

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

Associação entre os polimorfismos dos genes que codificam a interleucina-6 e a interleucina-10 e qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica

Belo Horizonte

2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto

**Associação entre os polimorfismos dos genes que
codificam a interleucina-6 e a interleucina-10 e
qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre.

Diego Alves Vieira

Orientadora: Prof^a. Luciana Diniz Silva

Coorientador: Prof. Gifone Aguiar Rocha

Belo Horizonte

2018

V658a Vieira, Diego Alves.
Associação entre os polimorfismos dos genes que codificam a interleucina-6 e a interleucina-10 e qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica [manuscrito]. / Diego Alves Vieira. - - Belo Horizonte: 2018.
58f.: il.
Orientador (a): Luciana Diniz Silva.
Coorientador (a): Gifone Aguiar Rocha.
Área de concentração: Ciências da Saúde.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Qualidade de Vida. 2. Hepatite C Crônica. 3. Transtorno Depressivo Maior. 4. Interleucina-6. 5. Interleucina-10. 6. Polimorfismo Genético. 7. Citocinas. 8. Dissertação Acadêmica. I. Silva, Luciana Diniz. II. Rocha, Gifone Aguiar. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QU 477

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: **Prof. Jaime Arturo Ramírez**

Vice-Reitora: **Prof^a. Sandra Regina Goulart Almeida**

Pró-Reitora de Pós-Graduação: **Prof^a. Denise Maria Trombert de Oliveira**

Pró-Reitor de Pesquisa: **Prof. Ado Jório de Vasconcelos**

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Tarcizo Afonso Nunes**

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: **Prof. Humberto José Alves**

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Luiz Armando Cunha de Marco**

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: **Prof. Selmo Geber**

Chefe do Departamento de Clínica Médica: **Prof^a. Valéria Maria Augusto**

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: **Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari**

Subcoordenadora: **Prof^a. Suely Meireles Rezende**

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

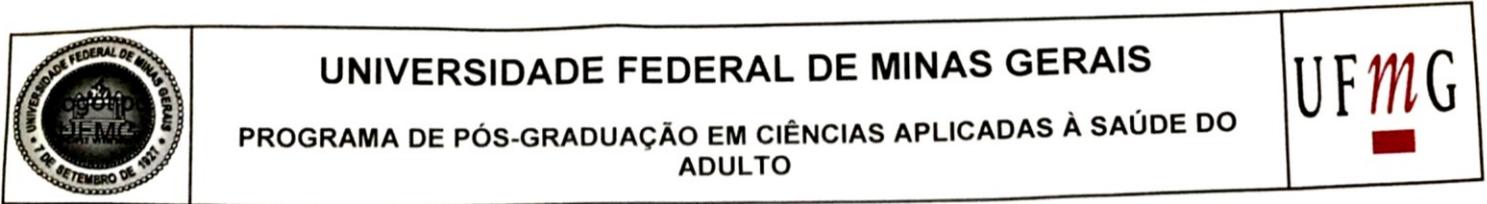
Prof. Paulo Caramelli

Prof^a. Sarah Teixeira Camargos

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Prof^a. Gilda Aparecida Ferreira

Prof^a. Suely Meireles Rezende



FOLHA DE APROVAÇÃO

ASSOCIAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS DOS GENES QUE CODIFICAM A INTERLEUCINA-6 E A INTERLEUCINA-10 E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA

DIEGO ALVES VIEIRA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 26 de fevereiro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Luciana Diniz Silva

Prof. Luciana Diniz Silva - Orientadora
UFMG

Glfone Aguiar Rocha

Prof. Glfone Aguiar Rocha - Coorientador
UFMG

Luciana Costa Faria

Prof. Luciana Costa Faria
UFMG

Andreia Maria Camargos Rocha

Prof. Andreia Maria Camargos Rocha
UFMG

Juliana Maria Trindade Bezerra

Prof. Juliana Maria Trindade Bezerra
UFMG

Belo Horizonte, 26 de fevereiro de 2018.

APOIO INSTITUCIONAL

Este trabalho foi realizado com o auxílio das seguintes instituições: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (PRPq-UFMG); Pró-Reitoria de Extensão da Universidade Federal de Minas Gerais (PROEX-UFMG).

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo.

À Prof^a. Luciana Diniz Silva, minha orientadora, por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa e por todas suas lições, que me fizeram crescer, consideravelmente, como profissional, pesquisador e pessoa. Agradeço-lhe por sua paciência, compreensão, pelos seus valiosos conselhos, sugestões, incentivos e por sua inestimável colaboração para que este trabalho se concretizasse. Sua dedicação ao ensino e à pesquisa, e a forma compromissada e carinhosa com que o faz, são inspiradoras.

Ao Prof. Gifone Aguiar Rocha, meu coorientador, pela orientação, paciência, disponibilidade, comentários e ensinamentos sempre precisos e valiosos. Agradeço-lhe pela oportunidade de fazer ciência, pelas discussões riquíssimas e pela contribuição inestimável que tem na minha formação.

À Prof^a. Rosangela Teixeira, pela acolhida para que fizéssemos este bonito trabalho junto à equipe do Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo seu companheirismo, carisma e pelos sólidos e grandiosos ensinamentos acerca da hepatite C crônica e outras hepatopatias.

À Prof^a. Dulciene Maria de Magalhães Queiroz, pelos ensinamentos de imunologia, genética e estatística e por sua grande contribuição para minha formação como pesquisador.

Ao Prof. Fabrício Freire de Melo, por seus valiosos conselhos, por sua grande contribuição na minha formação e por ter acreditado em mim e me dado a oportunidade de entrar no mundo da pesquisa e fazer ciência com ética, crítica e dedicação.

Ao Prof. Enrico Antônio Colosimo, por seus valiosos ensinamentos sobre estatística que colaboraram de forma inestimável para a realização deste estudo.

Às minhas colegas Tatiana Bering, Marta Paula, Luciana Rodrigues, Kiara Diniz, Cecy Maria, Cliviany Borges e Aline Marcos pelo o apoio e por todos os ensinamentos valiosos no decorrer desta pesquisa.

A todos alunos de extensão e iniciação científica que auxiliaram de forma grandiosa na organização dos dados.

Ao Dr. Rodrigo Dias Cambraia, Geraldo Scarabelli, Isabella Gomes, Raquel e toda equipe interdisciplinar do AHEV/IAG/HC/UFGM, pelo companheirismo, pelos ensinamentos e pela cooperação tão fundamental para a realização deste trabalho.

Aos meus professores de biologia molecular Adriana Dias Gomes e César L. L. Faria Jr. pelos sólidos e valiosos conhecimentos sobre imunogenética e sobre as técnicas de biologia molecular.

Ao Walter, Luiza e toda equipe do Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia, pelo acolhimento e cooperação imprescindível para a realização desta pesquisa.

À Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari, pelo apoio inestimável e pelos valiosos ensinamentos sobre estatística e testes diagnósticos.

Ao colegiado do programa de pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto por todo suporte e por construir um programa de pós-graduação tão grandioso.

Aos meus queridos pais, Viviane Raquel Vieira e Raniere Aparecido Alves da Silva, e aos meus irmãos, Talita Gabriela e Vinícius Gabriel, pelo incentivo e torcida em todos os momentos de minha vida.

Em especial, à todos os pacientes e doadores de sangue que se voluntariaram para a realização deste estudo.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	xii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Figuras	xvi
Resumo	xvii
Abstract	xix
1.0. INTRODUÇÃO	01
1.1 Hepatite C crônica	01
1.2 Qualidade de Vida	04
1.3 Qualidade de vida relacionada à saúde	05
1.3.1 Instrumentos de Avaliação da Qualidade de vida	07
1.3.2 Instrumentos genéricos para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde	07
1.3.3 Questionário Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)	09
1.3.4 Instrumentos específicos para avaliar qualidade de vida relacionada à saúde	09
1.3.5 Questionário Liver Disease Quality of Live (LDQOL)	10
1.4 Qualidade de vida nas doenças hepáticas crônicas	11
1.5 Qualidade de vida na hepatite C crônica	12
1.5.1 Fatores que influenciam a qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica	13
1.5.2 Comorbidades psiquiátricas e qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica	15
1.6 Polimorfismos do gene que codifica a interleucina-10 e hepatite C crônica	17
1.7 Polimorfismo do gene que codifica a interleucina-6 e hepatite C crônica	20
1.8 Polimorfismos da IL-10 e da interleucina IL-6 e qualidade de vida	22

2.0. OBJETIVOS	26
2.1 Objetivo geral	26
2.2 Objetivos específicos	26
3.0. PARTICIPANTES E MÉTODOS	27
3.1 Critérios de inclusão e exclusão	27
3.1.1 Critérios de inclusão	27
3.1.2 Critérios de exclusão	27
3.2 Participantes e procedimentos	28
3.3 Coleta e preparação das amostras de sangue	31
3.4 Análise dos polimorfismos de genes que codificam as citocinas	31
3.4.1 Extração de DNA	31
3.4.2 Determinação dos polimorfismos dos genes que codificam as citocinas IL-6 e IL-10 por PCR em tempo real	32
3.5 Análise estatística	34
3.5.1 Análise dos fatores associados à redução dos escores dos domínios do LDQOL	34
3.5.2 Qualidade de vida relacionada à saúde - Pontuação do questionário genérico	34
3.5.3 Questionário genérico e avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde	35
3.5.4 Questionário específico e avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde	36
3.6 Aspectos de bioética e de assistência	36
4.0. ARTIGO	38
5.0. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	64
REFERÊNCIAS	66
ANEXOS	76

LISTA DE ABREVIATURAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
AHEV	Ambulatório de Hepatites Virais
CAC	<i>Cronbach's Alpha Coefficients</i>
CDA	<i>Center For Disease Analysis</i>
CHC	<i>Chronic Hepatitis C</i>
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CLDQ	<i>Chronic Liver Disease Questionnaire</i>
DSM IV	Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - 4 ^a edição
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FIS	<i>Fatigue Impact Scale</i>
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i>
HC	Hospital das Clínicas
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	Virus da imunodeficiência humana
HQLQ	<i>Health Quality of Life Questionnaire</i>
HRQOL	<i>Health-Related Quality of Life</i>
IAG	Instituto Alfa de Gastroenterologia
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
ICCs	<i>Intraclass Correlation Coefficient</i>

ICD-10	<i>International Classification of Diseases</i>
IFN	Interferon
IL-6	Interleucina-6
<i>IL6</i>	Gene que codifica a IL-6
mIL-6R	Receptor de membrana da interleucina-6
sIL-6R	Receptor solúvel da interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
<i>IL10</i>	Gene que codifica a IL-10
IL-10R1	Receptor 1 da IL-10
IL-10R2	Receptor 2 da IL-10
JAK	Janus Quinase
Kb	Quilobase
kDa	Quilodalton
LDQOL	<i>Liver Disease Quality of Life</i>
LDSI	<i>Liver Disease Symptom Index</i>
MAPK	Proteína-quinases Ativadas por Mitógenos
MCP-1	Proteína quimiotática de monócitos-1
MCS	Sumário do Componente Mental do SF-36
M.I.N.I. <i>Plus</i>	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview v.5.0.0</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor-kappa B</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCS	Sumário do Componente Físico do SF-36
PI3K	Fosfatidilinositol-3-quinases
PCR	Reação de cadeia da polimerase
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	Transcrição reversa por reação de cadeia da polimerase

SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey</i>
SIP	<i>Sickness Impact Profile</i>
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador da Transcrição
SVR	Sustained Virologic Response.
TACE	<i>Tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Th2	<i>T helper 2</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor- α</i>
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

LISTA DE TABELAS

- | | | |
|---|---|----|
| 1 | Níveis plasmáticos de IL-10 de acordo com haplótipos formados pelos SNPs nas posições IL10-1082, IL10-819 e IL10-592. | 19 |
| 2 | Sondas e condições utilizadas na PCR para genotipar os SNPs nas posições -592 (rs1800872), -819 (rs1800871) e -1082 (rs1800896) do gene que codifica a IL-10 e o SNP na posição -174 (rs1800795) do gene que codifica a IL-6. | 33 |

LISTA DE FIGURAS

1.	Prevalência da hepatite C no mundo.	02
2.	Hepatite C crônica: Prevalência global distribuída por diferentes faixas etárias, no ano de 2012, em países desenvolvidos (A) e em desenvolvimento (B).	03
3.	Fatores que interferem com a qualidade de vida relacionada à saúde.	06
4.	Fatores associados à qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite C crônica.	14
5.	Alterações observadas no microambiente inflamatório criado pela atividade pró-inflamatória perene da IL-6.	21
6.	Interação entre o sistemas nervoso central e o sistema imunológico: Mecanismo proposto para o papel das citocinas na gênese de sintomas depressivos.	24
7.	Reunião do Grupo Operativo do Projeto “Qualidade de Vida” (AHEV/IAG/HC/UFGM)	37

RESUMO

A hepatite C crônica associa-se à redução significativa da qualidade de vida relacionado à saúde (QVRS), independentemente do estágio da doença hepática. Há evidências de que fatores genéticos e inflamatórios influenciem os escores de qualidade de vida de pacientes acometidos por doenças crônicas. Entretanto, estudos que avaliem essa associação em pacientes com hepatite C crônica são escassos. Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar se polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) na região promotora dos genes que codificam as interleucinas IL-6 e IL-10 estão associados à QVRS em pacientes com hepatite C crônica. Foram avaliadas, ainda, associações entre fatores demográficos, comorbidades clínicas e psiquiátricas e características virais com a QVRS desses indivíduos. Foram incluídos 132 pacientes hepatite C crônica [72 (54,5%) do sexo feminino; média de idade $52,6 \pm 11,4$ anos] e 98 doadores de sangue [47 (48,0%) do sexo feminino, média de idade de $36,0 \pm 10,4$ anos] que foram submetidos à avaliação psiquiátrica por entrevista estruturada *Mini International Neuropsychiatric Interview v.5.0.0.*(M.I.N.I. Plus). Para avaliação da qualidade de vida, foram utilizados dois questionários, um genérico, o *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36) e um específico, o *Liver Disease Quality of Life* (LDQOL). Dados pessoais, sócio-demográficos e clínicos foram obtidos. Os SNPs dos genes que codificam a IL-6 e IL-10 foram avaliados por genotipagem de SNP Taqman. Os dados foram analisados pelo SPSS 17.0. Foi criado um modelo de regressão linear para cada um dos oito e doze domínios do SF-36 e LDQOL, respectivamente. No modelo final de regressão linear multivariada foram incluídas somente as variáveis de cada agrupamento com valor de $P \leq 0,05$. O R^2 (coeficiente de determinação) ajustado e o teste ANOVA foram usados para avaliar a adequação dos modelos. O transtorno depressivo maior foi associado a menores escores em sete e dez domínios do SF-36 e LDQOL, respectivamente. As comorbidades clínicas como *diabetes mellitus* e hipertensão arterial também foram associadas às pontuações reduzidas da QVRS. Dentre os pacientes com hepatite C crônica, os carreadores da combinação entre haplótipo ATA do gene *IL10* e do genótipo GG do gene *IL6* apresentaram menores pontuações nos seguintes domínios da QVRS: SF-36 -

capacidade funcional; LDOQL - efeito da doença hepática nas atividades diárias, qualidade da interação social e função sexual comparados aos não carreradores da referida combinação. Este é o primeiro estudo a demonstrar que a combinação entre o haplótipo ATA do gene *IL10* (produção diminuída de IL-10) e o genótipo GG do gene *IL6* (produção elevada de IL-6) associa-se à redução da QVRS em pacientes com hepatite C.

Palavras chave: Qualidade de vida, hepatite C crônica, transtorno depressivo maior, interleucina-6, interleucina-10, polimorfismos de genes que codificam citocinas pró- e anti-inflamatórias.

ABSTRACT

Purpose: Chronic hepatitis C (CHC) has been associated with a decreased health-related quality of life (HRQOL). More recent studies have pointed toward a genetic basis of patient-reported quality of life outcomes. Taking into account that the influence of these SNPs on the HRQOL of patients with CHC has not been studied, we investigated the combined *IL10*-1082G/A, -819C/T and -592C/A SNPs and *IL6*-174G/C SNP. We also evaluated the association between demographic, clinical, psychiatric, virological and genetic variables with domains and summaries of HRQOL in CHC patients. **Methods:** One hundred and thirty-two consecutive CHC patients [72 (54.5%) females; mean age, 52.6 ± 11.4 years] and 98 controls [47 (48.0%) females, mean age; 36.0 ± 10.4 years] underwent psychiatric evaluation by using a Mini International Neuropsychiatric Interview. HRQOL was assessed by a generic questionnaire, the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36), and by the specific Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL 1.0). *IL6* and *IL10* polymorphisms were evaluated by Taqman SNP genotyping assay. Multivariate analysis evaluated the associations. **Results:** Major depressive disorder was associated with lower SF-36 and LDOQL scores in seven and ten domains, respectively. Diabetes and arterial hypertension were also associated with reduced HRQOL scores. CHC patients carrying the combination of *IL10* ATA haplotype and *IL6* GG genotype had lower scores in the SF-36 - Physical functioning domain and reduced scores in the LDOQL – effects of liver disease on activities of daily living, quality of social interaction and sexual function domains than the non-carriers of the combined haplotype/genotype. **Conclusions:** This is the first study to demonstrate that combined *IL6* high producer GG genotype and *IL10* low producer ATA haplotype are associated with poorer HRQOL in patients with CHC.

Keywords: Chronic hepatitis C, health-related quality of life, *IL6* gene polymorphism, *IL10* gene polymorphisms.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hepatite C crônica

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é considerada um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo (PASSOS, 2006; WEBSTER; KLENERMAN; DUSHEIKO, 2015). Estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas sejam portadoras crônicas do VHC e que 399.000 morram, anualmente, em decorrência de doença hepática associada ao vírus (OMS [A], 2017). Endêmica em todo o mundo, a prevalência da hepatite C não é homogênea e apresenta diferenças regionais consideráveis (CDA, 2015; OMS [B], 2017) (Figura 1 e Figura 2).

