. Disponível em:

- <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfecoes>. Acesso em: 15 jan. 2020.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE C E COINFECÇÕES / MINISTÉRIO DA SAÚDE**. Brasília: Ministério da Saúde, mar. 2017. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/2017/Relatorio_PCDT_HepatiteCeCoinfecoes_CP11_2017.pdf. Acesso em: 11 jun. 2021.
 8. Caliefi L, L. et al. **Effectiveness and safety of first-generation protease inhibitors in real-world patients with hepatitis C virus genotype 1 infection in Brazil: a multicenter study. clinical science**, São Paulo, v. 72, n. 6, p. 378-385, jun. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322017000600378. Acesso em 05 mar 2021.
 9. Carnaúba J, D.; Ferreira, P. R. A.; Tenore, S. B.; Magalhães, V. C. **Elastografia Hepática. Guia Prático**. 2020. Disponível em: https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/livro_elastografia_hepatica.pdf. Acesso em 14 fev 2021.
 10. Chevaliez, S.; Pawlotsky., J. M. **Chapter 1HCV Genome and Life Cycle. Hepatitis C Viruses: Genomes And Molecular Biology**, [s. l], v. 1, n. 1, p. 1-58, jan. 2006. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1630/#ch1.s5>. Acesso em: 10 jun. 2021.
 11. Forton, D. M, Thomas H. C., C, Murphy A. et al., **Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. Hepatology**, vol. 35, no. 2, pp. 433–439, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0270913902540994> Acesso em 25 abr 2021

12. European Association For The Study Of The Liver. **EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018**. *Journal Of Hepatology*. Europa, p. 461-511. abr. 2018. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(18\)31968-8/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)31968-8/fulltext). Acesso em: 01 jun. 2021.
13. Feldman, H.H. et al. Review: **Diagnosis and treatment of dementia**. *Canadian Medical Association, CMJA*, [S.l.], v. 178, n. 7, p. 825-836, mar. 2008. Disponível em: <https://www.cmaj.ca/content/178/7/825> Acesso em 16 dez 2019.
14. Ferreira, V L; Pontarolo, R. **CONTEXTUALIZAÇÃO E AVANÇOS NO TRATAMENTO DA HEPATITE C: uma revisão da literatura**. *Visão Acadêmica*, Paraná v. 18, n. 1, p. 1-19, 12 jun. 2017. Universidade Federal do Parana. <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v18i1.51007>. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/51007>. Acesso em: 13 jun. 2021.
15. Freire, M. A.; et al. **Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do brasil**. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, [S.L.], v. 63, n. 4, p. 281-289, dez. 2014. FapUNIFESP. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0047-20852014000400281&script=sci_arttext. Acesso em 25 nov 2019.
16. Freitas, E.V. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4. ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2016. 1696 p.
17. Gascon, M. R. P.; et al. **Cognitive assessment in patients with Hepatitis C submitted to treatment with Sofosbuvir and Simeprevir or Daclatasvir**. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, [S.L.], v. 78, n. 6, p. 342-348, jun. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20200022>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-282X2020000600342&lng=en&nrm=iso&tlng=pt. Acesso em 16 mar 2021.

18. Goldman, L. **Cecil Tratado de Medicina Interna**. 23. ed. Nova York: Elsevier, 2010. 3720 p.
19. Jakobsen, J C et al. **Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C**. *Cochrane Database Syst Rev.*, Dinamarca, v. 1, n. 1, p. 1-758, set. 2017. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012143.pub3/full>. Acesso em: 11 jun. 2021.
20. Kleefeld, F et al. **Interferon-free therapy in hepatitis C virus (HCV) monoinfected and HCV/HIV coinfecting patients: effect on cognitive function, fatigue, and mental health**. *Journal Of Neurovirology*, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 557-569, 21 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-018-0647-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13365-018-0647-z#citeas>. Acesso em 24 jan 2020.
21. Kuhn, T. et al. **Improvements in brain and behavior following eradication of hepatitis C**. *Journal Of Neurovirology*, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 593-602, 30 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13365-017-0533-0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560632/>. Acesso em 14 jan 2020
22. Martin-Blondel G, et al. **Low interleukin-10 production by monocytes of patients with a self-limiting hepatitis C virus infection**. *J Viral Hepat.* 2009; 16: 485-491. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19302337/> Acesso em: 12 jun 2021.
23. Monaco, S. et al. **Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015**. *World Journal of Gastroenterology*, Italy, v. 21, n. 42, p. 11974-11983, nov. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26576086>. Acesso em 22 jul 2020.

24. Pirakitikulr, N., et al. **The Coding Region of the HCV Genome Contains a Network of Regulatory RNA Structures.** *MOLECULAR CELL*, USA, v. 62, p. 111-120, mar. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26924328>. Acesso em 01 jun 2021.
25. Reys, B.N., et al. **Diagnóstico de demência, depressão e psicose em idosos por avaliação cognitiva breve.** *Rev Assoc Med Bras.*, [S.l.], v. 52, n.6, p. 401-404, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000600018#:~:text=CONCLUS%C3%83O-,A%20avalia%C3%A7%C3%A3o%20cognitiva%20breve%20permite%20uma%20diferencia%C3%A7%C3%A3o%20sindr%C3%B4mica%20entre%20depress%C3%A3o,que%20apresentam%20queixas%20de%20mem%C3%B3ria. Acesso em 15 dez 2019.
26. Strauss, E. **Hepatite C.** *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, São Paulo, v. 34, n. 1, p.69-82, fev. 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822001000100011>. Acesso em 05 abr 2021
27. Urbanowicz, A. et al. **Modulation of the Immune System in Chronic Hepatitis C and During Antiviral Interferon-Free Therapy.** *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, Polônia, v. 2, n. 67, p. 79-88, 15 nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420452/>. Acesso em: 29 maio 2021.
28. Walker, R.M. et al. **Incident Hepatitis C Virus Genotype Distribution and Multiple Infection in Australian Prisons.** *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, TENNESSEE, v. 54, n. 7, p. 1855-1861, fev. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27170021>>. Acesso em 06 jun 2020.

29. Yang Y, et al. **Mononuclear phagocyte system in hepatitis C virus infection.** *World J Gastroenterol* 2018; 24(44): 4962-4973.
Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6262249/> Acesso em
12 jun 2021.

11. PRODUTO MESTRADO PROFISSIONAL

Artigo Publicado na revista **Cadernos Brasileiros de Medicina 2020**



Cad Bras Med XXXIII (1-4): 1-79, 2020

Frequência de Comprometimento Cognitivo em Pacientes com Hepatite C Crônica em um Hospital Universitário do Rio de Janeiro - Brasil

Max Kopti Fakoury^{1,2}, Catherine da Cal Valdez Ximenes³, Marcia Amendola Pires², Carlos Eduardo Brandão Mello^{1,2,3}

RESUMO

Introdução: Diversos fatores podem prejudicar o estado cognitivo, levando a déficits e prejuízos na funcionalidade. Sendo a idade e a infecção crônica pelo vírus C fatores que necessitam de avaliação específica quanto à cognição. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C está relacionada a diversas doenças extra-hepáticas e a queixas cognitivas. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa desenvolvido no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. **Objetivos:** 1) Descrever a frequência das alterações cognitivas e funcionais em pacientes com hepatite C crônica. 2) Relacionar as alterações cognitivas com os dados biossociais. **Métodos:** Estudo transversal realizado no período de 05/2018 até 05/2019. Incluídos pacientes com diagnóstico confirmado de Hepatite C (exame Anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável por mais de seis meses). Aplicados os testes de triagem neurocognitiva e de funcionalidade (mini exame do estado mental, MiniCog, Teste do desenho do relógio, Teste de fluência verbal, escalas de Lawton e de Katz) e questionário para coleta dos dados de sexo, idade, nível educacional, comorbidades, via de contágio, genótipo e carga viral do vírus da hepatite C, grau de fibrose hepática, função hepática (escala de Child-Pugh). Todos os dados estão tabulados em planilha Excel® 2013 e para as análises estatísticas usamos o programa BioStat 5.3®. Critérios de exclusão: Co-infectados com hepatite B e pacientes com hepatite C aguda. **Resultados:** Avaliados 85 pacientes com média de idade de 58,1 anos, distribuição por sexo de 58,8% feminino e 41,2% masculino; A escolaridade foi 74,1% com mais de 7 anos de estudos. Genótipo tipo 1 em 93% dos pacientes. A via de contágio da hepatite C por hemotransusão foi 61,1% e 18,8% desconhecem a via de contágio. A carga viral média de 112.298 cópias. Grau de fibrose F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) e F4 (16,5%). Apenas 4,7% não possuíam outra comorbidade e 77,7% com 3 ou mais comorbidades. Na escala de Child-Pugh, 95,3% eram Child A. Os testes integrados de triagem cognitiva foram normais em 45,9% dos pacientes e com testes alterados 54,1%, sendo que entre estes 10 pacientes apresentaram síndrome demencial. **Conclusões:** 1) A frequência de alterações cognitivas neste grupo de pacientes é elevada e sugerimos que a avaliação cognitiva seja parte integrante e de rotina, pois o diagnóstico precoce destas alterações facilita as intervenções e melhora o prognóstico. 2) A grande maioria não apresentava disfunção hepática importante, que poderia ser um fator de confundimento, mas apresentavam muitas comorbidades associadas, o que reforça a necessidade de atenção direcionada a avaliação da cognição e funcionalidade de forma regular e precoce.

Palavras-chave: cognição, hepatite C, testes de estado mental e demência.

1 Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2 Programa de Pós-graduação de Neurologia, Departamento de Neurologia, PPGNEURO - UNIRIO, Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2 Programa de Pós-graduação em infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, PPGHIV/HV-UNIRIO, Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
Correspondência Max Kopti Fakoury Departamento de Medicina Interna Hospital Universitário Gaffrée e Guinle Rua Mariz e Barros, 775 20270-901 - Maracanã/RJ Brasil
E-mail: max.fakoury@unirio.br

Frequency of Cognitive Impairment in Patients with Chronic Hepatitis C at a University Hospital in Rio de Janeiro - Brazil

ABSTRACT

Introduction: Several factors can impair cognitive status, leading to deficits and impaired functionality. Since age and chronic infection with the C virus are factors that need specific assessment regarding cognition. Chronic hepatitis C infections is related to several extrahepatic diseases and cognitive complaints. This work is part of the research project developed at the Hepatology Service of University Hospital Gaffrée e Guinle. **Objectives:** 1) To describe the frequency of cognitive and functional impairment in patients with chronic hepatitis C. 2) Relate cognitive impairment to biosocial data. **Methods:** Cross-sectional study carried out from 05/2018 to 05/2019. Patients with a confirmed diagnosis of Hepatitis C (Anti-HCV reagent and HCV-RNA detectable for more than six months) were included. Neurocognitive screening and functionality tests were applied (mini mental state exam, MiniCog, Clock design test, Verbal fluency test, Lawton and Katz scales) and questionnaire to collect data on sex, age, educational level, comorbidities, form of infection, genotype and viral load of the hepatitis C virus, degree of liver fibrosis, liver function (Child-Pugh scale). All data are tabulated in an Excel® 2013 spreadsheet and for statistical analysis we use the BioStat 5.3® program. Exclusion criteria: Co-infected with hepatitis B and patients with acute hepatitis C. **Results:** 85 patients were evaluated, with a mean age of 58,1 years, sex distribution of 58,8% female and 41,2% male; Scholaryty was 74,1% with more than 7 years of study. Type 1 genotype in 93% of patients. The main form of hepatitis C transmission was by blood transfusion (61,1%) and 18,8% are unaware of the main form of contagion. The average viral load of 112,298 copies. Degree of fibrosis F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) and F4 (16,5%). Only 3,5% had no other comorbidity and 75,3% had 3 or more comorbidities. Child-Pugh scale, 95,3% were Child A. Integrated cognitive screening tests were normal in 45,9% of patients and with altered tests 54,1%, with 10 patients of these having dementia syndrome. **Conclusions:** 1) The frequency of cognitive impairments in this group of patients is high and we suggest that cognitive assessment is an integral and routine part, as the early diagnosis facilitates interventions and improves prognosis. 2) The majority patients did not have significant liver dysfunction, which could be a confounding factor, but they had many associated comorbidities, which reinforces the need for attention directed at assessing cognition and functionality on a regular and early basis.