Em 2010, o Ministério da Saúde divulgou o resultado de um Inquérito Nacional de Hepatites Virais (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, 2010). A prevalência da infecção nas capitais brasileiras foi de 1,38% (intervalo de confiança - IC95%, 1,12%-1,64%) e homogênea entre todas as regiões do Brasil. Dentre essas regiões, a prevalência da hepatite C foi maior na região Norte [2,1% (IC95% 1,4%-2,8%)]. A idade avançada, o uso de drogas inaláveis e injetáveis, as seringas de vidro e as condições de pobreza extrema foram os principais fatores de risco associados à maior prevalência da infecção.

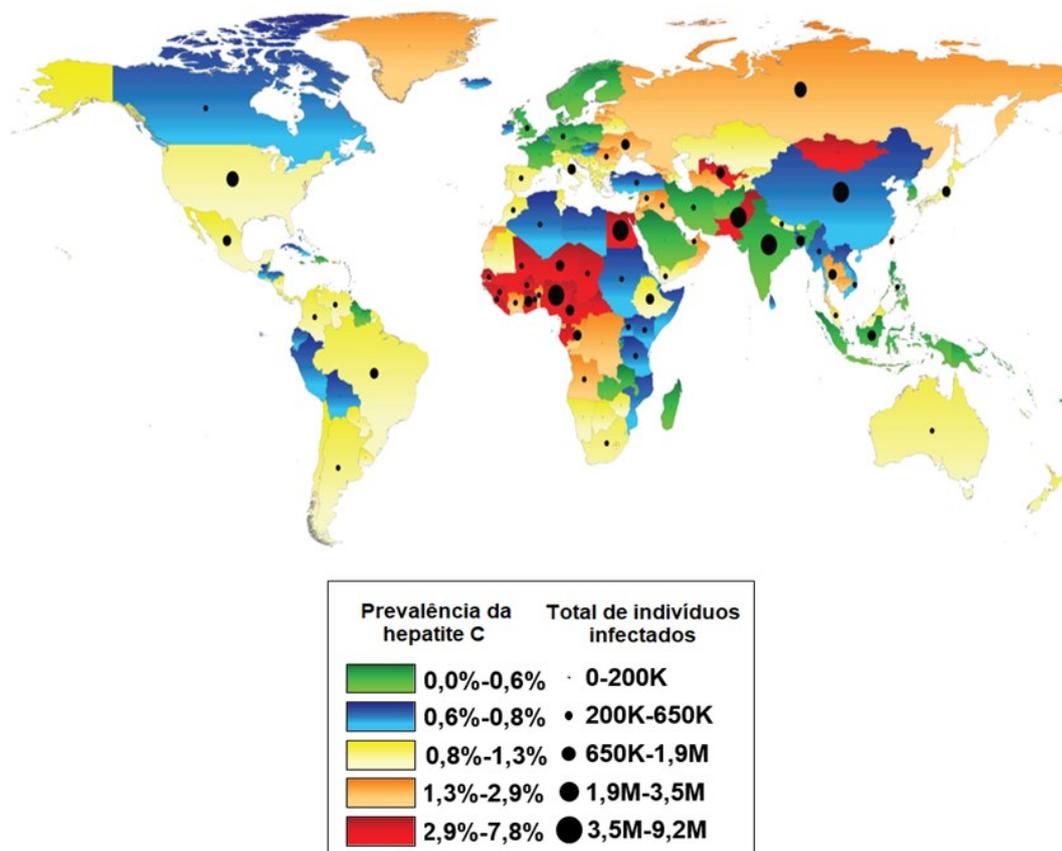
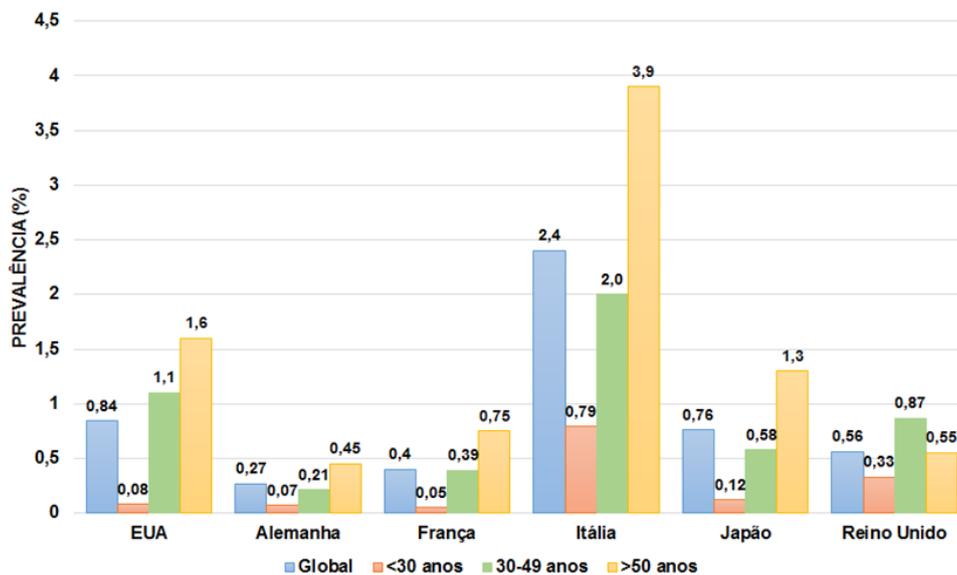


Figura 1. Prevalência da hepatite C no mundo. K, mil; M, milhões. Adaptado de: *Center for Disease Analysis* (2015).

Em relação à história natural da hepatite C, aproximadamente 80,0% dos indivíduos que adquirem a infecção tornam-se portadores crônicos do vírus e, dentre eles, cerca de 20,0% evoluem para a cirrose e suas complicações em aproximadamente 10 a 20 anos após a infecção (POWELL et al., 2000; TEIXEIRA et al., 2007).

A

Prevalência da hepatite C crônica



B

Prevalência da hepatite C crônica

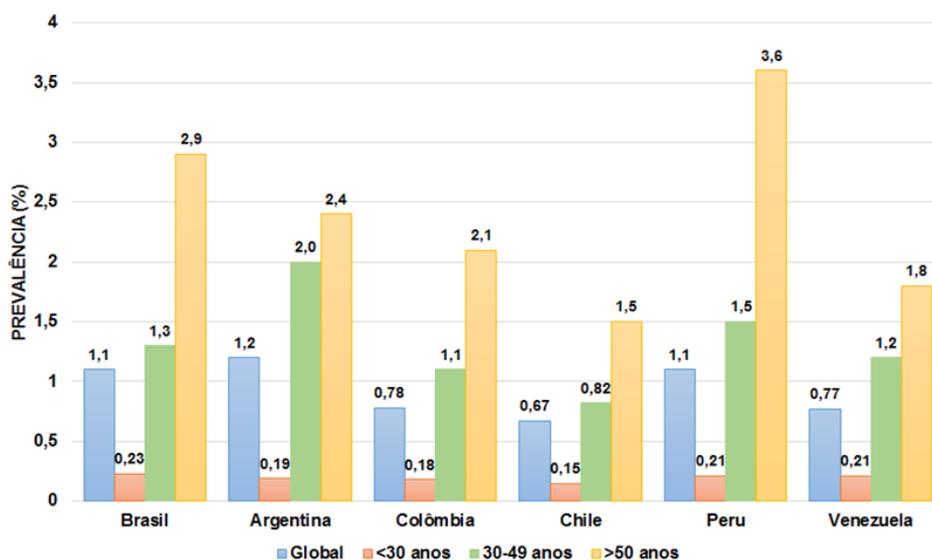


Figura 2. Hepatite C crônica: Prevalência global distribuída por diferentes faixas etárias, no ano de 2012, em países desenvolvidos (A) e em desenvolvimento (B). Dados do *Center for Disease Analysis* (2012).

A hepatite C crônica é uma doença sistêmica e está associada a várias manifestações clínicas que não ficam restritas ao fígado (ZAMPINO et al., 2013). Essas manifestações, geralmente, são atribuídas a processos imunológico relacionados à replicação viral em diversos órgãos e tecidos, como, por exemplo, nos linfonodos periféricos (ZIGNEGO; CRAXÌ, 2008; GILL et al., 2016). Estima-se que 40,0 a 74,0% dos pacientes com hepatite C crônica apresentarão alguma manifestação extra-hepática ao longo do curso da doença (Tabela 1) (ZIGNEGO; CRAXÌ, 2008; GILL et al., 2016). Dentre elas, diabetes mellitus, doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal, crônica, crioglobulinemia (ZIGNEGO; CRAXÌ, 2008; GILL et al., 2016). Além disso, os pacientes com hepatite C crônica comumente apresentam problemas de ordem social, familiar e psicológica que impactam diretamente na qualidade de vida desses indivíduos (YOUNOSSI et al., 2016). Dentre esses problemas, destacam-se conviver com a “incerteza da doença”, o preconceito, o estigma e a discriminação. Em conjunto, esses fatores culminam com taxas elevadas de desemprego e em menor renda (UCHINO et al., 1996; WILLENBRING, 2005; STRAUSS; TEIXEIRA, 2006; BAILEY et al., 2009).

1.2 Qualidade de vida

Atualmente, a qualidade de vida tornou-se medida importante e influencia de forma significativa políticas e práticas na área da saúde (BARBARINI, 2008). Há indícios de que o termo surgiu pela primeira vez na literatura médica na década de 30, segundo levantamento de estudos que tinham como objetivo a sua definição e que faziam referência à avaliação da qualidade de vida (SEIDL; ZANNON, 2004). Desde então, surgiram inúmeras definições de qualidade de vida, bem como múltiplos critérios para sua avaliação (CUMMINS, 1995). As definições variam entre aquelas que enfatizam o bem-estar físico, social e emocional do paciente depois do tratamento até conceituações que descrevem o impacto da saúde do indivíduo sobre sua capacidade de levar uma vida produtiva. Nos últimos anos, a maior parte dos estudos tem adotado a definição proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Nesse contexto, qualidade de vida é conceituada como a percepção do indivíduo sobre sua posição na vida, em aspectos de sua cultura e dos sistemas de valores nos

quais vive e na relação com seus objetivos, expectativas, padrões e interesses (OMS, 1947).

A avaliação do processo saúde-doença é complexa e está associada a vários fatores. Dentre eles destacam-se aspectos econômicos, sócio-culturais, experiências pessoais e estilos de vida. A definição mais ampla do conceito de saúde, como “estado de completo bem-estar físico, mental e social”, e não apenas a ausência de doença, foi proposta em 1947 pela OMS (OMS, 1947).

Na área da saúde, ao conceituar o termo qualidade de vida, identificam-se duas tendências: qualidade de vida como um conceito mais genérico e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). No primeiro caso, qualidade de vida apresenta aceção mais ampla, aparentemente influenciada por estudos sociológicos, sem fazer referência a disfunções ou doenças. Um aspecto importante desses estudos é que somente incluem pessoas saudáveis da população, nunca estratificando amostras de pessoas com doenças específicas (SEIDL; ZANNON, 2004). O termo QVRS é encontrado frequentemente na literatura e tem sido usado com objetivos semelhantes à conceituação mais geral. Contudo, este parece implicar em aspectos mais diretamente associados às doenças ou às intervenções em saúde.

1.3 Qualidade de vida relacionada à saúde

Qualidade de vida relacionada à saúde e Estado Subjetivo de Saúde são conceitos interligados, centrados na avaliação subjetiva do paciente e relacionados ao impacto do estado de saúde sobre a capacidade do indivíduo viver plenamente. O termo QVRS é geral e inclui uma variedade de condições que podem afetar a percepção do indivíduo quanto à sua condição de saúde, seus sentimentos e comportamentos relacionados as suas atividades diárias (ROCHA et al., 2000). A QVRS, ainda, contempla as interações do indivíduo com os profissionais da área da saúde, com o próprio sistema de saúde e com as intervenções médicas (ROCHA et al., 2000). Cabe aqui ressaltar que a percepção de qualidade de vida varia entre os indivíduos e é dinâmica. Pacientes com o mesmo quadro clínico têm diferentes expectativas assim

como a análise da qualidade de vida pode ser distinta (TEIXEIRA, 2005; SLAVENBURG; VAN OIJEN; SPIEGEL, 2008). Dessa maneira, é essencial a avaliação global do indivíduo do ponto de vista biológico, psíquico e social (Figura 3).

A percepção individual da condição de saúde acrescenta valiosas informações à prática médica e contribui para melhor interação entre o cuidador e o indivíduo que está sendo assistido. O paciente tem, assim, a oportunidade de compreender melhor o processo saúde-doença e de assumir papel mais ativo. Dessa maneira, o indivíduo se sente motivado a participar de decisões que são de seu próprio interesse. O paciente pode indicar suas preferências, influenciar e auxiliar na escolha da conduta médica e de determinado tratamento (YOUNOSSI et al., 1999; AMODIO et al., 2012).

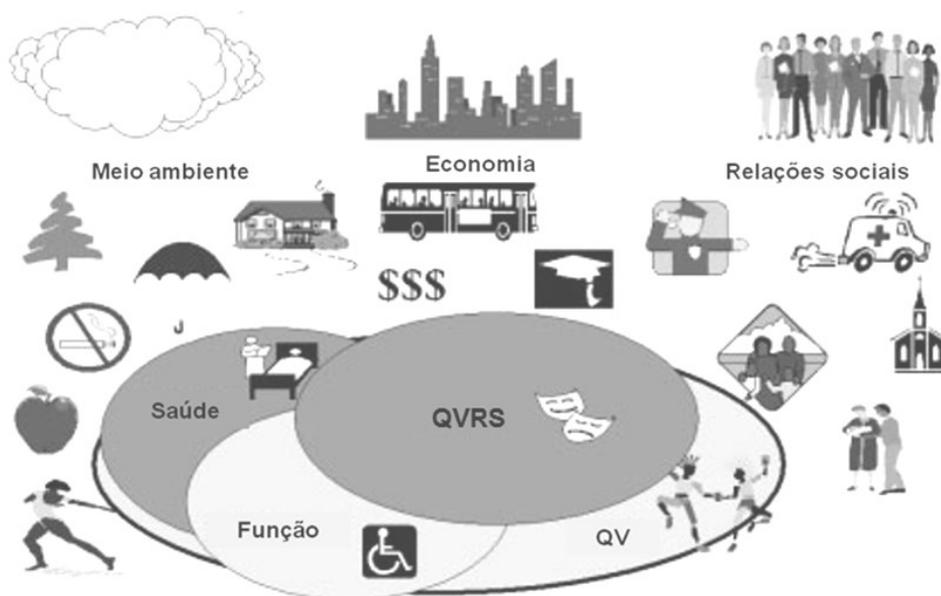


Figura 3. Fatores que interferem com a qualidade de vida relacionada à saúde. A QVRS inclui a percepção do indivíduo de sua saúde física e mental e das possíveis interações: aspecto funcional, suporte social e condição sócio-econômica. Adaptado de: *Centers for Disease Control and Prevention* (2000).

Outra questão relevante é o suporte social ou a assistência, que influencia sobremaneira a qualidade de vida. É sabido que o processo psicológico exerce influência direta nos mecanismos biológicos, como no sistema imunológico, cardiovascular e endócrino (STRAUSS; TEIXEIRA, 2006). Assim, a informação fornecida ao paciente e aos seus familiares, bem como o suporte psicológico e social induzem mudanças de comportamento, as quais estão refletidas no processo psicológico. Há vários estudos que demonstraram associação entre suporte social e melhora da resposta imunológica (UCHINO et al., 1996; MIYAZAKI et al., 2005; VON AH; KANG; CARPENTER, 2007; REBLIN; UCHINO, 2008; HUGHES et al., 2014). Resposta celular mais intensa das células *natural killer* foi observada em pacientes que receberam melhor suporte social (UCHINO et al., 1996; MIYAZAKI et al., 2005; VON AH; KANG; CARPENTER, 2007). Esse aspecto foi interpretado como acesso mais fácil ao sistema de saúde, visitas domiciliares por profissionais e suporte familiar.

1.3.1 Instrumentos de Avaliação da Qualidade de vida

O conceito de qualidade de vida é complexo e envolve a avaliação de fatores subjetivos e análises qualitativas. Dessa maneira, vários instrumentos têm sido desenvolvidos com o objetivo de obter uma medida quantitativa da qualidade de vida de pacientes. Esses instrumentos podem ser classificados em genéricos e específicos. A escolha do instrumento adequado para avaliar a qualidade de vida deve considerar o propósito do estudo em questão e a população que será estudada.

1.3.2 Instrumentos genéricos para avaliar a qualidade de vida relacionada à saúde

Instrumentos genéricos são amplamente usados, podem ser empregados universalmente e permitem comparações de diferentes doenças ou populações.

Dentre os instrumentos de medida da qualidade de vida estão os que definem saúde levando em consideração a capacidade de realização individual

(capacidade funcional), a sensação de bem-estar e a avaliação individual quanto ao próprio estado de saúde e quanto às perspectivas de futuro (avaliações pessoais). Entretanto, essa mensuração é complexa e várias ações têm sido adotadas no sentido de padronizar métodos mais adequados para quantificação da qualidade de vida (GILL; FEINSTEIN, 1994; MORRIS et al., 1998; GARRAT et al., 2002).

Dentre os instrumentos genéricos de avaliação da qualidade de vida validados, destaca-se o “*The Medical Outcome Survey, Short Form 36*” (SF-36) questionário de qualidade de vida composto por 36 questões (WARE; SHERBOURNE, 1992). Nesse instrumento, as perguntas são dirigidas ao paciente pelo entrevistador e resultam em notas numéricas que posteriormente são transformadas em escores. O uso de questionário genérico é de fundamental importância, pois permite a comparação de diferentes doenças entre si, assim como possibilita documentar as diferenças entre indivíduos doentes e sadios (MCHORNEY; WARE; RACZEK, 1993).

O conteúdo do instrumento genérico compreende as seguintes dimensões ou componentes:

- Função física: relacionada à mobilidade e aos cuidados próprios
- Função emocional: depressão e ansiedade;
- Função social: intimidade, contato social;
- Desempenho de papéis; atividade profissional, trabalho doméstico;
- Dor;
- Outros sintomas.