Keywords: cognition, hepatitis C, mental status and dementia tests.

INTRODUÇÃO Diversos fatores podem prejudicar o estado cognitivo, levando a déficits e prejuízos na funcionalidade. Sendo a idade e a infecção crônica pelo vírus C fatores que necessitam de avaliação específica quanto à cognição. A infecção crônica pelo vírus da hepatite C está relacionada a diversas doenças extra-hepáticas e a queixas cognitivas. Este trabalho é parte do projeto de pesquisa desenvolvido no serviço de Hepatologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma doença insidiosa, caracteriza por um processo inflamatório persistente em tecido hepático. Na ausência de tratamento, há cronificação em 60% a 85% dos casos e, destes, 20% evoluem para cirrose ao longo do tempo¹. Do ano de 1999 a 2019, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) 673.389 casos confirmados de hepatites virais no Brasil. Destes, 384.284 casos são de hepatite C.² As maiores taxas de detecção foram observadas, no sexo masculino, com redução da razão de sexos ao longo dos anos². Diversos estudos sugerem a existência de deficit cognitivo (capacidade de processar pensamentos) em percentual considerável de pacientes infectados com o vírus hepatite C, antes mesmo de chegar ao estágio da cirrose, provocando déficits cognitivos nas áreas da concentração, na atenção, na memória, dentre outros³. O comprometimento neuropsicológico e neurocognitivo são frequentemente relatados por pacientes com infecção crônica pelo HCV. Essas alterações estão sendo estudadas e ocorrem independentemente do genótipo do HCV e mesmo na ausência de dano cerebral estrutural⁴. Nos últimos anos, vários fatores, incluindo comorbidades associadas (doenças crônicas não transmissíveis) foram investigados para avaliar o papel do HCV como contribuinte de deterioração ou causadores de distúrbio neurocognitivo. A disfunção

cognitiva dos pacientes infectados pelo HCV é caracterizada por prejuízo na função executiva, atenção sustentada, memória de trabalho, aprendizagem e recordações verbais, além é claro do comprometimento da capacidade psicomotora, velocidade, atenção seletiva, função visuoespacial e função executiva, percebidos nos pacientes com descompensação clínica da cirrose, como na encefalopatia hepática^{1,10}. Déficits neurocognitivos específicos ocorrem na infecção inicial pelo HCV e são independentes da presença de depressão ou encefalopatia hepática. Portanto, alterações neurobiológicas intracerebrais associadas ao HCV podem potencialmente explicar esses sintomas. Essas alterações podem surgir da infiltração do cérebro por citocinas induzidas periféricamente, bem como dos efeitos neuropáticos diretos das partículas virais do HCV que penetram na barreira hematoencefálica^{4,9}. A ocorrência de alterações cognitivas em portadores de hepatopatias crônicas é extensamente documentada nos casos de encefalopatia hepática e encefalopatia hepática mínima que decorrem do desenvolvimento da cirrose e insuficiência hepática. Entretanto, com o surgimento da infecção pelo HCV, começaram a ser reportadas queixas de alterações cognitivas em pacientes sem cirrose ou comprometimento hepático significativo^{5,8,11}. Inicialmente, as alterações cognitivas reportadas em pacientes portadores crônicos de HCV foram relacionadas predominantemente a ocorrência de alterações hepáticas progressivas com o conseqüentemente desenvolvimento de cirrose hepática e a ocorrência de encefalopatia hepática mínima. Entretanto, dados posteriores demonstraram a ocorrência de comprometimento da memória episódica independentemente do grau de fibrose hepática, levando a hipótese do HCV como o responsável direto pelas alterações cognitivas observadas^{6,7,8}. Distúrbios da cognição interferem diretamente na adesão ao tratamento destes pacientes, pois sendo a terapia antiviral de ação direta, por si, complexa - mesmo com esquema posológico simples, observa-se grandes problemas quando pacientes ainda necessitam de medicações para tratamento ou profilaxia de infecções e doenças crônicas não transmissíveis. Além disso, ainda é muito comum o paciente da rede pública de saúde possuir um nível de escolaridade baixa que limite o entendimento sobre o seu tratamento. Sendo o HUGG referência no tratamento da Hepatite C e uma Escola de Medicina formadora de opiniões, este trabalho pode beneficiar os pacientes atendidos e servir de exemplo e referência para outros profissionais de saúde, que atuem nesta área, a conhecerem a importância da avaliação cognitiva e global da saúde nos pacientes com hepatite C crônica.

OBJETIVOS 1) Descrever a frequência das alterações cognitivas e funcionais em pacientes com hepatite C crônica. 2) Relacionar as alterações cognitivas com os dados biossociais.

MÉTODOS Estudo transversal descritivo realizado no período de 05/2018 até 05/2019, no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), situado no bairro Tijuca, na zona norte do Rio de Janeiro, RJ, Brasil. O serviço de Gastroenterologia e Hepatologia possui credenciamento do Ministério da Saúde para atuar como centro de tratamento de hepatite C. Incluídos na pesquisa: Pacientes devidamente cadastrados no ambulatório de Gastroenterologia e Hepatologia do HUGG; Com diagnóstico confirmado de infecção crônica pelo HCV (Anti-HCV reagente por mais de seis meses e confirmado com HCV-RNA detectável por mais de seis meses), mesmo que coinfectados pelo vírus HIV; Pacientes que serão submetidos à terapia com DAA, conforme orientação médica da equipe de gastroenterologia/hepatologia do HUGG, segundo as recomendações do Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde de 2019. Critérios de exclusão: Co-infectados com hepatite B e hepatite C aguda. Aplicados os testes de triagem neurocognitiva e de funcionalidade (mini exame do estado mental, MiniCog, Teste do desenho do relógio, Teste de fluência verbal, escalas de Lawton e de Katz) e questionário para coleta dos dados de sexo, idade, nível educacional, comorbidades, via de contágio, genótipo e carga viral do vírus da hepatite C, grau de fibrose hepática, função hepática (escala de Child-Pugh). Todos os dados estão tabulados em planilha Excel® 2013 e para as análises estatísticas usamos o programa BioStat 5.3®. A presente pesquisa seguiu os critérios éticos e os preceitos do conselho de ética em pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (CAAE: 12630419.0.0000.5258).

RESULTADOS E DISCUSSÃO Avaliados 85 pacientes com média de idade de 58,2 anos. Esta média de idade é esperada, pois o vírus da hepatite C (HCV) foi reconhecido e estabelecido como um vírus distinto após o seu isolamento em 1989, quando então foi possível prevenir o contágio¹². A distribuição por sexo de foi 50 pacientes do sexo feminino (58,8%) e 35 do sexo masculino (41,2%), diferente da literatura que apresenta as maiores taxas de detecção no sexo masculino². A escolaridade foi 74,1% com mais de 7 anos de estudos. Dado importante, pois o maior tempo de escolaridade é um fator protetivo da cognição, o que poderia interferir no resultado dos testes. Genótipo tipo 1 em 93% dos pacientes. A via de contágio da hepatite C por hemotransfusão foi 61,1% e 18,8% desconhecem a via de contágio. O que é esperado, pois as transfusões de sangue só passaram a ser testadas para

identificação do vírus C no início da década de 1990. A carga viral média de 112.298 cópias. Grau de fibrose F0-F1 (35,3%), F2 (32,9%), F3 (15,3%) e F4 (16,5%). Na escala de Child-Pugh, 95,3% eram Child A. A importância destes dados na interpretação dos resultados dos testes integrados é que a maioria dos pacientes tinham poucas alterações da função hepática que pudessem interferir com viés de confundimento na avaliação cognitiva^{1,4,9,10}. Com relação às comorbidades, 75,3% apresentavam 3 ou mais comorbidades, 21,2% apresentavam 1 ou 2 patologias associadas e 3,5% não apresentavam outras doenças além da hepatite C. Dado compatível com a média de idade e a prevalência de doenças crônicas não transmissíveis, porém pode ser considerado um viés na interpretação dos testes neuropsicológicos. Os testes integrados de triagem cognitiva foram normais em 39 (45,9%) pacientes e com testes alterados foram 46 pacientes 54,1% (Gráfico 1).

Gráfico 1. Frequência das alterações dos testes de triagem neurocognitiva



Porcentagem muito alta de alterações para esta amostra de pacientes, que nos apresenta como reflexão o quanto é importante estar atento e ter como rotina a avaliação cognitiva, pois o diagnóstico e a intervenção precoce no comprometimento cognitivo são fundamentais^{13,14}. Distribuição da amostra de acordo com a quantidade de testes neurocognitivos alterados Gráfico 1. Frequência das alterações dos testes de triagem neurocognitiva Dos 46 pacientes apresentaram pelo menos 1 teste neurocognitivo alterado para a sua escolaridade, 50% (23) apresentavam 1 teste alterado, 30,4% (14) apresentavam 2 testes alterados e 19,6% (9) apresentavam 3 ou mais testes alterados (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribuição da amostra de acordo com a quantidade de testes neurocognitivos alterados



Dos pacientes com pelo menos 1 teste alterado, 21,7% (10) apresentavam ainda perda de funcionalidade, compondo quadro de síndrome demencial¹⁵. Todos estes dados só reforçam o quanto relevante é a avaliação cognitiva; Os pacientes que entram na rede de saúde pública do Brasil - SUS (sistema único de saúde), já fragilizados por condições socioeconômicas, têm a oportunidade de um cuidado integral, quando a atenção das equipes envolvidas estão direcionadas para o atendimento humanizado e integralizado. O acolhimento como diretriz de qualquer serviço de saúde é um contrato ético: respeito às necessidades e demandas dos usuários, resolutividade e compromisso.

CONCLUSÕES 1) A frequência de alterações cognitivas neste grupo de pacientes é elevada e sugerimos que a avaliação cognitiva seja parte integrante e de rotina, pois o diagnóstico precoce destas alterações facilita as intervenções e melhora o prognóstico e a qualidade de vida. 2) A grande maioria não apresentava disfunção hepática importante, que poderia ser um fator de confundimento, mas apresentavam muitas comorbidades associadas, o que reforça a necessidade de atenção direcionada a avaliação da cognição e funcionalidade de forma regular e precoce.

REFERÊNCIAS

1. PCDT hepatites virais 2019: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-hepatite-c-e-coinfecoes>.
2. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais 2020: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2020/boletim-epidemiologico-hepatites-virais-2020>.
3. Improvements in Brain and Behavior Following Eradication of Hepatitis C: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28560632>
4. BRASIL. 342/2018 n. 13, de 13 de mar. de 2018. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite C crônica e coinfeções. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções. MINISTÉRIO DA SAÚDE. BRASÍLIA, p. 1-108, mar. 2018. Disponível em: <http://Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfeções>.
5. Senzolo M, Schiff S., Aloiso MD, et al. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: The role of inflammation. *World Journal Gastroenterology*, 2011;7:3369.
6. Perry W, Hillsbeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Digestive Disease and Sciences Journal*, 2008;53:307- 21.
7. Iriana S, Curry MP, Afdhal NH. Neurologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clinics Liver Disease*, 2017;21:535-542.
8. Abrantes J. Avaliação cognitiva e neurofisiológica de pacientes portadores de hepatite C sem disfunção hepática / Tese (Doutorado em Neurologia) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, área de concentração Neurociências, Rio de Janeiro, 2018.
9. Yeoh SW, Holmes ACN, Saling MM, et al. Depression, fatigue and neurocognitive deficits in chronic hepatitis C. *Hepatology International*, 2018; 12(4):294-304.
10. Senzolo M, Schiff S, Aloiso MD, et al. Neuropsychological alterations in hepatitis C infection: The role of inflammation. *World Journal Gastroenterology*, 2011;7:3369-3374.
11. Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, et al. Hepatitis C virus infections and the brain. *Metabolic Brain Disease*, 2009;24:197-210.
12. Monaco S, et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World Journal of Gastroenterology*, 2015;21(42):11974-11983.
13. Reys BN, Bezerra AB, Vilela ALS, et al. Diagnóstico de demência, depressão e psicose em idosos por avaliação cognitiva breve. *Rev Assoc Med Bras.*, 2006;52(6):401-404.
14. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, et al. Review: Diagnosis and treatment of dementia. *Canadian Medical Association, CMJA*, 2008;178(7):825-836.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual*. 5th edition. Arlington, VA: APA; 2013.