O instrumento genérico, entretanto, tem várias limitações. Dentre elas, destaca-se a ausência da avaliação de aspectos específicos da doença a ser estudada.

1.3.2.1 Questionário *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (SF-36)

O questionário genérico SF-36 desenvolvido por Ware e Sherbourne (1992), que inclui 36 itens, categorizados em oito domínios ou dimensões: **Capacidade funcional; Aspectos físicos; Aspectos emocionais; Aspectos sociais; Saúde mental; Dor; Vitalidade; Estado geral de saúde**. Cada domínio apresenta um escore final de 0 a 100, no qual zero e 100 correspondem à pior e à melhor qualidade de vida, respectivamente. Ainda os domínios do questionário podem ser agrupados em sumários: **Sumário do Componente Físico (PCS)** e **Sumário do Componente Mental (MCS)**, para uma melhor compreensão da qualidade de vida mensurada por esse instrumento (TAFT; KARLSSON; SULLIVAN, 2001). O SF-36 foi validado no Brasil (CICONELLI et al., 1999) e posteriormente aplicado na população geral (LAGUARDIA et al., 2011; LAGUARDIA et al., 2013).

1.3.3 Instrumentos específicos para avaliar qualidade de vida relacionada à saúde

A mensuração da qualidade de vida deve-se basear em aspectos específicos. Esses instrumentos têm maior capacidade de detectar de estados de melhora ou piora relativos aos aspectos que estão sendo observados e são úteis para avaliação de métodos terapêuticos em ensaios clínicos. Existem alguns questionários específicos para a avaliação da doença hepática: *Chronic Liver Disease Questionnaire* (CLDQ), LDQOL e *Hepatitis Quality of Life Questionnaire* (HQLQ), *Liver Disease Symptom Index 2.0 (LDSI 2.0)* (YOUNOSSI et al., 1999; GRALNEK et al., 2000; UNAL et al., 2001; GUTTELING et al., 2007).

O LDQOL avalia a interferência dos sintomas específicos das doenças crônicas do fígado. Esses sintomas têm impacto negativo especialmente em domínios como concentração, memória, sono, qualidade da interação social, função e problema sexuais (GRALNEK et al., 2000).

Ambos, SF-36 e LDQOL, foram validados no Brasil (CANTARELLI et al., 1999; CICONELLI et al., 1999; DIAS TEIXEIRA et al., 2005). O SF-36 foi traduzido e validado para avaliar a qualidade de vida em uma população de 50 pacientes com artrite reumatóide e mostrou-se adequado às condições sócio-econômicas e culturais da população brasileira (CANTARELLI et al., 1999). Vale salientar SF-36 tem sido considerado o método de escolha para avaliação da qualidade de vida (CLOUET et al., 2001; PIMENTA et al., 2008; YILMAZ et al., 2008).

No que se refere ao LDQOL, sua validação no Brasil foi feita em 2005, por um estudo que avaliou a qualidade de vida de pacientes com doenças hepáticas [n=103; 40 com hepatite C crônica, sem cirrose e 63 com cirrose de etiologias diversas (álcool, viral, esteatohepatite não-alcoólica e criptogênica)]. A consistência interna nas dimensões específicas foi adequada [CACs (*Cronbach's Alpha Coefficients*) 0,66-0,94], assim como a confiabilidade em todas as dimensões ICCs (*Intraclass Correlation Coefficient*) $p < 0,05$] (DIAS TEIXEIRA et al., 2005).

1.3.3.1 Questionário *Liver Disease Quality of Live* (LDQOL)

O LDQOL é classificado como instrumento híbrido, isto é, foi construído pela inclusão de questões específicas relacionadas à hepatopatia crônica ao SF-36.

O suplemento com itens específicos do LDQOL relativos à doença hepática crônica é composto por 12 domínios:

1. Sintomas relacionados à doença hepática (17 itens);
2. Efeito da doença hepática nas atividades diárias (10 itens);
3. Concentração (7 itens);
4. Memória (6 itens);
5. Qualidade da interação social (5 itens);
6. Preocupação com a doença hepática (4 itens);
7. Sono (5 itens);
8. Isolamento (5 itens);
9. Esperança (4 itens);

10. Estigma da doença hepática (6 itens);
11. Função sexual (3 itens);
12. Problema sexual (3 itens).

1.4 Qualidade de vida nas doenças hepáticas crônicas

Diversos aspectos justificam os estudos que avaliam a interferência das doenças crônicas na qualidade de vida. Dentre eles destacam-se o impacto da doença sobre as atividades diárias, a identificação de problemas peculiares a cada doença e a avaliação do tratamento (CASELLAS et al., 2002; CURREY et al., 2003).

No contexto das hepatopatias crônicas, um dos primeiros estudos sobre qualidade de vida foi conduzido em 1979 e avaliou o efeito do transplante hepático na QVRS de pacientes com cirrose (STARZL et al., 1979). Nessa investigação, os autores demonstraram que a qualidade de vida de hepatopatas após o transplante variava de “ruim a melhorada”. Na década de 90, outros estudos sobre o assunto, em indivíduos com doença crônica do fígado, começaram a ser publicados. Inicialmente, empregavam-se questionários genéricos para avaliar o impacto da hepatopatia na QVRS (DAVIS et al., 1994).

Em 1998, Foster et al., avaliaram a QVRS de pacientes com infecção crônica pelo VHC ou pelo vírus da hepatite B (VHB) e observaram que os domínios “aspectos social”, “vitalidade” e “capacidade funcional” estavam significativamente mais comprometidos nos indivíduos com hepatite C. Em estudos subsequentes, foi avaliado o impacto de diferentes estágios de doença hepática na QVRS. Younossi et al., (2001), observaram correlação negativa entre o estágio da cirrose hepática e qualidade de vida. Semelhantemente, Marchesini et al., 2001 verificaram a relevância do estágio da hepatopatia na queda da QVRS, especialmente na presença de sintomas extra-hepáticos como câimbras e prurido. Além disso, outros estudos demonstraram que manifestações clínicas como artralgia, dor abdominal, fadiga, humor deprimido e ansiedade também se correlacionavam à pior qualidade de vida (VAN DER

PLAS et al., 2007; GUTTELING et al., 2007; TEUBER et al.; 2008). Na maioria desses trabalhos, o estadiamento da doença hepática foi avaliado pelo escore de Child-Pugh (CHILD; TURCOTTE; 1964; PUGH et al., 1973).

Por outro lado, vários estudos elaborados com o intuito de avaliar a QVRS em hepatopatas, apontam para queda da qualidade de vida mesmo em fases iniciais da doença (DAN et al., 2007; KWAN et al., 2008; SAAB et al., 2011; SILVA et al., 2015) e esse achado é especialmente relevante em pacientes cronicamente infectados pelo VHC (HUSSAIN et al., 2001; AMODIO et al., 2012).

1.5 Qualidade de vida na hepatite C crônica

O espectro de manifestações clínicas associado à infecção pelo VHC é extremamente variado. A hepatite C crônica pode ser assintomática ou determinar sintomas sistêmicos como fadiga, hiporexia, mialgia, artralgia, irritabilidade e cefaleia (ABDO, 2008). À medida que a doença progride surgem complicações e, sinais e sintomas como icterícia, ascite, encefalopatia hepática e hemorragia digestiva alta (OMS [B], 2017).

Além da presença das manifestações clínicas sistêmicas, o paciente ao ter consciência de sua infecção pelo VHC e da potencial evolução de sua doença para formas mais avançadas como cirrose e carcinoma hepatocelular, pode modificar sobremaneira as suas interações com meio em que vive. Estudos têm demonstrado que “tomar conhecimento da hepatite C” determina isolamento social, ansiedade e sofrimento psicológico, que, em conjunto, afetam de forma negativa as interações familiares e sociais desses indivíduos (CHO; PARK, 2017). Além deste aspecto, essa infecção está associada ao estigma social, que suscita nos pacientes o sentimento de “vergonha” e “culpa”, especialmente quando o contexto da doença está inserido no abuso de álcool e drogas ilícitas aliados a comportamentos sexuais de risco (STEWART et al., 2012). Ainda, verifica-se “preocupação” por parte dos pacientes com hepatite C, particularmente pelo fato que os mesmos podem contaminar pessoas ao seu redor (STEWART et al., 2012; CHO; PARK, 2017). Em síntese, as relações

interpessoais e as interações desses pacientes com os familiares e com a sociedade podem ser ruins e podem ocasionar isolamento e sentimento de impotência no enfrentamento da hepatite C crônica por esses indivíduos (BLASIOLE et al., 2006).

Até meados da década de 1990, acreditava-se que a hepatite crônica pelo VHC era oligo ou assintomática e pouco se conhecia sobre seu impacto na qualidade de vida de pacientes infectados cronicamente por esse vírus. Em estudo aleatório e controlado para avaliação da eficácia de tratamento com interferon (IFN), Davis et al. (1994) demonstraram que pacientes com hepatite C crônica percebiam-se com saúde e qualidade de vida piores, quando comparados a controles sem a doença. Outros estudos demonstram que na infecção crônica pelo VHC, a QVRS diminui independentemente do grau de hepatopatia (HUSSAIN et al., 2001; SILVA et al., 2015). Desde então, várias hipóteses têm sido suscitadas para explicar essas alterações, dentre elas, destacam-se o impacto do diagnóstico da doença hepática infecto-contagiosa, o efeito direto do próprio vírus no sistema nervoso central, a liberação de mediadores inflamatórios e a submissão a tratamentos médicos mais complexos como o transplante hepático (FOSTER et al., 1998; HUSSAIN et al., 2001; ZAMPINO et al., 2013; SILVA et al., 2015). Dessa maneira, torna-se crucial a investigação e compreensão de fatores que possam interferir com a qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica.

1.5.1 Fatores que influenciam a qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica

O estigma, a preocupação com a hepatopatia e a possibilidade de evolução para formas avançadas da doença – cirrose e hepatocarcinoma – têm sido apontados como os principais fatores implicados na redução da QVRS de pacientes com hepatite C crônica (MINUK et al., 2005; DIAS TEIXEIRA, 2005; FERREIRA, 2010). Além deste aspecto, a própria infecção pelo VHC e outras doenças associadas à hepatite C, como crioglobulinemia, linfoma e doença renal estão associadas à pior QVRS (Figura 4). Deve ser salientado, ainda, que o VHC pode influenciar diretamente a QVRS por colonização da micróglia no

cérebro, ou, indiretamente, por modulação da liberação de citocinas envolvidas na inflamação sistêmica que, por sua vez, podem desencadear efeitos negativos no cérebro (AMODIO et al., 2012).

Além desses aspectos, diversos estudos demonstram associação entre hepatite crônica pelo VHC e uma série de variáveis, especialmente sócio-demográficas, comorbidades clínicas e psiquiátricas que, em conjunto, influenciam nos escores dos sumários e dos domínios da QVRS (SAAB et al., 2011; SILVA et al., 2015).

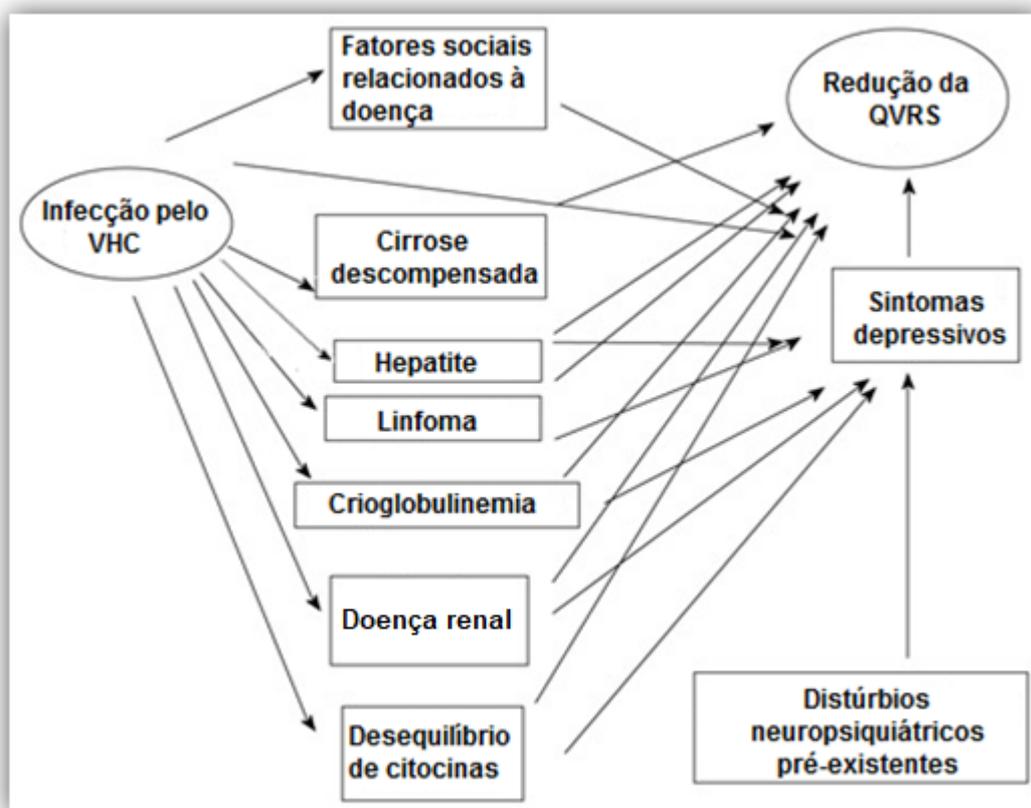


Figura. 4. Fatores associados à qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite C crônica. Adaptado de: Amodio et al. (2012).

1.5.2 Comorbidades psiquiátricas e qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica

Nas duas últimas décadas, vários estudos têm demonstrado associação significativa entre infecção crônica pelo VHC, transtornos neuropsiquiátricos e queda da qualidade de vida (FOSTER, 2009).

Em 2005, Golden, O'Dwyer e Conroy, observaram prevalência elevada de transtorno depressivo maior (28,1%) e de transtornos de ansiedade (24,0%) em 90 pacientes infectados pelo VHC que aguardavam início de tratamento com IFN.

Na Itália, Carta et al. (2007), comparando pacientes com hepatites B (n=76) ou C (n=135) crônicas, sem tratamento prévio, e seus controles (n=304 e n=540, respectivamente) pareados por idade e sexo observaram prevalência aumentada de transtorno depressivo maior dentre os pacientes com hepatite C (32,6%), quando comparados aos com hepatite B (15,1%) e aos controles (12,8%). Entretanto, os autores não observaram diferença significativa quando se comparou a prevalência de transtorno depressivo maior entre pacientes com hepatite B e seus controles. No que se refere à avaliação de transtornos de ansiedade, apenas o transtorno de pânico se mostrou mais frequente entre os pacientes com hepatites virais.

No estudo conduzido por nosso grupo, em que foram avaliados 134 pacientes com hepatite C crônica, foi verificada uma prevalência elevada de transtornos psiquiátricos (ARAÚJO, 2012). Dentre eles destacaram-se o transtorno depressivo maior (30,6%), seguido pelos transtornos de ansiedade: transtorno de ansiedade generalizada (8,2%) e transtorno de pânico (3,0%). Nesse estudo, na análise multivariada, os fatores que se correlacionaram ao transtorno depressivo maior foram: história prévia de transtorno depressivo maior [razão de prevalência (RP) = 2], transtornos de ansiedade (RP = 2,5) e *diabetes mellitus* (RP=1,9) (ARAÚJO, 2012). Interessantemente, idade superior a 60 anos mostrou-se fator de proteção (RP=0,35) nesse estudo.

Sabe-se que os transtornos psiquiátricos, em especial a depressão, têm impacto significativo na redução da qualidade de vida e bem-estar de pacientes com hepatite C crônica. Ainda, resultados da literatura demonstram que a associação entre depressão e o comprometimento da QVRS é mais relevante quando comparado ao impacto de outros fatores tais como sócio-demográficos, comorbidades clínicas e características virais (FONTANA et al., 2001; HUSSAIN et al., 2001; FOSTER, 2009).

Recentemente, nosso grupo, com o objetivo de avaliar a influência de fatores sócio-demográficos, comorbidades clínicas, comorbidades psiquiátricas e características virais na qualidade de vida de pacientes com hepatite C, avaliou a QVRS, por SF-36, em 124 pacientes infectados pelo VHC (SILVA et al., 2015). O transtorno depressivo maior, independentemente do grau de doença hepática, associou-se a menores escores do SF-36 nos oito domínios ($p < 0,01$) e nos dois sumários do respectivo questionário.

Em outro estudo, conduzido por nosso grupo, foram incluídos 125 pacientes com hepatite C crônica, submetidos à avaliação da QVRS por meio do questionário híbrido LDQOL (CUNHA, 2012). O transtorno depressivo maior associou-se a menores escores do LDQOL em 10 domínios exceto “função sexual” e “problema sexual”, independentemente do grau de doença hepática. Transtornos de ansiedade foram associados com redução em três domínios do LDQOL: “preocupação com a doença hepática”, “estigma da doença hepática” e “problema sexual”. Cirrose e *diabetes mellitus* foram associados a menores escores do LDQOL em dois domínios: “função sexual” e “problema sexual”, respectivamente. Níveis maiores de escolaridade associaram-se a menores escores em três dimensões do LDQOL: “preocupação com a doença”, “esperança” e “estigma da doença hepática”. Foi observada, ainda, correlação negativa entre o grau do transtorno depressivo maior e de transtornos de ansiedade e QVRS (CUNHA, 2012).

Em síntese, a infecção crônica pelo vírus C tem efeito significativo na qualidade de vida relacionada à saúde. Dentre os fatores estudados, destacam-se os transtornos psiquiátricos, os aspectos psicológicos e as comorbidades clínicas

(BIANCHI et al. 2005; LEE et al., 2013), isto é, fatores intrínsecos do hospedeiro (HELBLING et al., 2008). Além disso, a resposta virológica sustentada melhora os escores de QVRS em pacientes que recebem tratamento específico para o VHC (DUSHEIKO, 2017). No entanto, em pacientes com hepatite C, a influência da carga viral assim como o impacto dos aspectos relacionados ao hospedeiro na QVRS não foram ainda completamente esclarecidos. Em particular, o impacto dos polimorfismos de genes que codificam as citocinas anti- e pró-inflamatórias e dos tipos/níveis séricos desses mediadores inflamatórios na QVRS não deve ser desconsiderado.

Há uma série de evidências que apontam para a influência de fatores genéticos e inflamatórios em escores de qualidade de vida em pacientes acometidos por doenças crônicas (SPRANGERS et al., 2010; HAMPTON, 2004). Vários estudos têm demonstrado associação entre domínios da QVRS e potenciais marcadores moleculares como mediadores inflamatórios e genes (SPRANGERS et al., 2014). Dentre eles, os polimorfismos de genes que codificam citocinas pró- e anti-inflamatórias, bem como perfis específicos de citocinas, devem ser destacados (RAUSCH et al., 2010; SCHOORMANS et al., 2012; ALEXANDER et al., 2014; ALEXANDER et al., 2016).

1.6 Polimorfismos do gene que codifica a interleucina-10 e hepatite C crônica

Vários fatores têm sido investigados com o objetivo de identificar características intrínsecas do hospedeiro que possam torná-lo mais predisposto a desfechos menos favoráveis no contexto da infecção crônica pelo VHC (FABRÍCIO-SILVA et al., 2015). As citocinas representam uma grande família de moléculas que desempenham papel importante na iniciação e na regulação da resposta imunológica. Diversos estudos têm demonstrado que essas proteínas interferem no curso evolutivo da hepatite C crônica (THURSZ; YEE; KHAKOO, 2011; SOFIAN et al., 2012; FABRÍCIO-SILVA et al., 2015). Dentre as citocinas estudadas, destacam-se a interleucina-6 (IL-6) e a IL-10 que, em pacientes infectados pelo VHC, têm sido associadas à resposta da terapia antiviral, à

progressão da fibrogênese hepática, à susceptibilidade da infecção pelo vírus e ao desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (FABRÍCIO-SILVA et al., 2015). Em relação à IL-10, em estudos prévios, observa-se que o desequilíbrio da produção/liberação de citocinas anti- e pró-inflamatórias pode acelerar o processo de fibrose hepática e contribuir para o aparecimento de formas graves da hepatopatia associada ao VHC (NELSON et al., 2000; KNAPP et al., 2003; SOFIAN et al., 2012; FABRÍCIO-SILVA et al., 2015).

A interleucina-10 é uma interleucina que possui efeitos pleiotrópicos na imunorregulação e inflamação e desempenha um papel importante na infecção viral. Essa interleucina possui perfil anti-inflamatório do tipo Th2 e é produzida principalmente por monócitos e, de forma menos pronunciada, por linfócitos. A IL-10 exerce sua ação depois de ligar-se a receptores transmembrana específicos (IL-10R1, IL-10R2) (KNAPP et al., 2003; SWIĄTEK, 2012). Dentre as ações dessa molécula destacam-se a inibição de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IFN- γ , a redução da expressão do complexo de histocompatibilidade maior de classe II, de moléculas co-estimuladoras de macrófagos e da ativação de linfócitos T auxiliares CD4⁺. Ainda, a IL-10 contribui para sobrevivência, proliferação e produção de anticorpos oriundos das células B e está envolvida na inibição da atividade do NF- κ B e na regulação da via de sinalização JAK-STAT (KNAPP et al., 2003; IYER; CHENG, 2012; SWIĄTEK, 2012).

No contexto das doenças infecto-parasitárias, a IL-10 desempenha papel regulador da resposta inflamatória e controla o desenvolvimento de lesões imunomediadas (SWIĄTEK, 2012). Contudo, níveis elevados dessa citocina associam-se às infecções persistentes causadas por alguns vírus e bactérias (SWIĄTEK, 2012; FABRÍCIO-SILVA et al., 2015).

O gene que codifica a IL-10 contém cinco éxons e abrange aproximadamente 4,9 quilobases (kb) no cromossomo 1q31-q32. Nesse gene, foram identificados sítios polimórficos que influenciam sua expressão (TURNER et al., 1997; SWIĄTEK, 2012; SEPAHI et al., 2014). Cerca de 50,0 a 70,0% da variação dos

níveis constitutivos de IL-10 se devem a fatores genéticos e a presença de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) ao longo de seu gene tem determinado alterações nos níveis séricos dessa citocina (IYER; CHENG, 2012; SWIAŹTEK, 2012). Na região promotora do gene que codifica a IL-10, SNPs nas posições -1082A/G (rs1800896), -819C/T (rs1800871) e -592C/A (rs1800872) associam-se à alteração das taxas de transcrição desse gene (Tabela 2). Os haplótipos GCC, ACC e ATA determinam a produção de níveis elevados, intermediários e baixos de IL-10, respectivamente (AFZAL et al., 2011; SEPAHI et al., 2014). A ocorrência do haplótipo GTA é extremamente rara, mas quando presente esse haplótipo associa-se à produção elevada de IL-10 (AFZAL et al., 2011; SWIAŹTEK, 2012; SEPAHI et al., 2014).

Tabela 1. Níveis plasmáticos de IL-10 de acordo com haplótipos formados pelos SNPs nas posições *IL10-1082*, *IL10-819* e *IL10-592*.

-1082	-819/-592	HAPLÓTIPOS	PRODUÇÃO DE IL-10
A	C/C	ACC	Intermediária
	T/A	ATA	Baixa
G	C/C	GCC	Alta
	T/A	GTA*	Alta

*Extramente raro

1.7 Polimorfismo do gene que codifica a interleucina-6 e hepatite C crônica

A IL-6 é considerada uma citocina pleiotrópica e participa na ativação e na regulação da resposta inflamatória (ZHAO et al., 2013; HUNTER; JONES, 2015). Na via de sinalização clássica, a IL-6 se liga ao receptor de membrana específico denominado mL-6R (80 kDa) e forma o complexo IL-6/mIL-6R. Esse complexo associa-se à glicoproteína transmembrana gp130 e ocasiona a dimerização dessa proteína e ativação da tirosina quinase Janus quinase 1 (JAK1). Subsequentemente, ocorre a autofosforilação da JAK1 e ativação de várias vias de sinalização intracelular como do transdutor de sinal e ativador da transcrição 1 (STAT1), STAT3, das proteíno-quinases ativadas por mitógenos (MAPK) e das fosfatidilinositol 3-quinases (PI3K) (SCHMIDT-ARRAS; ROSE-JOHN, 2016). Ainda, o mL-6R pode ser clivado da superfície celular por uma metaloprotease (TACE) tornando-se uma forma solúvel do receptor (sIL-6R). O sIL-6R mantém a capacidade de se ligar à IL-6 e o complexo de IL-6/sIL-6R é capaz de se associar à gp130 e iniciar a sinalização intracelular em um processo denominado trans-sinalização.

A IL-6 é sintetizada pelas células do sistema imunológico inato (como macrófagos, células dendríticas e mastócitos), células B e, de forma menos pronunciada, por algumas células T-auxiliares CD4+ efectoras. Ainda, a IL-6 é secretada por uma variedade de células não leucocitárias tais como células endoteliais, fibroblastos, astrócitos, células epiteliais e muitas células carcinogênicas (HUNTER; JONES, 2015; SCHMIDT-ARRAS; ROSE-JOHN, 2016).

A ativação da IL-6 torna-se persistente em doenças crônicas e, nesse contexto, essa citocina assume “atividade pró-inflamatória perene” (GABAY, 2006). No microambiente pró-inflamatório criado pela ativação persistente da IL-6, há secreção contínua da proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1), acúmulo de células mononucleares, angiogênese, proliferação vascular e redução da apoptose de células T (Figura 5) (GABAY, 2006; HUNTER; JONES, 2015; SCHMIDT-ARRAS; ROSE-JOHN, 2016).

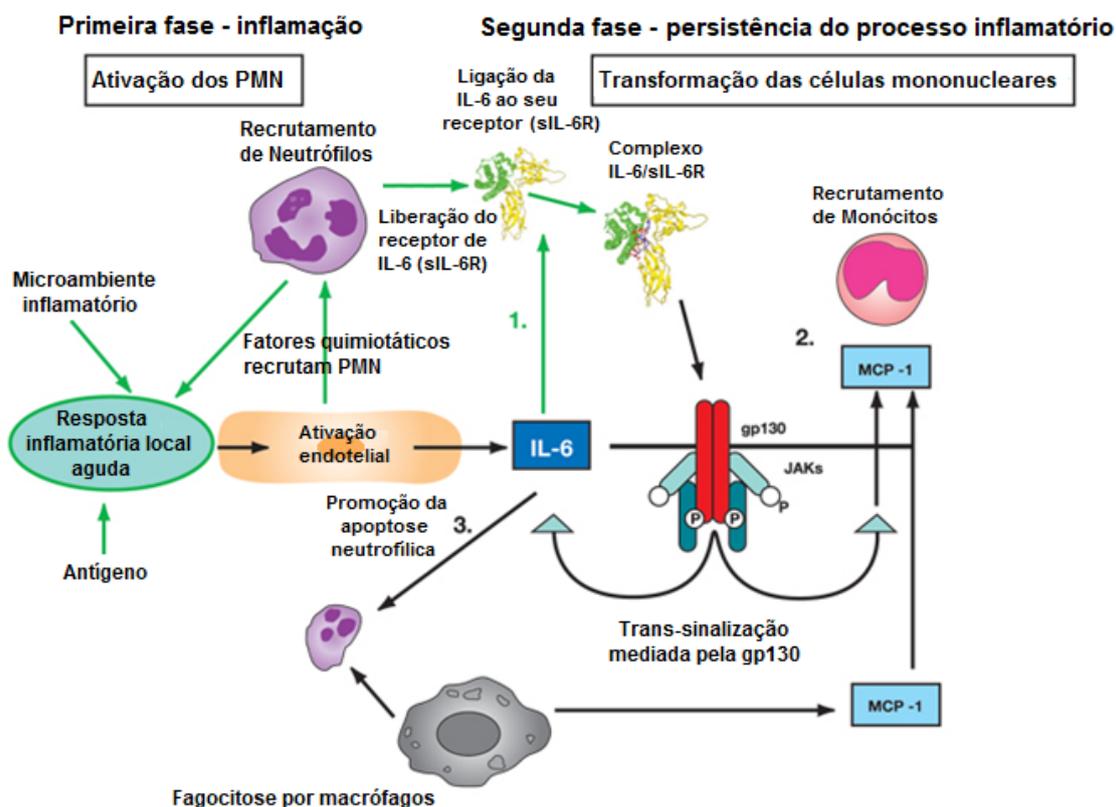


Figura 5. Alterações observadas no microambiente inflamatório criado pela atividade pró-inflamatória perene da IL-6. Fase 1: IL-6 se liga ao sIL-6R. Fase 2: trans-sinalização através de gp130 leva ao recrutamento de monócitos. Estágio 3: efeitos prolongados da IL-6 levam a apoptose neutrofílica, fagocitose e acúmulo de células mononucleares no microambiente da lesão. JAK, Janus quinase; MCP-1, proteína quimiotática de monócitos-1; PMN, neutrófilos polimorfonucleares; sIL-6R, receptor da IL-6 solúvel. Adaptado de: Gabay (2006).

Níveis circulantes elevados de IL-6 ocorrem em diversas condições clínicas como doenças inflamatórias crônicas e neoplasias (GIANNITRAPANI et al., 2013). No contexto da hepatite C crônica, a produção de IL-6 associa-se às complicações da doença: cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (GIANNITRAPANI et al., 2013). Dentre os fatores implicados na produção da IL-6, destacam-se as características genéticas do hospedeiro, como por exemplo, a presença de SNPs ao longo do gene que codifica esta interleucina.

Dessa maneira, a variabilidade genética ocasionará menor ou maior produção de IL-6 e determinará menor ou maior predisposição para o desenvolvimento da fibrose hepática (FISHMAN et al., 1998; OLOMOLAIYE; WOOD; BIDWELL, 1998; WOO; HUMPHRIES, 2013; GIANNITRAPANI et al., 2013).

O gene que codifica IL-6 contém 6 éxons, está localizado no cromossomo 7p15-p21 e possui aproximadamente 6,11 kb de tamanho. Em estudos prévios, foi observado que o SNP na região promotora do gene da IL-6, na posição -174G/C (rs1800795) interfere na expressão desse gene e, conseqüentemente, nos níveis circulantes dessa citocina (FISHMAN et al., 1998; ; OLOMOLAIYE; WOOD; BIDWELL, 1998; WOO; HUMPHRIES, 2013; GIANNITRAPANI et al., 2013). Este polimorfismo determina dois fenótipos distintos, ou seja, os genótipos GG e GC são responsáveis pela expressão de níveis plasmáticos mais elevados de IL-6, enquanto o genótipo CC é responsável pela expressão de níveis plasmáticos menores dessa citocina (FISHMAN et al., 1998; WOO; HUMPHRIES, 2013; GIANNITRAPANI et al., 2013).

A variação genética interfere no curso evolutivo da infecção pelo VHC e pode favorecer a eliminação viral na fase aguda e/ou modular a inflamação em formas crônicas da hepatite C (CUSSIGH et al., 2011).

1.8 Polimorfismos da IL-10 e da interleucina IL-6 e qualidade de vida

O papel desempenhado pelas citocinas no microambiente cerebral e seu impacto sobre o comportamento dos seres humanos têm sido foco de interesse em diversas investigações científicas (FELGER; LOTRICH, 2013). As citocinas são essenciais para o desenvolvimento do cérebro, promovem a homeostase da função cerebral e participam da neurogênese e da remodelação sináptica (YIRMIYA; GOSHEN, 2011). As citocinas são secretadas intrinsecamente no sistema nervoso central e/ou por transposição da barreira hemato-encefálica ou, ainda, por ligação às proteínas de superfície das membranas de células endoteliais, as citocinas produzidas/liberadas periféricamente podem alcançar o cérebro (LOFTIS; HUCKANS; MORASCO, 2010; FELGER; LOTRICH, 2013).

A plasticidade neuronal é fundamental para a regulação do humor, da cognição e do comportamento ao longo da vida. Nesse contexto, as funções desempenhadas pelas citocinas devem ser destacadas, pois promovem a modulação da resposta imunológica em fases iniciais do desenvolvimento cerebral, assim como participam ativamente da plasticidade neuronal na fase adulta. As citocinas têm a capacidade de influenciar os sistemas envolvidos nos circuitos neuronais, a produção/liberação de neurotransmissores, que em conjunto, determinam alterações comportamentais (MILLER; MALETIC; RAISON, 2009; DANTZER et al., 2011, HAROON; RAISON; MILLER, 2012). Vários estudos têm demonstrado que a exposição prolongada às citocinas pró-inflamatórias pode interferir de forma negativa no processo de plasticidade neuronal (Figura 6) e corroborar para o surgimento de distúrbios cognitivos e de humor (MCAFOOSE; BAUNC, 2009).

A administração de citocinas ou a ativação da resposta imunológica inata associam-se a um padrão comportamental caracterizado pela presença de anedonia, anorexia, febre, alterações do sono e diminuição da interação social (DUNN; SWIERGIEL, 1998; DUNN; SWIERGIEL; DE BEAUREPAIRE, 2005; DANTZER; KELLEY, 2007). Essas respostas comportamentais potencialmente adaptativas às citocinas podem beneficiar um organismo ao promover a conservação de energia e direcionar mediadores inflamatórios para o controle das infecções ou para o reparo das lesões (LOTRICH, 2012). Entretanto, a exposição crônica a níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias provoca vários efeitos adversos indesejáveis além de interferir com a produção e liberação de neurotransmissores. O acúmulo progressivo dessas substâncias no microambiente cerebral pode, em longo prazo, causar disfunções neuropsiquiátricas e cognitivas. As anormalidades advindas do desequilíbrio de citocinas anti- e pró-inflamatórias refletirão de forma marcante na qualidade de vida desses indivíduos (LOFTIS; HUCKANS; MORASCO, 2010; ALEXANDER et al., 2014).