12. APÊNDICES E ANEXOS

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro Hospital Universitário Gafrée e Guinle

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS – AVALIAÇÃO COGNITIVA DOS PACIENTES PORTADORES DE HCV PRÉ E PÓS TRATAMENTO COM DAA

Data: ___/___/___

Prontuário: _____

I – Identificação

1. Nome: _____
2. Data de Nascimento: ___/___/___ 3. Idade: _____ 4. Sexo: () masc. () fem.
5. Telefone: _____ 6. Naturalidade: _____
7. Cor: _____ 8. Religião: _____ 9. Escolaridade: _____
10. Endereço: _____
11. Profissão anterior/atual: _____
12. Prática regular de atividade física? () não () sim.
Quais? _____

II – Dados Funcionais – Hepatite C

1. Data do diagnóstico: _____ Ano da provável exposição _____
2. Via de transmissão: () não identificada () identificada. Qual? _____
3. Genótipo HCV : _____ 4. Grau de fibrose hepática: _____
5. Carga viral do HCV:
Pré tratamento: _____ Durante o tratamento (3 meses): _____
Após o tratamento (6 meses): _____
6. Grau de disfunção hepática:
Encefalopatia hepática: () Ausente () Grau I-II () Grau III – IV
Ascite: () Ausente () Leve- moderada (controlada com diurético) () ascite refratária
TAP/ INR: () < 4 / < 1,7 () 4-6 / 1,7- 2,3 () > 6 / > 2,3
Bilirrubina mg/dL: () < 2 () 2-3 () > 3
Albumina g/dL: () > 3,5 () 2,8 – 3,5 () < 2,8
Child pré tratamento: _____ 3 meses após: _____ 6 meses após: _____

7. Presença de manifestações extra-hepáticas: () não () sim. Quais?

8. Realização de tratamento prévio: () não () sim. Quando? _____

Medicações: _____

Duração do tratamento: _____ Resposta ao

tratamento: _____

III – Dados Funcionais – Coinfecção HIV / HCV

1. Data do diagnóstico HIV: _____

2: Provável forma de
exposição: _____

3. CD4 basal: _____ 4. CV basal: _____ 5. CD4 atual: _____ 6. CV atual:

7. Esquema de TARV atual:

8. Data de início de TARV: _____

9. Esquema de TARV prévios:

10. Efeitos colaterais ao TARV prévio: () não () sim. Quais?

11. Infecções oportunistas prévias: () não () sim. Quais?

12. Infecções oportunistas atuais: () não () sim. Quais?

IV – Comorbidades

() HAS () DM () ACV prévio () Dislipidemia () Tabagismo ()
DPOC

() Depressão () Demência () Parkinson () Depressão () Ansiedade

() Deficiência auditiva () Deficiência visual () Glaucoma () Catarata

() Queixa osteoarticular () Dor crônica () Etilismo () Desnutrição ()
Tonteira

() Perda de peso importante () Incontinência urinária () Incontinência fecal

() Tremores () Obesidade () Quedas frequentes no último ano

() Internações recentes. Motivo e
duração: _____

() Outros:

V – Medicções em uso:**VI- MINI-COG**

1. Faça uma introdução explicando ao paciente que irá fazer um teste rápido de sua memória e, então diga: “Vou dizer três palavras e quero que o Sr.(a) as guarde na memória. As palavras são: “Carro, Vaso, Bola”. Por favor, repita-as para mim agora. (Dê ao paciente três tentativas para repetir as palavras. Caso não consiga após três tentativas, passe para o item seguinte).
2. “Agora eu vou pedir para o Sr.(a) desenhar um relógio.” Quando estiver pronto, diga: “Por favor faça um círculo.” Quando estiver pronto, diga: “Agora ponha os números dentro do círculo.” Quando estiver pronto, diga: “Agora faça os ponteiros marcarem 11:10 (11 horas e 10 minutos)”.
3. Quando o indivíduo terminar o desenho do relógio, pergunte: “Quais eram as três palavras que eu pedi para o Sr.(a) guardar na memória?”

Pontuação

Palavras	Registro		Evocação	
1.CARRO	0	1	0	1
2.VASO	0	1	0	1
3.BOLA	0	1	0	1

4.TDR: _____

5.Resultado MINI-COG:

VII -MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Instruções: as palavras em negrito devem ser lidas alto, clara e lentamente pelo examinador. Substituições aparecem entre parênteses. Circule o “0” se a resposta for incorreta ou o “1” se a resposta for correta. Comece formulando as duas questões seguintes: O Sr.(a) tem algum problema com a sua memória? Eu posso fazer algumas perguntas a respeito de sua memória?