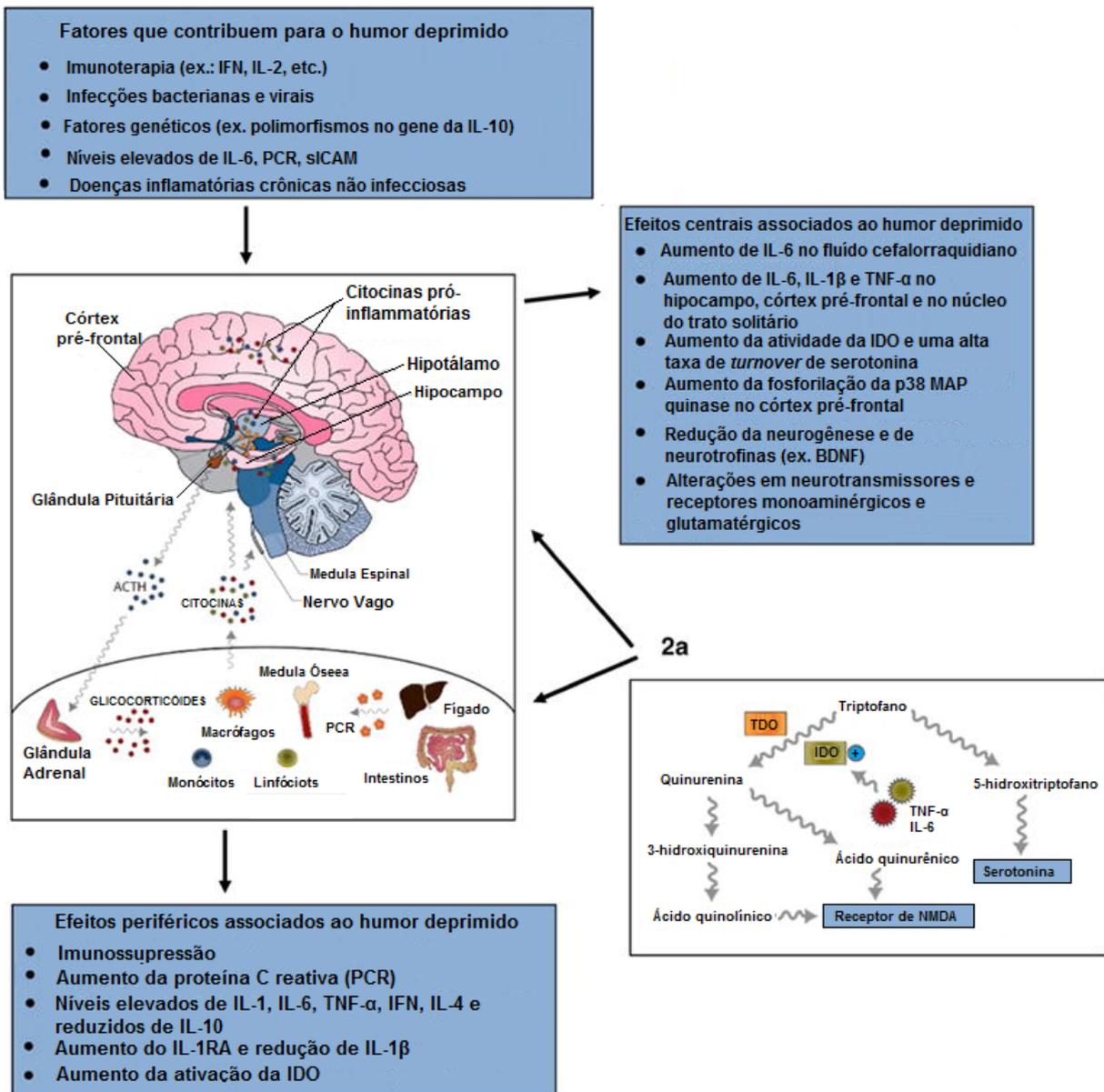


Figura 6. Interação entre o sistemas nervoso central e o sistema imunológico: Mecanismo proposto para o papel das citocinas na gênese de sintomas depressivos. **2a.** A via da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e seu papel na mediação dos sintomas depressivos induzidos por citocinas. Citocinas, como a IL-6, podem induzir a IDO ou 2,3-dioxigenase de triptofano (TDO, enzima análoga localizada no fígado), que catabolizam o triptofano. A ativação da IDO diminui a quantidade de triptofano para conversão em serotonina e aumenta a possibilidade de estresse oxidativo. Adaptado de Loftis, Huckans e Morasco, 2010.

Com base no que foi descrito anteriormente, em várias investigações foi identificada a associação entre o tipo e a concentração sérica de citocinas e as condições clínicas, que interferem de forma significativa na qualidade de vida dos indivíduos avaliados (MESQUITA et al., 2008; DHABHAR et al., 2009; ROQUE et al., 2009; LOFTIS; HUCKANS; MORASCO, 2010; FELGER; LOTRICH, 2013; ALEXANDER et al., 2014; SPRANGERS et al., 2014). Ainda, os estudos sugerem que as variações genéticas, como por exemplo, a presença de SNPs nos genes que codificam as citocinas influenciam a ocorrência e a gravidade de sintomas associados à QVRS como dor, fadiga, distúrbios do sono e humor depressivo (SPRANGERS et al., 2014; AOUIZERAT et al., 2009; RAUSCH et al., 2010). Nesse contexto, os SNPs dos genes que codificam as citocinas IL-6 e IL-10: *IL6-174G/C*, *IL10-1082A/G*, *IL10-819C/T* e *IL10-592C/A*, ao promoverem um desequilíbrio da produção/liberação de citocinas anti- e pró-inflamatórias podem influenciar a QVRS. Essa influência pode ser detectada de forma direta, isto é, por meio da interferência em escores gerais ou em escores específicos de domínios que são componentes de questionários/ferramentas que avaliam a QVRS. Por outro lado, sintomas ou condições clínicas associam-se de forma negativa aos escores da QVRS (RAUSCH et al., 2010; SPRANGERS et al., 2014). Dentre eles destacam-se fadiga, dor e humor deprimido (RAUSCH et al., 2010; SPRANGERS et al., 2014). Dessa forma, a presença de diferentes genótipos polimórficos nos genes que codificam a IL-6 e a IL-10 poderiam influenciar a variabilidade interindividual nos escores de qualidade de vida e ocasionar pior ou melhor perspectiva do indivíduo em relação ao seu estado de saúde (ALEXANDER et al., 2014; SPRANGERS et al., 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo principal deste estudo é avaliar se polimorfismos de nucleotídeo único na região promotora dos genes que codificam as interleucinas IL-6 e IL-10 se associam à qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hepatite C crônica.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a frequência dos polimorfismos dos genes *IL6-174G/C* e *IL10-1082A/G*, *IL10-819C/T* e *IL10-592C/A*, em pacientes com hepatite C crônica e controles.
- Avaliar a influência de fatores demográficos, comorbidades clínicas, comorbidades psiquiátricas, características virais e fatores genéticos na qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica;
- Avaliar a associação entre os polimorfismos *IL6-174G/C* e *IL10-1082A/G*, *IL10-819C/T* e *IL10-592C/A* com escores dos sumários e domínios dos instrumentos que mensuram a QVRS em pacientes com hepatite C.

3 PARTICIPANTES E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (AHEV/IAG/HC/UFMG) e na Clínica Romeu Ibrahim de Carvalho do Hospital Felício Rocho depois de aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais [COEP-UFMG, (ETIC 0631.0.203.000-09) ANEXO A] e autorizado por ambos hospitais. Todos os indivíduos incluídos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.1 Critérios de inclusão e exclusão

3.1.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de hepatite C crônica;
- Paciente com idade igual ou superior a 18 anos;
- Concordância em participar da pesquisa, após informação de seus objetivos e métodos;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.1.2 Critérios de exclusão

- Uso atual ou prévio de interferon nos últimos doze meses;
- Uso atual de antidepressivos nos últimos doze meses;
- Coinfecção com HIV;
- Coinfecção por VHB;
- Doença crônica avançada (renal, cardíaca, pulmonar e neoplasias);
- Cirrose hepática descompensada: presença de ascite, icterícia, hemorragia digestiva ou encefalopatia hepática;
- Outras hepatopatias não relacionadas ao VHC.

3.2 Participantes e procedimentos

Trata-se de estudo clínico transversal realizado no período de fevereiro de 2013 a dezembro de 2016. Cento e cinquenta e três pacientes com diagnóstico confirmado de hepatite C crônica foram convidados à participar do estudo. Doze pacientes se recusaram a participar do estudo e nove pacientes não preencheram todos os questionários sendo, então, excluídos da investigação. Cento e trinta e dois pacientes [72 (54,5%) do sexo feminino; média de idade $52,6 \pm 11,4$ anos] aceitaram participar do estudo e foram prospectivamente incluídos após assinarem o TCLE (ANEXO B).

O grupo controle foi composto por doadores de sangue recrutados do banco de sangue, Clínica Romeu Ibrahim de Carvalho, Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte. Cento e dezoito indivíduos saudáveis foram convidados à participar do estudo e 20 se recusaram. Noventa e oito doadores de sangue [47 (48,0% do sexo feminino, média de idade de $36,0 \pm 10,4$ anos] foram incluídos prospectivamente, após esclarecimento e assinatura do TCLE (ANEXO C). Todos os doadores de sangue incluídos no estudo não eram infectados com VHC, VHB e/ou HIV.

Ao serem incluídos no estudo, todos os indivíduos responderam a um questionário contendo informações sobre dados pessoais, sócio-demográficos e clínicos (ANEXO D). Os pacientes, foram também submetidos ao exame clínico e aos exames complementares bioquímicos, sorológicos, histológicos e radiológicos por técnicas rotineiras para o diagnóstico e estadiamento da hepatopatia pelo VHC.

Para a avaliação da qualidade de vida, todos os pacientes e doadores de sangue responderam à versão brasileira *Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey* (ANEXO E), questionário geral. Como o *Liver Disease Quality of Life* (ANEXO F) é um questionário específico para pacientes com doenças hepáticas, foi usado somente para avaliar os pacientes com hepatite C.

Ambos grupos, pacientes com hepatite C e controles, foram submetidos à avaliação psiquiátrica, feita por um especialista, com ênfase na história psiquiátrica e no estado mental. Posteriormente, foi aplicada a versão brasileira do *Mini International Neuropsychiatric Interview* v.5.0.0. [M.I.N.I. *Plus* (ANEXO G)] (AMORIM, 2000). Esse instrumento compreende o EIXO I do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - 4ª edição (DSM IV) e a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (SHEEHAN et. al.,1998).

O diagnóstico de hepatite C crônica foi feito por sorologia, ensaio imunoenzimático comercial de terceira geração (AxSYM VHC 3.0, ABBOTT, Wiesbaden, Alemanha) e confirmado por detecção do RNA do VHC no sangue (RNA viral qualitativo para VHC) por transcrição reversa por reação de cadeia da polimerase (RT-PCR) (Cobas amplicor VHC 2.0; Roche diagnostics, Branchburg, Nova Jersey, EUA).

O diagnóstico do transtorno depressivo maior foi feito de acordo com o CID-10 e o DSM-IV (*American Psychiatric Association*, 1994).

O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica foi feito de acordo com o Consenso do Sociedade Europeia de Hipertensao e da Sociedade Europeia de Cardiologia de 2014 (MANCIA et al., 2014).

O diagnóstico de *diabetes mellitus* foi feito de acordo os critérios diagnósticos recomendados pela Sociedade Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, 2014).

O diagnóstico de cirrose hepática foi feito com base em parâmetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histológicos (BEDOSSA; POYNARD, 1996; TSOCHATZIS; BOSCH; BURROUGHS, 2014). A gravidade da disfunção hepática foi avaliada de acordo com a pontuação Child-Pugh-Turcotte. (CHILD; TURCOTTE, 1964). Cirrose compensada foi definida como ausência de hemorragia digestiva ocasionada por ruptura de varizes esofagianas, ascite e edema, icterícia ou encefalopatia sintomática em exame físico, e cirrose descompensada como a presença de qualquer uma dessas complicações

(D'AMICO et al., 2014). O escore de Child-Turcotte, baseia-se em critérios clínicos e laboratoriais e estratifica os pacientes com cirrose hepática em três grupos distintos (A, B ou C) em ordem crescente de gravidade. Deve ser ressaltado que esse escore aponta o prognóstico da cirrose, especialmente em relação à mortalidade desses pacientes.

Os exames complementares (bioquímicos, sorológicos, histológicos, métodos de imagem e de biologia molecular) foram solicitados conforme os protocolos de assistência instituídos no AHEV/IAG/HC/UFMG, de acordo com as portarias de tratamento das hepatites virais do Ministério da Saúde para hepatite C (BRASIL, 2011). A biópsia hepática somente foi realizada se houvesse indicação clínica. As informações relativas à atividade e estadiamento da hepatopatia observadas no exame anátomo-patológico foram disponibilizadas para a pesquisa. Portanto, não foram realizados exames adicionais na rotina do serviço para o objetivo desta pesquisa. A continuidade da assistência médica foi garantida a todos os indivíduos, independentemente de seu aceite em participar do estudo. Nenhum nome ou endereço foi incluído no banco de dados, para se preservar a confidencialidade.

O cálculo do tamanho da amostra foi feito com o uso do programa Epi Info versão 7.0 (Intervalo de confiança de 95,0% e poder do teste de 80,0%), em função da prevalência da depressão em pacientes infectados cronicamente pelo VHC (24,0% a 34,0%) e na população geral (6,0% a 15,3%) (EL-SERAG et al., 2002; FONTANA et al., 2002; KRAUS et al., 2005; LANG et al., 2006; COELHO et al., 2013; FERRARI et al., 2013; KESSLER; BROMET, 2013). Essa escolha foi atribuída ao fato do transtorno depressivo ser considerado um dos fatores que influenciam de forma significativa a QVRS de pacientes com hepatite C crônica (SILVA et al., 2015). No AHEV-IAG-HC-UFMG, foi identificada prevalência de 30,6% de transtorno depressivo maior entre pacientes com hepatite C (SILVA et al., 2015). Dessa maneira, o cálculo da amostra foi de 148 indivíduos [74 casos e 74 controles (IC 95%; poder do teste de 80%; proporção de caso-controle: 1:1; porcentagem de controles expostos: 10,65%; razão de chance: 3.69; porcentagem de casos expostos: 30,6%)]. Os

pacientes foram convidados a participar da pesquisa no dia da consulta de rotina, de acordo com a ordem de atendimento no serviço.

3.3 Coleta e preparação das amostras de sangue

De cada paciente foram colhidas uma amostra de sangue periférico em tubo com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) para a pesquisa de polimorfismos nos genes que codificam citocinas. As amostras foram centrifugadas a 4000 x g durante 15 minutos a 18°C, distribuídas em alíquotas em criotubos separados (células e plasma) e mantidas a -80°C até a realização dos experimentos.

3.4 Análise dos polimorfismos de genes que codificam as citocinas

3.4.1 Extração de DNA

A extração de DNA dos leucócitos foi feita com o “QIAmp DNA mini kit” (QIAGEN GmbH, Hilden, Alemanha) de acordo com as especificações do fabricante com algumas modificações. Os criotubos contendo aproximadamente 200 µl de leucócitos foram retirados do freezer a -80°C, agitados vigorosamente em vórtex por 10 segundos e centrifugados. Foram adicionados a cada um dos tubos 20 µl de proteinase K (20 mg/ml) e a suspensão foi homogeneizada. Foram, então, acrescentados 200 µl do tampão de lise e a mistura foi homogeneizada em vórtex, centrifugada e incubada a 58°C por 30 minutos.

A seguir, 200 µl de etanol foram adicionados e a solução homogeneizada foi transferida para a coluna de sílica. Após centrifugação por 8.000 rpm por um minuto, o tubo coletor com o eluato foi substituído por um novo. O material da coluna foi lavado duas vezes (250 µl cada) com o primeiro tampão e duas com o segundo tampão de lavagem. Finalmente, o DNA foi eluído com 50 µl de tampão TE (Tris-EDTA). A concentração de DNA e a pureza foram analisadas por espectrofotometria (*NanoDrop Lite Spectrophotometer*, ThermoScientific, Wilmington - EUA). A concentração do DNA foi determinada por absorbância a 260 nm e a pureza foi avaliada pela relação das absorbâncias a 260/280 nm. O DNA das amostras foi mantido em freezer -20°C.

3.4.2 Determinação dos polimorfismos dos genes que codificam as citocinas IL-6 e IL-10 por PCR em tempo real

Foram investigados o SNP na posição -174G/C (rs1800795) da região promotora do gene que codifica a IL-6 e os SNPs nas posições -1082A/G (rs1800896), -819C/T (rs1800871) e -592C/A (rs1800872) da região promotora do gene que codifica a IL-10.

As reações de genotipagem para determinação dos SNPs foram realizadas por ensaios TaqMan predefinidos que usam sondas que se ligam no sulco menor do DNA marcadas com fluorocloromas FAM (6 carboxi-fluoresceína) ou VIC para detectar os alelos polimórficos ou selvagens, respectivamente. As reações de PCR em tempo real foram feitas do seguinte modo: em um *mix* de 18 µl contendo 0,5 µl do ensaio, 10 µl do Master Mix 2X (Applied Biosystems, ThermoScientific, Wilmington – EUA) e 7,5 µl de H₂O deionizada estéril foram adicionados dois µl do DNA genômico a 10 ng/µl. O ciclo térmico das placas ópticas foi realizado no *Real Time PCR System 7500* (Applied Biosystems). As sequências de iniciadores de oligonucleótidos sintéticos utilizados foram anteriormente descritas por Turner et al. (1997). As sondas e as condições de reação estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Sondas e condições utilizadas na PCR para genotipar os SNPs nas posições -592 (rs1800872), -819 (rs1800871) e -1082 (rs1800896) do gene que codifica a IL-10 e o SNP na posição -174 (rs1800795) do gene que codifica a IL-6.

Gene: <i>IL-10</i>	Sondas (5' - 3')	Condições de PCR
-592 [†]	CTTTCCAGAGACTGGCTTCCTACAG[T/G]ACAGGCGGGGTCACAGGATGTGTTC	60°C - 1 min; 95 °C - 10 min; 50 ciclos (95°C - 15 s, 60°C - 90 s) e 60°C - 1 min
-819 [‡]	AGTGAGCAAACCTGAGGCACAGAGAT[A/G]TTACATCACCTGTACAAGGGTACAC	60°C - 1 min; 95 °C - 10 min; 50 ciclos (95°C - 15 s, 60°C - 90 s) e 60°C - 1 min
-1082 [§]	TCCTCTTACCTATCCCTACTTCCCC[T/C]TCCCAAAGAAGCCTTAGTAGTGTTG	60°C - 1 min; 95 °C - 10 min; 50 ciclos (95°C - 15 s, 60°C - 90 s) e 60°C - 1 min
Gene: <i>IL-6</i>	Sondas (5' - 3')	Condições de PCR
-174*	ACTTTTCCCCCTAGTTGTGTCTTGC[C/G]ATGCTAAAGGACGTCACATTGCACA	60°C - 1 min; 95 °C - 10 min; 50 ciclos (95°C - 15 s, 60°C - 90 s) e 60°C - 1 min

[†] rs1800872; [‡], rs1800871; [§], rs1800896; *, rs1800795.

3.5 Análise estatística

3.5.1 Análise dos fatores associados à redução dos escores dos domínios do LDQOL

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA). A análise de caracterização dos dados foi baseada nas frequências absolutas e percentagens para as variáveis categóricas. Para avaliação das variáveis quantitativas foram utilizados cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. A comparação das percentagens foi feita pelo teste Qui-quadrado de Pearson assintótico ou exato. A comparação das medianas foi feita pelo Teste Mann Whitney, quando não houve distribuição normal. O teste de normalidade usado foi o Shapiro Wilk.

Em relação à análise dos SNPs, o equilíbrio Hardy-Weinberg de alelos em *loci* individuais foi avaliado pelo teste **qui-quadrado bicaudal** ou teste exato de Fisher. A frequência dos genótipos e dos haplótipos, assim como o desequilíbrio de ligação entre os *loci* foram calculados através do programa eh (disponível a partir de <http://www.jurgott.org/linkage/eh.htm>).