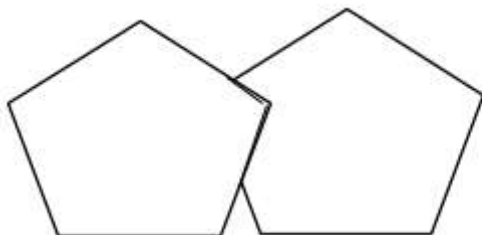
ORIENTAÇÃO NO TEMPO	RESPOSTA	ESCORE
Em que ano nós estamos?		0 1
Em que estação do ano nós estamos?		0 1
Em que mês nós estamos?		0 1
Em que dia do mês nós estamos?		0 1
ORIENTAÇÃO NO ESPAÇO		0 1
Onde nós estamos agora?		0 1
Em que estado nós estamos?		0 1
Em que cidade nós estamos?		0 1
Em que bairro nós estamos? (parte da cidade ou rua próxima)		0 1
O que é este prédio em que estamos? (nome, tipo ou função)		0 1
Em que andar estamos?		0 1
REGISTRO		
Agora preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o (a) Sr.(a) vai repeti-las quando eu terminar. Memorize-as, pois eu vou perguntar por elas novamente, dentro de alguns minutos. Certo? As palavras são: REAL [pausa], MALA [pausa], CASA [pausa]. Agora repita as palavras para mim. [Permita 5 tentativas, mas pontue apenas a primeira]		
REAL		0 1
MALA		0 1
CASA		0 1
ATENÇÃO E CÁLCULO [Série de 7]		0 1
Agora eu gostaria que o (a) Sr.(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então continua subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? [pausa] Vamos começar: quanto é 100 menos 7? Dê um ponto para cada acerto. Se não atingir o escore máximo, peça: Soletre a palavra MUNDO . Corrija os erros de soletração e então peça: Agora soletre a palavra MUNDO de trás para frente (O-D-N-U-M). [Dê 1 ponto para cada letra na posição correta. Considere o maior resultado.]	{93} _____ {86} _____ {79} _____ {72} _____ {65} _____	0 1 0 1 0 1 0 1 0 1
	Soma do cálculo _____	
	O D N U M Soma do Mundo _____	
MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO		
Peça: quais são as 3 palavras eu pedi que o Sr.(a) memorizasse? [Não forneça pistas]		
REAL		0 1
MALA		0 1
CASA		0 1
LINGUAGEM		
[Aponte o lápis e o relógio e pergunte:]		
O que é isto? (lápis)	_____	0 1
O que é isto? (relógio)	_____	0 1

Agora eu vou pedir para o Sr.(a) repetir o que eu vou dizer, certo? Então repita: “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”.		0	1
Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o Sr.(a) fazer uma tarefa. [pausa] Preste atenção, pois eu só vou falar uma vez. [pausa] Pegue este papel com a mão direita [pausa], com as duas mãos dobre-o ao meio uma vez [pausa] e em seguida jogue-o no chão. Pegar com a mão direita Dobrar ao meio Jogar no chão	_____ _____ _____	0 0 0	1 1 1
Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHE OS OLHOS		0	1
Peça: por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: escreva sobre o tempo. [Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco e lápis ou caneta.]		0	1
Peça: por favor, copie este desenho. [Apresente a folha com os pentágonos que se interseccionam.]		0	1
TOTAL			
<i>Pontos de corte: analfabetos: 18, 19; anos de estudo ≥ 1: 23, 24</i>			

FRASE

Frase: _____

PENTÁGONO



VIII - TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL (TDV) (CATEGORIA ANIMAIS)

INSTRUÇÕES: “Agora o (a) Sr.(a) vai me falar nomes de animais, o máximo de nomes possíveis. Pode ser qualquer tipo de animal (bicho). Fale o mais rápido que puder. Pode começar.” (Acione o cronômetro imediatamente e marque um minuto.)

PONTUAÇÃO: São contados todos os nomes de animais produzidos em 1 minuto, exceto as repetições, as oposições regulares de gênero e sexo (ex.: gato/gata conta-se 1 ponto; boi/vaca conta-se 2 pontos). Quando o sujeito fala em uma categoria e depois fala das espécies (pássaro – gaivota/sabiá) conta-se 2 pontos, excluindo o ponto da categoria pássaro.

- | | | | |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 1. _____ | 6. _____ | 11. _____ | 16. _____ |
| 2. _____ | 7. _____ | 12. _____ | 17. _____ |
| 3. _____ | 8. _____ | 13. _____ | 18. _____ |
| 4. _____ | 9. _____ | 14. _____ | 19. _____ |
| 5. _____ | 10. _____ | 15. _____ | 20. _____ |

TOTAL = _____

Pontos de corte:

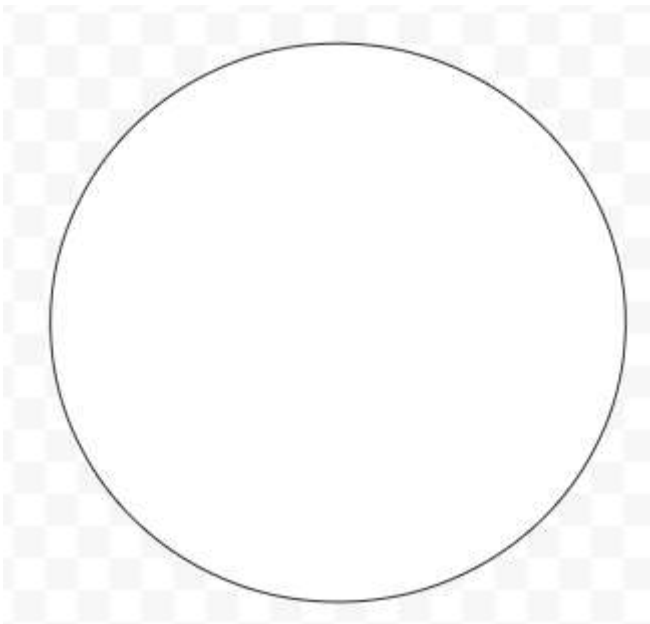
8/9 – para indivíduos com até 8 anos de escolaridade incompletos

12/13 – para indivíduos com mais de 8 anos de escolaridade completos ou mais

IX- TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO

INSTRUÇÕES: “Abaixo temos o mostrador de um relógio. Gostaria que o Sr. (a) colocasse os números dentro dele.” Aguarde o sujeito terminar a tarefa e diga o seguinte: “Por favor, agora indique o horário 11h10m (onze horas e dez minutos).” Certifique-se sempre que o paciente compreendeu as instruções antes de dar início à tarefa.

PONTUAÇÃO: Utilize a máscara. Posicione-a de modo que uma das linhas fique colocada a partir do centro do círculo até o número 12; caso o 12 tenha sido omitido, proceda da mesma maneira utilizando como base o 1. Desta forma as 8 fatias da máscara estarão posicionadas sobre o relógio, para que possa ser pontuado. Será dado um ponto para o posicionamento correto dos seguintes números: 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11 (será pontuado o número que estiver até sua metade incluída no oitavo correspondente). Um ponto será dado para o ponteiro pequeno indicando o 8 e um ponto será dado para o ponteiro grande indicando o 4. Total máximo de pontos = 10.