3.5.2 Qualidade de vida relacionada à saúde - Pontuação do questionário genérico

Em etapa inicial, foi feita a comparação dos escores de QVRS dos pacientes com hepatite C crônica e do grupo controle (doadores de sangue). Com o intuito de calcular os escores padronizados ou **escores Z** dos domínios da QVRS, as médias dos escores dos oito domínios do SF-36 dos pacientes com hepatite C foram comparadas com as médias dos escores de QVRS do grupo controle e da população de referência brasileira, respectivamente (LAGUARDIA et al., 2011; LAGUARDIA et al., 2013). Para essas análises, as amostras foram pareadas por sexo e idade. Primeiramente, foi calculada a diferença entre as médias dos escores dos pacientes com hepatite C e àquelas obtidas no grupo controle. Em seguida, para obter os escores padronizados, foi feita a divisão do resultado da diferença entre as médias destes dois grupos pelo desvio padrão

relativo às médias dos escores dos domínios da QVRS do grupo controle. Posteriormente, o mesmo procedimento foi feito, contudo, foi calculada a diferença entre as médias dos escores dos pacientes com hepatite C e àquelas obtidas na população de referência brasileira (LAGUARDIA et al., 2011; LAGUARDIA et al., 2013). Os valores dos escores padronizados podem ser interpretados de acordo com o tamanho do efeito de Cohen (d), em que os valores inferiores a 0,2, entre 0,5 e 0,8 e superiores a 0,8 indicam variações mínimas, intermediárias e acentuadas, respectivamente. Ainda, a média dos escores dos sumários MCS e PCS foi comparada com a média dos escores desses sumários do grupo controle e da população de referência brasileira, respectivamente, por meio do teste *t* com nível de significância de 5%.

3.5.3 Questionário genérico e avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde

Foram criados vários modelos de regressão linear para identificar fatores (variáveis independentes) associados à redução dos escores de qualidade de vida (variável dependente), pois foi verificada sobreposição de diversos cofatores. Foi criado um modelo para cada um dos oito domínios e dois sumários do SF-36 (variável dependente), respectivamente. As variáveis independentes foram as seguintes: idade, sexo, cirrose hepática, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, transtorno depressivo maior atual e características genéticas (SNPs dos genes que codificam as interleucinas IL-6, IL-10 e a combinação entre o haplótipo ATA do gene *IL10* e o genótipo GG do gene *IL6*). Variáveis com valor de $P \leq 0,10$ na análise univariada foram selecionadas para a análise multivariada. No modelo final de regressão linear multivariada, foram incluídas somente as variáveis com valor de $P \leq 0,05$. O R^2 (coeficiente de determinação) ajustado e o teste ANOVA foram usados para avaliar a adequação dos modelos.

Variáveis que tinham mais de 10,0% de dados sem informação não foram selecionadas para os modelos da análise multivariada.

3.5.4 Questionário específico e avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde

Foram criados vários modelos de regressão linear para identificar fatores (variáveis independentes) associados à redução dos escores de qualidade de vida (variável dependente), pois foi verificada sobreposição de diversos cofatores. Foi criado um modelo para cada um dos 12 domínios do LDQOL (variável dependente). As variáveis independentes foram as seguintes: idade, sexo, cirrose hepática, hipertensão arterial sistêmica, *diabetes mellitus*, transtorno depressivo maior atual e características genéticas (SNPs dos genes que codificam as interleucinas IL-6, IL-10 e a combinação entre o haplótipo ATA do gene *IL10* e o genótipo GG do gene *IL6*). Variáveis com valor de $P \leq 0,10$ na análise univariada foram selecionadas para a análise multivariada. No modelo final de regressão linear multivariada, foram incluídas somente as variáveis com valor de $P \leq 0,05$. O R^2 (coeficiente de determinação) ajustado e o teste ANOVA foram usados para avaliar a adequação dos modelos.

Variáveis que tinham mais de 10,0% de dados sem informação não foram selecionadas para os modelos da análise multivariada.

3.6 Aspectos de bioética e de assistência

O estudo faz parte do projeto de pesquisa intitulado “**Concentração sérica de marcadores periféricos e polimorfismos genéticos em portadores de hepatites virais crônicas B e C e comorbidades psiquiátricas associadas**”, que tem como objetivo, além dos aspectos de pesquisa, contribuir na assistência aos pacientes com hepatite C crônica de maneira interdisciplinar e multiprofissional. Os pacientes, independentemente da participação no projeto de pesquisa, receberam assistência. Após avaliação clínica, era elaborado um plano terapêutico individual de acordo com as necessidades de cada paciente, sendo disponibilizado apoio medicamentoso e grupos. Ainda, o trabalho contou com o apoio de equipe de nutricionistas e farmacêuticos, além dos alunos de iniciação científica, que elaboraram cartilhas e organizaram os grupos focais. O projeto foi aprovado pelo COEP (UFMG COEP ETIC 0631.0.203.000-09) e está

em conformidade com a declaração de Helsinque. Desde a elaboração do projeto em 2009, tem sido preconizada a interface entre pesquisa, extensão e assistência (Figura 7).



Figura 7. Reunião do Grupo Operativo do Projeto “Qualidade de Vida” (AHEV/IAG/HC/UFGM).

4 ARTIGO

Quality of Life Research

<https://doi.org/10.1007/s11136-019-02129-5>

The combined polymorphisms of interleukin-6-174GG genotype and interleukin-10 ATA haplotype are associated with a poor quality of life in patients with chronic hepatitis C

Diego Alves Vieira^{1,2} · Luciana Rodrigues da Cunha¹ · Cliviany Borges da Silva¹ · Maria Thereza Bastos Almeida³ · Adriana Dias Gomes⁴ · César Lúcio Lopes de Faria Jr.⁴ · Rosângela Teixeira^{1,5} · Fernando Silva Neves² · Gifone Aguiar Rocha⁴ · Fabrício Freire de Melo⁴ · Dulciene Maria de Magalhães Queiroz⁴ · Luciana Diniz Silva^{1,5}

Accepted: 2 February 2019

© Springer Nature Switzerland AG 2019

Abstract

Purpose Chronic hepatitis C (CHC) is associated with a decreased health-related quality of life (HRQOL). More recent studies have pointed toward a genetic basis of patient-reported quality of life outcomes. Taking into account that the influence of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) on the HRQOL of CHC patients has not been studied, we investigated the combined *IL10*-1082G/A, -819C/T, and -592C/A SNPs, and *IL6*-174G/C SNP. We also evaluated the association between demographic, clinical, psychiatric, virological, and genetic variables with domains and summaries of HRQOL in CHC patients.

Methods 132 consecutive CHC patients and 98 controls underwent psychiatric evaluation by using the Mini International Neuropsychiatric Interview. HRQOL was assessed by a generic questionnaire, the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), and by the specific Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL). *IL6* and *IL10* polymorphisms were evaluated by Taqman SNP genotyping assay. Multivariate analysis was used to evaluate the associations.

Results Major depressive disorder was associated with lower SF-36 and LDQOL scores in seven and ten domains, respectively. Diabetes and hypertension were also associated with reduced HRQOL. CHC patients carrying the combination of *IL10* ATA haplotype/*IL6*-GG genotype had lower scores in the SF-36—physical functioning domain, and reduced scores in the LDQOL effects of liver disease on activities of daily living, quality of social interaction, and sexual function domains than the non-carriers of the combined haplotype/genotype.

Conclusion This is the first study to demonstrate that combined *IL6* high-producer GG genotype and *IL10* low-producer ATA haplotype is associated with poorer HRQOL in CHC patients.

Keywords Chronic hepatitis C · Health-related quality of life · *IL6* gene polymorphism · *IL10* gene polymorphism

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s11136-019-02129-5>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Luciana Diniz Silva
lucianadinizsilva@gmail.com; lucianadinizsilva@ufmg.br

¹ Faculdade de Medicina, Outpatient Clinic of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Av Alfredo Balena 190 s/216, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

² Sciences Applied to Adult Health Care Post-Graduate Programme, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

Introduction

The hepatitis C virus (HCV) infection is a worldwide public health burden that affects around 71 million people [1, 2]. Hepatic-associated diseases, such as cirrhosis and

³ Medical undergraduate student, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁴ Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

⁵ Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte 30130-100, Brazil

hepatocellular carcinoma, are well-recognized complications of chronic hepatitis C (CHC) [1, 2]. Furthermore, CHC has been considered a systemic disease, and several extrahepatic manifestations of the disease such as fatigue, anorexia, myalgia, arthralgia, irritability, and headaches [3, 4] may result in a poor health-related quality of life (HRQOL). CHC is also associated with depression and anxiety symptoms [5, 6], which impair the patient's HRQOL [3, 4, 7, 8].

HRQOL is one dimension of a broader quality of life concept that is more directly related to health, and it focuses on the patient's subjective evaluation of well-being, individual experiences, and values [9]. Assessment of this parameter is essential, because it is known that the distress caused by a disease transcends target organ damage. Therefore, patients with a similar pattern of liver injury might have different degrees of suffering [7].

The core of HRQOL is consolidated in multidimensional aspects, including individual's health perception, functional status, social support, and socioeconomic status [9, 10]. Based on these aspects, several factors may be responsible for HRQOL decrement in patients with CHC [11]. It has been suggested that host factors are the major determinants of HRQOL in patients with CHC [12]; among them, clinical comorbidities, psychological, and psychiatric aspects have to be emphasized [5–7, 13]. In addition, studies have demonstrated that sustained virological response (SVR) improves HRQOL in patients receiving specific treatment for HCV [8]. However, neither the influence of the viral load nor the impact of aspects related to the host on HRQOL has been completely understood. Particularly, the association between polymorphisms in anti- and pro-inflammatory cytokine genes and the domains and summaries of HRQOL as well as overall quality of life should not be disregarded.

There is growing evidence for a genetic basis of patient-reported quality of life outcomes [14, 15]. Several investigations have demonstrated an association between the scores of HRQOL domains and candidates' molecular markers such as genes, inflammatory mediators, and biological pathways [16]. Among them, polymorphisms in pro- and anti-inflammatory cytokine genes, as well as specific cytokine profiles should be highlighted [17–20]. In the setting of hepatitis C, specific cytokine single-nucleotide polymorphisms (SNPs) such as interleukin (IL) *IL6* and *IL10* SNPs have been associated with a greater risk of hepatic cirrhosis [21–25]. The *IL10* SNPs located in the promoter region at the positions –1082A/G (rs1800896), –819C/T (rs1800871), and –592C/A (rs1800872) have been associated with different expressions of this cytokine [26, 27]. Among the *IL10* haplotypes, GCC, ACC, and ATA are associated with high, intermediate, and low production of IL-10, respectively [26, 27]. In addition, the *IL6* SNP located in the promoter region at the position –174G/C (rs1800795) confers two distinct phenotypes, i.e., the genotypes –174GG and –174GC are

associated with higher circulating levels of IL-6 while the genotype –174CC is linked to a low production of this cytokine [28–30].

In hepatitis C, the mechanisms by which cytokines directly affect HRQOL or indirectly influence symptoms and/or illnesses that negatively impact on quality of life remain unclear [31]. Several studies suggest that an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines might induce an immune activation in the brain, and consequently, generates depression and/or depression-like symptoms such as fatigue, loss of interest in daily activities, and cognitive deficits.

Because the host's immune response against HCV may affect HRQOL in patients with CHC, even before the onset of liver cirrhosis, we hypothesized that *IL10* ATA haplotype, the IL-10 low-producer phenotype combined with *IL6* GG genotype, the IL-6 high-producer phenotype, may be linked to a high inflammatory profile that negatively influences HRQOL. Therefore, we investigated the frequency of *IL10* –1082G/A, –819C/T, and –592C/A SNPs and *IL6*-174G/C SNP, separately and in combination, in CHC patients and in healthy subjects of the same ethnicity. We also evaluated the association between demographic, clinical, psychiatric, virological, and genetic variables with domains and summaries of HRQOL in patients with CHC.

Participants and methods

We screened 143 patients with CHC attending the Viral Hepatitis Outpatient Clinic, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil. The control group consisted of 98 consecutive volunteer blood donors from the hemocenter of Felício Rocho Hospital (Hemoter - Clínica Romeu Ibrahim de Carvalho), Belo Horizonte, Brazil. All patients and controls signed the informed consent form. The study was designed and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and was approved by the Ethics Committee of Federal University of Minas Gerais/UFMG (ETIC 0631.0.203.000-09).

The exclusion criteria were pregnancy, breastfeeding, hepatic encephalopathy, HBV/HCV or HCV/HIV co-infection, current antiviral or antidepressant treatment, use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids, and the presence of advanced disease such as decompensated liver cirrhosis, chronic kidney disease, heart failure, chronic pulmonary disease, and neoplasia, including hepatocellular carcinoma.

The diagnosis of cirrhosis was based on standard clinical, biochemical, radiological, and histological parameters [32, 33]. The severity of liver dysfunction was assessed by the Child–Pugh–Turcotte score [34]. Compensated cirrhosis was defined as the absence of variceal bleeding, ascites and oedema, jaundice, or symptomatic encephalopathy on

physical examination, and decompensated cirrhosis as the presence of any of these complications [35].

All included individuals, CHC patients and healthy subjects, underwent a psychiatric evaluation, which assessed their psychiatric history and current mental status. Thereafter, the Brazilian version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. Plus) was administered [36]. This instrument is a semi-structured diagnostic interview comprising the primary Axis I disorders of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) and the International Classification of Diseases (ICD-10), which was designed for clinical practice and research in psychiatric and primary care settings [37]. The diagnosis of current major depressive disorder was made according to the ICD-10 and the DSM-IV [38]. Furthermore, an in-person interview was conducted using instruments to assess the patients' sociodemographic, clinical characteristics [7], and HRQOL [39–42]. Eleven patients were not included: three patients refused to participate and eight additional patients who had initially agreed to take part in this study failed to complete the questionnaires. One hundred and thirty-two patients and 98 healthy subjects remained in the study.

All participants were from a similar socioeconomic level, as assessed by a previously validated questionnaire [7], which was based on income and educational level, as well as similar cultural habits. All subjects were natives of Minas Gerais, a Brazilian state with the following ethnic background: 56.0% of European ancestry, 32.0% of African ancestry, and 12.0% of Amerindian ancestry, homogeneously present in each subject, irrespective of their phenotype [43].

Generic HRQOL assessment questionnaire

HRQOL was assessed by a generic questionnaire, the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), which is considered to be the most suitable generic instrument for HRQOL measurement in chronic liver disease [39–41]. This multidimensional instrument measures four domains of physical health (General Health Perceptions, Physical Functioning, Physical Role Functioning, and Bodily Pain), and four domains of mental health (Emotional Role Functioning, Social Role Functioning, Vitality, and Mental Health). The first four domains load on a physical component summary (PCS), while the last four load on a mental component summary (MCS). Each domain has a final score of 0–100, in which zero and 100 correspond to the worst and to the best HRQOL, respectively. The SF-36 is validated and yields good psychometric properties [39]. This questionnaire was previously translated into Brazilian Portuguese [44] and validated in the Brazilian population [45, 46].

Specific HRQOL assessment questionnaire

Specific HRQOL was assessed by the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL1.0) [42], a hybrid questionnaire, an instrument for assessing HRQOL in patients with chronic liver disease, which was previously translated into Brazilian Portuguese and validated in the Brazilian population [47]. The 12 disease-specific scales in LDQOL are Symptoms of Liver Disease (17 items), Effects of Liver Disease (10 items), Concentration (7 items), Memory (6 items), Quality of Social Interaction (5 items), Health Distress (4 items), Sleep Problems (5 items), Loneliness (5 items), Hopelessness (4 items), Stigma of Liver Disease (6 items), Sexual Functioning (3 items), and Sexual Problems (3 items). Each domain has a final score from 0 to 100, in which zero and 100 correspond to the worst and the best HRQOL, respectively [42].

Laboratory parameters

Blood samples were collected in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes.

DNA extraction and genotyping of *IL6* and *IL10*

DNA was extracted from the leukocytes with the QIAamp DNA mini kit (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany) according to the manufacturer's recommendations. *IL-10* and *IL-6* genotyping were Taqman assayed (Real Time PCR 7500 System Applied Biosystems, Foster City, CA) by using oligonucleotide primers previously described by Turner et al. [26] and Fishman et al. [28]. The sequences of synthetic probes and reaction conditions are described in Table S1 (Supplementary Material).

Statistical analysis

Data were analyzed with SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) statistical software package version 17.0. Descriptive statistics were used to provide information regarding demographic, clinical, psychiatric, virological, and genetic data. The Shapiro–Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare the percentages. The Student's *t* test or ANOVA was used to compare the means, and the two-tailed Mann–Whitney *U* test was used for medians. Because significant departures from normality were observed for all HRQOL domain and summary scores, comparisons between the groups were made by the two-tailed Mann–Whitney *U* test.

The Hardy–Weinberg equilibrium of alleles at individual *loci* was assessed by two-tailed Chi-square test or Fisher's Exact test in both case and control groups. Haplotype

frequencies for pairs of alleles and linkage disequilibrium between the *loci* were estimated by using the program EH (available from <ftp://linkage.rockefeller.edu/software/eh/>).

Quality of life analysis

For HRQOL scores assessed by the generic questionnaire, we first transformed the SF-36 mean scores of CHC patients into standard scores, based on the scores of the age- and gender-matched control group [19]. The standard scores were calculated by dividing the difference between the mean scores of the CHC patients and the scores of the age- and gender-matched control group by the standard deviation of this control group. Based on Cohen, the effect sizes were interpreted as small ($d=0.2$), medium ($d=0.5$), and large ($d=0.8$) [48]. Second, all these described steps were also performed using the SF-36 mean scores of the age- and gender-matched Brazilian population as the reference population [45, 46]. Additionally, the MCS and PCS scores were compared to the mean of the control group and the mean of the Brazilian reference population [45, 46] using two *t* tests. The level of significance was set at $P \leq 0.05$.

Because previous studies have demonstrated that both medical and/or psychiatric comorbidities have a relevant impact on HRQOL of patients with CHC [7, 49–52], we included hypertension, diabetes, and major depressive disorder in addition to cytokine polymorphisms as variables in the linear regression analyses. The association between HRQOL and CHC patients' following variables—demographic (sex and age), clinical comorbidities (hypertension and diabetes mellitus), liver fibrosis stage (chronic hepatitis and compensated cirrhosis), psychiatric comorbidity (current major depressive disorder), and genetic (*IL10* – 1082G/A, – 819C/T, and – 592C/A SNPs and *IL6* – 174G/C SNP, separately and in combination) was evaluated. As a first step, several linear regression analyses were employed to select the variables potentially associated ($P \leq 0.10$) with each one of the HRQOL outcomes (dependent variable, i.e., each of the eight SF-36 domains, the two SF-36 subscales, and the twelve LDQOL domains). Subsequently, to assess the independent associations between patient characteristics and HRQOL, all variables with $P \leq 0.10$ in the univariate analysis were included in the multivariate linear regression analyses. The analyses were separately performed for each of the HRQOL outcomes. The R^2 (adjusted coefficient of determination) and the ANOVA were used to assess the adequacy of the models. Variables that had missing data $> 10\%$ were not selected for the models of linear multivariate analysis. The level of significance was set at P values ≤ 0.05 .

Results

Characteristics of the study population and distribution of the *IL10* and *IL6* genotypes

The characteristics of individuals included in the study were CHC patients [$n=132$; mean age 52.6 ± 11.4 years; 72/132 (54.5%) females] and controls [$n=98$; mean age 36.0 ± 10.4 years; 47/98 (48.0%) females] (Table 1). Patients with CHC (33.3%) were more likely to have current major depressive disorders ($P < 0.001$) than controls (1.0%) (Table 1).

Among CHC patients, 24 (18.2%) had compensated cirrhosis [Child–Turcotte–Pugh score A5, 16 (66.7%) and A6, 8 (33.3%)].

No significant differences were observed between CHC patients without cirrhosis and those with compensated cirrhosis concerning the mean age (52.5 ± 12.1 years vs. 52.9 ± 7.7 years; $P=0.84$), female sex, (55.6% vs. 50.0%, $P=0.62$), arterial hypertension (35.2% vs. 29.2%, $P=0.57$), and current major depressive disorder (23.1 vs. 29.2, $P=0.53$). Diabetes mellitus tended to be more frequent ($P=0.08$) in CHC patients with compensated cirrhosis (33.3%) than in those without cirrhosis (17.6%). There was no significant difference ($P=0.37$) in viral load between patients without cirrhosis [HCV-RNA log₁₀ (IU)/ml 5.76 (5.30–6.15)] and those with compensated cirrhosis [5.51 (5.10–6.03)]. The frequency of HCV Genotype 1 in patients without cirrhosis [75/87 (86.2%)] did not differ ($P=0.18$) from that of patients with compensated cirrhosis [14/19 (73.7%)]. The viral load quantification and the HCV genotyping were available for 106/132 (80.3%) patients.

The frequencies of *IL10* SNPs and *IL6* SNP, separately and in combination, did not differ between CHC patients and blood donors (Table 1). All alleles were in Hardy–Weinberg equilibrium in both patients and controls as shown in Table 1.

Generic health-related quality of life questionnaire scores

Because the scores of the SF-36 may vary according to age and gender, their mean values were analyzed in a subgroup of age- and gender-matched patients ($n=55$) and controls ($n=55$) (Table S2; Supplementary Material). The characteristics of the age- and gender-matched 110 individuals were shown in Table S3 (Supplementary Material). CHC patients had significantly lower scores in all SF-36 domains (Fig. 1a) and summaries than controls. When SF-36 domains of CHC patients were compared to that of the age- and gender-matched Brazilian population [40, 41, 45, 46], all SF-36 subscales (domains/summaries) were diminished (Table S2 and Fig. 1b).

Table 1 Interleukin genotype distribution, demographic, and clinical characteristics in patients with chronic hepatitis C ($n=132$) and healthy controls ($n=98$)

Variables	CHC <i>n</i> (%)	Control <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
<i>IL6</i> genotypes			
– 174			
C/C	09 (6.8)	07 (7.2)	
G/C	38 (28.8)	41 (41.8)	0.11
G/G	85 (64.4)	50 (51.0)	
Total	132 (100)	98 (100)	
HEW	0.18	0.91	
<i>IL10</i> genotypes			
– 1082			
G/G	22 (16.7)	16 (16.3)	
A/G	54 (40.9)	38 (38.8)	0.93
A/A	56 (42.4)	44 (44.9)	
Total	132 (100)	98 (100)	
HEW	0.22	0.19	
– 819/– 592			
TT/AA	19 (14.4)	11 (11.2)	
CC/CC	54 (40.9)	41 (41.8)	0.78
CT/CA	59 (44.7)	46 (47.0)	
Total	132 (100)	98 (100)	
HEW	0.34	0.90	
<i>IL10</i> haplotypes ^a			
GCC (high producer)	48/104 (46.2)	29/73 (39.7)	0.40
ATA (low producer)	50/104 (48.1)	32/73 (43.8)	0.58
Combined <i>IL10</i> ATA haplotype/ <i>IL6</i> -174 GG genotype ^b			
ATA + GG (High inflammatory profile)	35/94 (37.2)	14/59 (23.7)	0.08
Demographic			
Male	60 (45.5)	51 (52.0)	0.32
Female	72 (54.5)	47 (48.0)	
Age (years) ^c	52.6 ± 11.4	36.0 ± 10.4	<0.001
Clinical comorbidities			
DM	27 (20.5)	0 (0.0)	<0.001
HTN	45 (34.1)	0 (0.0)	<0.001
Psychiatric comorbidity			
Current MDD	44 (33.3)	1 (1.0)	<0.001

CHC chronic hepatitis C, *n* number of subjects, *IL6* interleukin-6 gene, HEW Hardy–Weinberg Equilibrium, *IL10* interleukin-10 gene

^aCarriers of diplotypes (*IL10*) GCC/ATA [cases ($n=28$) and controls ($n=25$)] were removed from the analysis

^bCarriers of diplotypes (*IL10*) GCC/ATA [cases ($n=28$) and controls ($n=25$)] and carriers of haplotype (*IL10*)/genotype (*IL6*) ATA/GC [cases ($n=10$) and controls ($n=14$)], respectively, were removed from the analysis

^cMean ± standard deviation (SD); DM diabetes mellitus, HTN hypertension, MDD major depressive disorder; *P* values ≤ 0.05 were considered significant. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The *t* test and Mann–Whitney *U* test were used for comparison of means and medians, respectively

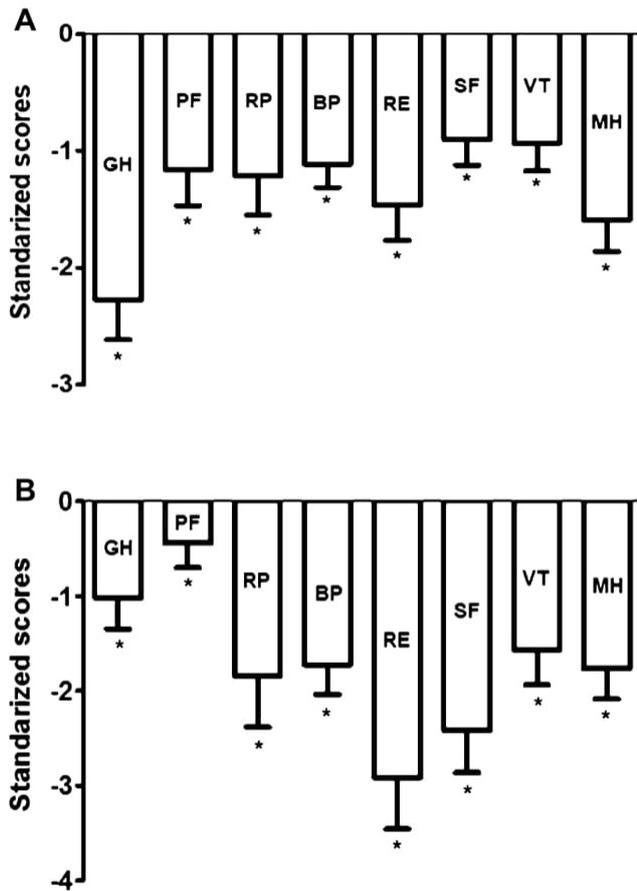


Fig. 1 Standard health-related quality of life (HRQOL) scores on the eight domains of the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). A standardized HRQOL score <0 indicates a HRQOL score that is worse than the age- and gender-matched control group (blood donors) (a) or the age- and gender-matched Brazilian reference population [45, 46] (b), and scores >0 indicates better HRQOL scores [20]. The standardized scores can be interpreted as Cohen's *d*, indicating the effect size [48]. There was a large effect on all quality of life domains when the patients were compared with the age- and gender-matched control group ($d < -0.8$). Moreover, when the patients were compared with age- and gender-matched Brazilian reference population, there was a large effect on GH, RP, BP, RE, SF, VT and MH domains ($d < -0.8$) and a small effect ($d = -0.44$) in PF domain. VT vitality, SF social functioning, RE role emotional, MH mental health, PF physical functioning, RP role physical, BP bodily pain, GH general health. Domains that significantly ($P \leq 0.05$) differed from the age- and gender-matched control group (blood donors) (a) or the age- and gender-matched Brazilian reference population [45, 46] (b) are marked with *. The data were analyzed by two-tailed Mann Whitney *U* test

Characteristics of CHC patients with and without *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* polymorphisms

The characteristics of CHC patients with and without *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype are shown in Supplementary Tables S4 and S5, respectively (Tables S4 and S5). Because of the interactions of cytokine SNPs and their

marked effects on the expression profiles of pro- and anti-inflammatory mediators, we analyzed whether the combined SNPs were associated with HRQOL. The carriers ($n = 35$) of the combined *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype were more likely to have current major depressive disorder than the non-carriers ($n = 59$) of *IL10* ATA haplotype/*IL6-174GG* genotype (Table 2). In addition, lower HRQOL scores were observed in the carriers of the *IL10* ATA haplotype/*IL6-174GG* genotype compared to the non-carriers of the combined haplotype/genotype (Table 2).

The characteristics of healthy individuals ($n = 98$) with and without the *IL10* ATA haplotype and the *IL6-174GG* polymorphisms are shown in the Supplementary Material (Tables S6, S7 and S8).

Factors associated with changes in HRQOL scores in patients with chronic hepatitis C

Generic HRQOL instrument in chronic hepatitis C patients

In the multivariate analysis, current major depressive disorder was associated with lower SF-36 scores in seven domains and MCS summary (Table 3). Poorer HRQOL was observed for the physical functioning domain in the carriers of combined *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype compared to the non-carriers of this haplotype/genotype combination (Table 3). Furthermore, the clinical comorbidities, diabetes mellitus, and arterial hypertension, were associated with reduced scores in the Physical functioning domain and PCS summary (Table 3). The univariate analysis is shown in Supplementary Table S9.

The factors associated with changes in HRQOL scores in healthy individuals ($n = 98$) are shown in Supplementary Material (Tables S10 and S11).

Specific HRQOL instrument in chronic hepatitis C patients

In the multivariate analysis, major depressive disorder was associated with lower LDQOL scores in 11 domains (Table 4). Reduced HRQOL was observed in the carriers of combined *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype compared to the non-carriers of this haplotype/genotype combination for the following domains: effects of liver disease on activities of daily living, quality of social interaction, and sexual functions (Table 4). Cirrhosis and diabetes were associated with lower LDQOL scores in the sexual function and sexual problem domains, respectively (Table 4). Univariate analysis is shown in Supplementary Table S12.

Table 2 Demographic, clinical, psychiatric, virological, and health-related quality of life data of the patients with chronic hepatitis C, carriers ($n=35$), and non-carriers ($n=59$) of the combined *IL10* ATA haplotype and *IL6*-174GG genotype

Variables	Combined <i>IL10</i> ATA haplotype and <i>IL6</i> GG genotype ^a		<i>P</i>
	ATA + GG High inflammatory profile <i>n</i> (%)	Non-ATA + GG Low inflammatory profile <i>n</i> (%)	
Demographic			
Male	15 (42.9)	25 (42.4)	0.96
Female	20 (57.1)	34 (57.6)	
Age (years) ^b	50.2 ± 9.8	54.4 ± 12.3	0.09
Clinical comorbidities			
DM	7 (20.0)	13 (22.0)	0.82
HTN	10 (28.6)	25 (42.4)	0.18
Stage of liver disease			
Compensated cirrhosis	8 (22.9)	10 (16.9)	0.48
Psychiatric comorbidity			
Current MDD	13 (37.1)	9 (15.3)	0.02
Virological parameters			
Viral load HCV-RNA [Log ₁₀ IU/ml] ^c	5.68 (5.32–6.09)	5.52 (4.99–6.08)	0.56
Genotype 1	21 (75.0)	42 (85.7)	0.24
Generic HRQOL questionnaire scores ^c			
PCS SF-36 Summary	48.9 (39.2–54.8)	50.9(42.5–56.6)	0.30
MCS SF-36 Summary	41.3 (28.3–55.8)	50.9 (39.0–58.4)	0.05
Specific HRQOL questionnaire scores (LDQOL) ^c			
Symptoms related to liver disease	76.5 (60.9–85.0)	87.1 (77.1–91.8)	0.01
Effects of liver disease on activities of daily living	70.4 (50.0–87.5)	92.2 (68.8–100)	0.005
Concentration	78.6 (54.5–99.1)	89.3 (71.4–100)	0.18
Memory	70.8 (27.1–100)	77.1 (54.2–91.7)	0.89
Quality of social interaction	66.4 (50.0–80.0)	80.0 (64.6–93.8)	0.02
Health distress	62.5 (32.8–100)	81.3 (62.5–100)	0.09
Sleep problems	55.0 (40.0–80.0)	70.0 (50.0–90.0)	0.11
Loneliness	82.5 (60.0–100)	95.0 (80.0–100)	0.11
Hopelessness	81.3 (59.4–100)	100 (81.3–100)	0.01
Stigma of liver disease	87.5 (57.3–100)	100 (80.2–100)	0.02
Sexual function	55.5 (38.7–72.2)	91.7 (80.5–91.7)	0.001
Sexual problem	77.8 (58.3–100)	88.9 (77.7–100)	0.20

^aCarriers of diplotypes (*IL10*) GCC/ATA ($n=28$) and haplotype (*IL 10*) ATA/genotype (*IL 6*) GC ($n=10$) were removed from the analysis; *n*, number of subjects

^bMean ± standard deviation (SD); *DM* diabetes mellitus, *HTN* hypertension, *MDD* major depressive disorder, *HCV* hepatitis C virus

^cMedian and interquartile range (IQR), 25th–75th percentile; *PCS* Physical Component Summary, *MCS* Mental Component Summary, *SF-36* the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey, *LDQOL* Liver Disease Quality of Life Questionnaire, *P* values ≤ 0.05 were considered significant. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The *t* test and Mann–Whitney *U* test were used for comparison of means and medians, respectively

HCV viral load, HCV genotype, and HRQOL scores in CHC patients

Neither viral load nor HCV genotype was associated with the scores of the SF-36 and the LDQOL subscales.

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to demonstrate that the *IL10* ATA haplotype, low-producer IL-10 phenotype combined with the *IL6*-174GG genotype, high-producer IL-6 phenotype, is associated with poor HRQOL in patients with CHC. Apart from the substantial body of scientific evidence demonstrating that quality of life

Table 3 Variables associated with health-related quality of life (HRQOL) in patients with chronic hepatitis C ($n=132$) using the generic HRQOL instrument

SF-36 domains, summaries ^a /variables	Beta	95%CI	Adjusted R^2	P value
MCS summary				
MDD	-17.4	-22.23; -12.05	0.35	<0.001
Mental health				
MDD	-31.98	-42.31; -21.64	0.30	<0.001
Role emotional				
MDD	-34.61	-54.73; -14.47	0.11	0.001
Social functioning				
MDD	-30.49	-41.10; -19.89	0.27	<0.001
Vitality				
MDD	-26.93	-38.74; -15.12	0.19	<0.001
PCS summary				
HTN	-6.58	-10.49; -2.68	0.11	0.001
General health				
MDD	-16.33	-27.46; -5.20	0.08	0.005
Bodily pain				
MDD	-15.09	-27.56; -2.62	0.05	0.02
Physical functioning				
HTN	-15.98	-26.47; -5.50	0.20	0.003
DM	-12.06	-23.93; -0.18		0.05
ATA + GG	-11.35	-21.16; -1.54		0.02
Role physical				
MDD	-26.9	-44.63; -9.18	0.09	0.003

^aHealth-related quality of life (HRQOL) scores on the eight domains and two summaries of the Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36); 95% CI confidence interval, *adjusted* R^2 [explained variance (%)], *MCS* Mental Component Summary, *PCS* Physical Component Summary, *HTN* hypertension, *DM* diabetes mellitus, *MDD* major depressive disorder, *ATA + GG* combined *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype. The multivariate linear regression analyses were employed to identify, which of the variables was significantly ($P \leq 0.05$) related to each of the HRQOL outcomes (i.e., the eight HRQOL domains and both HRQOL subscales). The linear regression models were appropriately adjusted according to the *F* test of the ANOVA ($P \leq 0.05$)

is reduced in individuals chronically infected with HCV regardless the severity of hepatic disease [7, 53, 54], factors linked to the reduced HRQOL have not been completely clarified yet.

Recently, several studies have demonstrated a relationship among host genetic, biological pathways, molecular biomarkers, and HRQOL domains [13–20]. Among them, the immune response must be highlighted. Cytokine gene polymorphisms and/or target cytokines have been found to be directly associated with a decrement in HRQOL domains [16–20, 55]; as well as high expression of pro-inflammatory

mediators is linked to symptoms that markedly decrease HRQOL scores such as fatigue, pain, and depression [16, 56–59]. Although there are accumulating lines of evidence of genetic involvement in HRQOL [16, 55], we have to bear in mind that quality of life is characterized by a multidimensional nature that engenders a complex analysis [16]. Among the factors that affect HRQOL, an overlap between different aspects might influence the person's subjective perception of his/her state of health, and should be taken into consideration such as genetic background, illnesses, clinical manifestations, and symptoms [16, 54].