TOTAL = _____

X- ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- 0. Ausente.
- 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
- 2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
- 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
- 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

- 0. Ausente
- 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
- 2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.
- 3. A doença atual é um castigo.
- 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

- 0. Ausente.
- 1. Sente que a vida não vale a pena.
- 2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
- 3. Idéias ou gestos suicidas.
- 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

- 0. Sem dificuldades para conciliar o sono.
- 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
- 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2(exceto p/ urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
- 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

- 0. Pensamento e fala normais.
- 1. Leve retardo à entrevista.
- 2. Retardo óbvio à entrevista.
- 3. Entrevista difícil.
- 4. Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

- 0. Nenhuma.
- 1. Inquietude.
- 2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
- 3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
- 4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0. Sem dificuldade.
- 1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2. Preocupação com trivialidades.
- 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese

0. Ausente :

- 1. Leve
- 2. Moderada
- 3. Grave
- 4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

- 0. Nenhum
- 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
- 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

- 0. Nenhum
- 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
- 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes

- 1. Leves
- 2. Intensos

15. HIPOCONDRIA

- 0. Ausente
- 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2. Preocupação com a saúde
- 3. Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc.
- 4. Idéias delirantes hipocondríacas.

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A - Quando avaliada pela história clínica

- 0. Sem perda de peso.
- 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
- 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
- 3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.

2. Mais de 1 Kg de perda por semana.

3. Não avaliada.

17. CONSCIÊNCIA

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.

2. Nega estar doente.

18. VARIAÇÃO DIURNA

A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma

1. Pior de manhã.

2. Pior à tarde.

B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

0. Nenhuma.

1. Leve

2. Grave

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no ítem 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O ítem 18 A não deve ser computado.

19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

Tais como: sensações de irrealidade, idéias nilistas

0. Ausente

1. Leve.

2. Moderadas..

3. Graves.

4. Incapacitantes.

20. SINTOMAS PARANÓIDES

0. Nenhum.

1. Desconfiança.

2. Idéias de referência.

3. Delírio de referência e perseguição.

21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Nenhum.

1. Leves.

2. Graves.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS (EXCETO 18 A)

CONTAGEM TOTAL: ____ (0-62)

XI- ÍNDICE DE INDEPENDÊNCIA EM ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA – KATZ

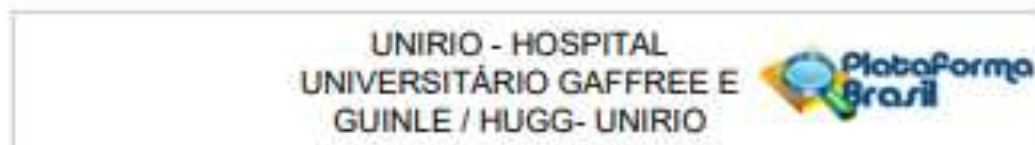
Para cada área de função a ser testada, cheque a descrição que melhor se adapta. O termo “assistência” utilizado tem a conotação de supervisão ou assistência direta de pessoas. Entrevistar o (a) paciente (pac.) e, em seguida, o(a) acompanhante (acomp.).

Área/Opções	Pac	Acomp
1) Banho (banho de chuveiro, banheira ou banho de esponja) I - não recebe assistência; entra e sai do chuveiro/banheira sem ajuda. A - recebe assistência para lavar somente uma única parte do corpo (tal como as costas ou uma perna). D - recebe assistência para lavar mais de uma parte do corpo ou não toma banho sozinho.	() () ()	() () ()
2) Vestuário (tirar as roupas do armário e vesti-las, incluindo roupas íntimas e roupas de passeio, com a utilização de fechos, suspensórios e colchetes, se presentes) I - veste-se completamente sem assistência. A - veste-se sem assistência, recebendo auxílio somente para amarrar sapatos. D - recebe assistência para vestir-se ou tirar as roupas do armário (ou mantém-se despido de maneira parcial ou completa).	() () ()	() () ()
3) Higiene Pessoal (ir ao banheiro para as eliminações urinária e fecal, limpar-se após o ato da eliminação e arrumar roupas) I - vai ao banheiro sem assistência, limpando-se e arrumando as roupas, pode utilizar-se de objetos para suporte como bengala, andador e cadeira de rodas; pode servir-se de comadre ou patinho à noite, esvaziando-os pela manhã. A - recebe assistência para ir ao banheiro, limpar-se ou arrumar as roupas ou recebe ajuda no manuseio de comadre/patinho somente à noite. D - não realiza o ato de eliminação fisiológica no banheiro.	() () ()	() () ()
4) Transferência I - deita e levanta da cama, bem como senta e levanta da cadeira, sem assistência; pode utilizar-se de objetos para auxílio como bengala e andador. A - deita e levanta da cama, ou senta e levanta da cadeira, com assistência. D - não se levanta da cama.	() () ()	() () ()
5) Continência I - controle esfinteriano (urinário/fecal) completo, por si só. A - ocorrência de “acidentes” ocasionais. D - supervisão auxilia no controle esfinteriano, cateter é utilizado ou é incontinente.	() () ()	() () ()
6) Alimentação I - alimenta-se sem assistência. A - alimenta-se sem assistência, exceto para cortar carne ou passar manteiga no pão. D - alimenta-se com assistência ou é alimentado de maneira parcial/completa com sondas ou fluidos.	() () ()	() () ()
Resultado		

XII - ESCALA DE ATIVIDADES INSTRUMENTAIS DE VIDA DIÁRIA - LAWTON

Itens/Opções	Pac	Acom
1. Telefone - capaz de ver os números, discar, receber e fazer ligações sem ajuda. - capaz de responder o telefone, mas necessita de um telefone especial ou de ajuda para encontrar os números ou para discar. - completamente incapaz no uso do telefone.	(3) (2) (1)	(3) (2) (1)
2. Viagens - capaz de dirigir seu próprio carro ou viajar sozinho de ônibus ou táxi. - capaz de viajar exclusivamente acompanhado. - completamente incapaz de viajar.	(3) (2) (1)	(3) (2) (1)
3. Compras - capaz de fazer compras, se fornecido transporte. - capaz de fazer compras, exclusivamente acompanhado. - completamente incapaz de fazer compras.	(3) (2) (1)	(3) (2) (1)
4. Preparo de Refeições - capaz de planejar e cozinhar refeições completas. - capaz de preparar pequenas refeições, mas incapaz de cozinhar refeições completas sozinho. - completamente incapaz de preparar qualquer refeição.	(3) (2) (1)	(3) (2) (1)
5. Trabalho Doméstico - capaz de realizar trabalho doméstico pesado (como esfregar o chão). - capaz de realizar trabalho doméstico leve, mas necessita de ajuda nas tarefas pesadas. - completamente incapaz de realizar qualquer trabalho doméstico.	(3) (2) (1)	(3) (2) (1)
6. Medicamentos - capaz de tomar os remédios na dose certa e na hora certa. - capaz de tomar remédios, mas necessita de lembrete ou de alguém que os prepare. - completamente incapaz de tomar remédios sozinho.	(3) (2) (1)	(3) (2) (1)
7. Dinheiro - capaz de administrar necessidades de compra, preencher cheques e pagar contas. - capaz de administrar necessidades de compra diária, mas necessita de ajuda com cheques e pagamento de contas. - completamente incapaz de administrar dinheiro.	(3) (2) (1)	(3) (2) (1)
Total		

11.APÊNDICES E ANEXOS

**COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação global e cognitiva em idosos com infecção pelo vírus da hepatite C pré e pós tratamento com esquema antiviral de ação direta.

Pesquisador: MAX KOPTI FAKOURY

Versão: 1

CAAE: 12630419.0.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffree e Guinle/HUGG/UNIRIO

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 045888/2019

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio
 Financiamento Próprio

Informamos que o projeto Avaliação global e cognitiva em idosos com infecção pelo vírus da hepatite C pré e pós tratamento com esquema antiviral de ação direta, que tem como pesquisador responsável MAX KOPTI FAKOURY, foi recebido para análise ética no CEP UNIRIO - Hospital Universitário Gaffree e Guinle / HUGG- UNIRIO em 25/04/2019 às 12:06.

Endereço: Rua Melo e Barros nº 775			
Bairro: Tijuca		CEP: 22.270-004	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO		
Telefone: (21)1264-5317	Fax: (21)1264-5177	E-mail: cephugg@gmail.com	

11.APÊNDICES E ANEXOS

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
UNIRIO Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS
Escola de Medicina e Cirurgia

PROJETO: Avaliação global e cognitiva com infecção pelo vírus da hepatite C pré e pós tratamento com esquema antiviral de ação direta.

Você está sendo convidado a participar da pesquisa: Avaliação global e cognitiva em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C pré e pós tratamento com esquema antiviral de ação direta. Este trabalho tem como objetivo avaliar de forma ampla sua saúde, em especial sua autonomia. Serão feitos alguns exames específicos utilizados na prática da Geriatria, sob a forma de questionários e escalas, antes do seu tratamento para hepatite C, e os mesmos serão repetidos após o final do tratamento.

Todos os testes serão feitos durante as suas consultas de rotina no tratamento da hepatite. Os testes serão em número de sete, e em todos não haverá coleta de sangue ou de fluidos corpóreos. Esses testes são todos de realização fácil, não incluem esforço físico, e você somente terá que responder a questionários que já fazem parte da rotina da medicina. A duração total destes testes é de aproximadamente 40 minutos.

Sua participação é voluntária, isto é, sua decisão de participar ou não da pesquisa ou mesmo abandoná-la sem comunicação não irá afetar de forma alguma sua assistência médica neste hospital. Se durante a avaliação à qual você será submetido(a), for detectado algum problema, você (ou seu responsável) será devidamente informado(a) e será feito o encaminhamento ao Serviço de saúde competente para o devido acompanhamento do mesmo. Você não sofrerá riscos físicos durante a aplicação dos questionários, e o único risco que poderá ter é o da manipulação dos seus dados, cujo sigilo e anonimato é garantido pelos pesquisadores. Bem como durante a divulgação dos resultados da pesquisa em momento nenhum será veiculado a sua identidade. Os resultados dos testes que você fará poderão trazer benefícios para os pacientes portadores de hepatite viral C como você.

Os dados obtidos nesta avaliação serão aproveitados em futuras pesquisas médicas sob a forma de bancos de dados, resguardando sua identidade, que de forma alguma poderá tornar-se pública.

Quaisquer dúvidas que você tenha poderão ser explicadas por mim, Prof Max Fakoury (responsável pelo trabalho), pela Dra Catherine Valdez, pela Dra Marcia Amendola e Dr Rogerio Pfaltzgraff, a qualquer momento podendo utilizar o telefone 22645951, telefone da Disciplina de Clínica Médica A, a qual pertencemos.

Você também poderá procurar o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), que é o responsável por aprovar todas as pesquisas do hospital do ponto de vista ético, para tirar dúvidas, ou fazer suas críticas. O Comitê fica no quarto andar do HUGG, entrada pelo serviço de Ortopedia, telefone 26645177.

CONSENTIMENTO INFORMADO AO PACIENTE: 1) Li com atenção o texto sobre informação ao paciente. 2) Conversei com os pesquisadores e tive a oportunidade de fazer perguntas e discutir a pesquisa. 3) Compreendi completamente as respostas às minhas perguntas. 4) Entendi que tenho o direito de não participar da pesquisa ou abandoná-la sem qualquer motivo, sem perder nenhum benefício em meu tratamento. 5) Entendo que minhas informações pessoais podem ser revistas por pessoas devidamente autorizadas para conduzir a pesquisa. Minha identidade será resguardada, de forma alguma se tornando pública sem meu consentimento por escrito. Aceito participar desta pesquisa.

Nome do paciente:

Registro:

Rio de Janeiro,

de 2019 .