Although current major depressive disorder had a strong impact on the HRQOL of patients with CHC [3, 5–8], in the current study, *IL10* ATA haplotype combined with *IL6-174GG* genotype was retained in the multivariate analysis in both generic and specific HRQOL domains irrespective of the presence of depression covariate. The combined haplotype/genotype was inversely associated with generic and specific HRQOL domains, i.e., with physical functioning score of SF-36 questionnaire and effects of liver disease on activities of daily living, quality of social interaction, and sexual function of LDQOL instrument. Similarly, Rausch et al. found significant associations between cytokine SNPs and symptom burden and quality of life in 1,149 Caucasian survivors of lung cancer [17]. Among all interleukin SNPs evaluated, *IL6* SNPs were significantly associated with the Lung Cancer Symptom Scale overall quality of life, as well as with the mental health and the emotional health on the Medical Outcomes Study Short Form General Health Survey (SF-8) [17]. Additionally, the authors observed that *IL10* SNPs were associated with the physical health component summary score of the SF-8 questionnaire.

In hepatitis C, association between HRQOL and genetic variables is marked by a paucity of data, specifically in HCV-infected individuals without evidence of cirrhosis. In line with previous studies [3, 53, 54], we observed a higher decrement in HRQOL in CHC patients in comparison to healthy individuals and the Brazilian population reference [45, 46], irrespective of the degree of hepatic fibrosis. Based on these findings, we might speculate that an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines may negatively influence HRQOL. The release of inflammatory mediators may contribute to the clinical manifestations of CHC such as fatigue, depression, anxiety, cognitive impairment, muscle pain, and arthralgia [3, 53, 54], which also impact quality of life.

In this study, we report the measurement of HRQOL, particularly focusing on host factors that affect the quality of life of patients with CHC. Among them, current major depressive disorder was associated with lower SF-36 and LDQOL scores in seven (87.5%) and 10 (83.3%) domains, respectively, independently of the liver disease stage. In this context, an important aspect that should be analyzed is the possibility of an overlap between HRQOL domains

Table 4 Variables associated with health-related quality of life (HRQOL) in patients with chronic hepatitis C ($n = 132$) using the specific HRQOL instrument

LDQOL domains ^a /variables	Beta	95% CI for Beta	Adjusted R^2	P
Symptoms related to liver disease				
Sex (female)	-6.81	-13.44; -0.17	0.23	0.04
MDD	-17.54	-25.05; -10.02		<0.001
Effects of liver disease on activities of daily living				
MDD	-12.27	-24.45; -0.30	0.10	0.05
ATA + GG	-11.13	-22.17; -0.09		0.05
Concentration				
MDD	-23.16	-34.14; -12.18	0.17	<0.001
Memory				
MDD	-24.46	-37.20; -11.73	0.14	<0.001
Quality of social interaction				
MDD	-16.16	-24.63; -7.68	0.20	<0.001
ATA + GG	-8.81	-17.52; -0.11		0.05
Health distress				
MDD	-30.05	-43.49; -16.00	0.18	<0.001
Sleep problems				
Sex (female)	-10.94	-20.90; -0.99	0.19	0.03
MDD	-21.70	-32.97; -10.42		<0.001
Loneliness				
MDD	-14.59	-25.76; -3.42	0.06	0.01
Hopelessness				
MDD	-18.96	-29.71; -8.21	0.12	0.001
Stigma of liver disease				
MDD	-24.63	-35.35; -13.90	0.19	<0.001
Sexual function				
Cirrhosis	-18.10	-33.16; -3.05	0.35	0.02
ATA + GG	-25.30	-37.57; -13.03		<0.001
Sexual problem				
DM	-16.61	-31.93; -1.29	0.08	0.03

^aHealth-related quality of life (HRQOL) scores on the twelve domains of the Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL1.0); 95% CI confidence interval, Adjusted R^2 [explained variance (%)], HTN hypertension, DM diabetes mellitus, MDD major depressive disorder, ATA + GG combined *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype. The multivariate linear regression analyses were employed to identify the variables that were significantly ($P \leq 0.05$) associated with each of the HRQOL outcomes (i.e., the twelve HRQOL domains). The linear regression models were appropriately adjusted according to the F test of the ANOVA ($P \leq 0.05$)

and psychiatric illnesses, especially depressive disorder. In our study, one may speculate that depressed patients were affected by demotivation, low level of energy, difficulty to concentrate, and reduced self-confidence. These conditions might possibly introduce a bias in the interpretation of the HRQOL domain scores [60, 61]. Nevertheless, Bayliss *et al.* (1998) reported that compared to patients with depression, patients with CHC had seven SF-36 scores equally impaired [62].

In the present study, in addition to major depressive disorder, clinical comorbidities, arterial hypertension, and diabetes mellitus were associated with a reduction in the scores

of HRQOL domain. Studies have demonstrated the negative impact of comorbid illness on HRQOL in various clinical scenarios [52, 63]. In our study, arterial hypertension was associated with lower scores on SF-36 physical functioning domain and physical component summary. In our previous study with CHC patients, arterial hypertension also negatively influenced the HRQOL [7]. Interestingly, Trevisol *et al.* (2012) verified that individuals with arterial hypertension had worse quality of life, particularly when their blood pressure was controlled by medication [63]. Kwan *et al.*, in an investigation with 3023 randomly selected veterans with CHC, reported that hypertension, diabetes, arthritis,

chronic obstructive pulmonary disease, and low back pain had a significant negative effect on the Physical Component Summary (SF-36 questionnaire) on HRQOL score [52].

Concerning diabetes mellitus, a recent study has shown that sexual dysfunction was highly prevalent in men and women with type 2 diabetes and associated with increasing age, clinical depression, and diabetes-related complications [64]. Of note, sexual dysfunction significantly affects the quality of life of patients with CHC [65, 66].

Although HRQOL is variably impaired in cirrhotic patients, the results of studies evaluating the impact of the severity of liver fibrosis on HRQOL are still controversial [67, 68]. In the current study, cirrhosis was associated with lower LDQOL scores in only one domain: sexual function. It has been known that abnormalities of sexual function are prevalent among patients with hepatopathies, especially in subjects with advanced liver failure. In this context, HRQOL may be markedly decreased in cirrhotic patients with sexual dysfunction [69].

It is important to note that this study had some limitations. For instance, the subjects included were recruited from a referral center, and consequently may not be representative of all patients with CHC. In addition, the cross-sectional nature of this investigation precluded the possibility to recognize any cause–effect relationship between low HRQOL and clinical, psychiatric, and genetic cofactors. Furthermore, another limitation is the lack of data regarding patient's and control's plasma levels of IL-6 and IL-10; however, the functional relevance of the studied polymorphisms is well known [26–30].

In summary, this is the first study to demonstrate that *IL10* ATA haplotype, IL-10 low producer, in combination with *IL6*174GG, IL-6 high producer, is independently associated with poor generic and specific HRQOL domains in CHC patients. The results of the present study indicate that cytokine dysregulation seems to have implications in decrement of quality of life in patients chronically infected with HCV. It should be highlighted that even in the presence of both medical and/or psychiatric comorbidities with a relevant impact on HRQOL of CHC patients [49–52] (such as major depressive disorder, hypertension, and diabetes), cytokine polymorphisms remained associated with certain domains of HRQOL. These findings provide new insight on exploring the factors that predict HRQOL in patients with CHC, and reinforce the need for further studies focusing on the biological mechanisms and the pathogenesis involved in reduced HRQOL in CHC patients. The challenge remains for forthcoming research to identify candidate genes and potential inflammatory markers involved in poorer HRQOL. Moreover, better comprehension of these processes might positively influence the management strategies for increasing the quality of life of subjects with CHC.

Acknowledgements Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Brazil (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare they have no conflict of interest.

References

1. World Health Organization. (2017). *Global hepatitis report 2017*. Resource document. Geneva: World Health Organization. Retrieved February 11, 2018, from <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255016/1/9789241565455-eng.pdf?ua=1>.
2. Polaris Observatory HCV Collaborators. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatology*, 2(3), 161–176.
3. Younossi, Z., Park, H., Henry, L., Adeyemi, A., & Stepanova, M. (2016). Extrahepatic manifestations of hepatitis C: A Meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*, 150, 1599–1608.
4. Ramos-Casals, M., Zignego, A. L., Ferri, C., Brito-Zerón, P., Retamozo, S., Casato, M., et al. (2017). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 66(6), 1282–1299.
5. el-Serag, H. B., Kunik, M., Richardson, P., & Rabeneck, L. (2002). Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology*, 123, 476–482.
6. Lee, K., Otgonsuren, M., Younoszai, Z., Mir, H. M., & Younossi, Z. M. (2013). Association of chronic liver disease with depression: A population-based study. *Psychosomatics*, 54, 52–59.
7. Silva, L. D., Cunha, C. C., Cunha, L. R., Araújo, R. F., Barcelos, V. M., Menta, P. L., et al. (2015). Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 37(1), 21–30.
8. Dusheiko, G. (2017). The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: A perspective. *Liver International*, 37(Suppl. 1), 7–12.
9. International Society for Quality of Life Research. (2017). *What is health-related quality of life research?* Resource document. International Society for Quality of Life Research. Retrieved January 17, 2018, from <http://www.isoqol.org/about-isoqol/what-is-health-related-quality-of-life-research>.
10. Bakas, T., McLennon, S. M., Carpenter, J. S., Buelow, J. M., Otte, J. L., Hanna, K. M., et al. (2012). Systematic review of health-related quality of life models. *Health Quality of Life Outcomes*, 10, 134.
11. Olson, S. H., Iyer, S., Scott, J., Erez, O., Samuel, S., Markovits, T., et al. (2005). Cancer history and other personal factors affect quality of life in patients with hepatitis C. *Health Quality of Life Outcomes*, 3, 39.
12. Helbling, B., Overbeck, K., Gonvers, J. J., Malinverni, R., Dufour, J. F., Borovicka, J., et al. (2008). Host-rather than virus-related factors reduce health-related quality of life in hepatitis C virus infection. *Gut*, 57, 1597–1603.
13. Bianchi, G., Marchesini, G., Nicolino, F., Graziani, R., Sgarbi, D., Loguercio, C., et al. (2005). Psychological status and depression

- in patients with liver cirrhosis. *Digestive Liver Disease*, 37, 593–600.
14. Sprangers, M. A., Bartels, M., Veenhoven, R., Baas, F., Martin, N. G., Mosing, M., et al. (2010). Which patient will feel down, which will be happy? The need to study the genetic disposition of emotional states. *Quality of Life Research*, 19, 1429–1437.
 15. Hampton, T. (2004). Patients' genes may influence quality of life before cancer chemotherapy. *JAMA*, 292, 673–674.
 16. Sprangers, M. A., Thong, M. S., Bartels, M., Barsevick, A., Ordoñana, J., Shi, Q., et al. (2014). Biological pathways, candidate genes, and molecular markers associated with quality-of-life domains: An update. *Quality of Life Research*, 23(7), 1997–2013.
 17. Rausch, S. M., Clark, M. M., Patten, C., Liu, H., Felten, S., Li, Y., et al. (2010). Relationship between cytokine gene single nucleotide polymorphisms and symptom burden and quality of life in lung cancer survivors. *Cancer*, 116, 4103–4113.
 18. Alexander, K., Cooper, B., Paul, S. M., West, C., Yates, P., Kober, K. M., et al. (2014). Evidence of associations between cytokine gene polymorphisms and quality of life in patients with cancer and their family caregivers. *Oncology Nursing Forum*, 41(5), E267–E281.
 19. Schoormans, D., Radonic, T., de Witte, P., Groenink, M., Azim, D., Lutter, R., et al. (2012). Mental quality of life is related to a cytokine genetic pathway. *PLoS ONE*, 7(9), e45126.
 20. Alexander, K. E., Cooper, B. A., Paul, S. M., Yates, P., Aouizerat, B. E., & Miaskowski, C. (2016). Phenotypic and molecular characteristics associated with various domains of quality of life in oncology patients and their family caregivers. *Quality of Life Research*, 25(11), 2853–2868.
 21. Sghaier, I., Mouelhi, L., Rabia, N. A., Alsaleh, B. R., Ghazoueni, E., Almawi, W. Y., et al. (2017). Genetic variants in IL-6 and IL-10 genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in HCV infected patients. *Cytokine*, 89, 62–67.
 22. Falleti, E., Fabris, C., Vandelli, C., Colletta, C., Cussigh, A., Smirne, C., et al. (2010). Genetic polymorphisms of interleukin-6 modulate fibrosis progression in mild chronic hepatitis C. *Human Immunology*, 71(10), 999–1004.
 23. Swiątek, B. J. (2012). Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection? *Cytokine Growth Factor Review*, 23, 47–59.
 24. Persico, M., Capasso, M., Persico, E., Masarone, M., Renzo, Ad, Spano, D., et al. (2006). Interleukin-10–1082 GG polymorphism influences the occurrence and the clinical characteristics of hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*, 45, 779–785.
 25. Yee, L. J., Tang, J., Gibson, A. W., Kimberly, R., Van Leeuwen, D. J., & Kaslow, R. A. (2001). Interleukin 10 polymorphisms as predictors of sustained response in antiviral therapy for chronic hepatitis C infection. *Hepatology*, 33, 708–712.
 26. Turner, D. M., Williams, D. M., Sankaran, D., Lazarus, M., Sinnott, P. J., & Hutchinson, I. V. (1997). An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. *European Journal of Immunogenetics*, 24, 1–8.
 27. Eskdale, J., Gallagher, G., Verweij, C. L., Keijsers, V., Westendorp, R. G., & Huizinga, T. W. (1998). Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 9465–9470.
 28. Fishman, D., Faulds, G., Jeffery, R., Mohamed-Ali, V., Yudkin, J. S., Humphries, S., et al. (1998). The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Journal of Clinical Investigation*, 102(7), 1369–1376.
 29. Woo, P., & Humphries, S. E. (2013). IL-6 polymorphisms: A useful genetic tool for inflammation research? *Journal of Clinical Investigation*, 123(4), 1413–1414.
 30. Giannitrapani, L., Soresi, M., Balasus, D., Licata, A., & Montalto, G. (2013). Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 19(16), 2449–2455.
 31. Falasca, K., Mancino, P., Ucciferri, C., Dalessandro, M., Manzoli, L., Pizzigallo, E., et al. (2009). Quality of life, depression, and cytokine patterns in patients with chronic hepatitis C treated with antiviral therapy. *Clinical and Investigative Medicine*, 32(3), E212–E218.
 32. Tsochatzis, E. A., Bosch, J., & Burroughs, A. K. (2014). Liver cirrhosis. *Lancet*, 383(9930), 1749–1761.
 33. Bedossa, P., & Poynard, T. (1996). An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 24, 289–293.
 34. Child, C. G., & Turcotte, J. G. (1964). Surgery and portal hypertension. *Major Problems in Clinical Surgery*, 1, 1–85.
 35. D'Amico, G., Pasta, L., Morabito, A., D'Amico, M., Caltagirone, M., Malizia, G., et al. (2014). Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: A 25-year inception cohort study of 494 patients. *Alimentary Pharmacology Therapy*, 39, 1180–1193.
 36. Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22, 106–115.
 37. Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59, 22–33: quiz 34–57.
 38. American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)* (4th edn.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
 39. Ware, J. E., & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, 30, 473–483.
 40. Ware, J. E., Kosinski, M., & Keller, S. K. (1994). *SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual*. Boston: New England Medical Center, The Health Institute.
 41. Ware, J. E. (2000). SF-36 health survey update. *Spine*, 25, 3130–3139.
 42. Gralnek, I. M., Hays, R. D., Kilbourne, A., Rosen, H. R., Keeffe, E. B., Artinian, L., et al. (2000). Development and evaluation of the liver disease quality of life instrument in persons with advanced, chronic liver disease—the LDQOL 1.0. *The American Journal of Gastroenterology*, 95, 3552–3565.
 43. Queiroz, D. M. M., Anacleto, C., Trant, C. G., Pinto, A. M., Calixto, R. S., Teixeira, K. N., et al. (2013). Ancestral origin and virulence markers of *H. pylori* strains and host genetic structure as predictors of gastric cancer and duodenal ulcer in an admixed population. *Gastroenterology*, 144 (suppl 1), S-4.
 44. Campolina, A. G., Bortoluzzo, A. B., Ferraz, M. B., & Ciconelli, R. M. (2011). Validation of the Brazilian version of the generic six-dimensional short form quality of life questionnaire (SF-6D Brazil). *Ciência e Saúde Coletiva*, 16(7), 3103–3110.
 45. Laguardia, J., Campos, M. R., Travassos, C. M., Najar, A. L., Anjos, L. A., & Vasconcellos, M. M. (2011). Psychometric evaluation of the SF-36 (v.2) questionnaire in a probability sample of Brazilian households: Results of the survey Pesquisa Dimensões Sociais das Desigualdades (PDSO), Brazil, 2008. *Health Quality of Life Outcomes*, 9, 61.
 46. Laguardia, J., Campos, M. R., Travassos, C., Najar, A. L., Anjos, L. A., & Vasconcellos, M. M. (2013). Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 16(4), 889–897.
 47. de Dias Teixeira, M. C., M., & Strauss, E. (2005). Fátima Gomes de Sá Ribeiro. *A new insight into the differences among*

- non-cirrhotic and cirrhotic patients using the liver disease quality of life instrument (LDQOL)*. *Annals of Hepatology*, 4, 264–271.
48. Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Routledge.
 49. Hussain, K. B., Fontana, R. J., Moyer, C. A., Su, G. L., Sneed-Pee, N., & Lok, A. S. (2001). Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*, 96, 2737–2744.
 50. Fontana, R. J., Moyer, C. A., Sonnad, S., et al. (2001). Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *The American Journal of Gastroenterology*, 96, 170–178.
 51. Lim, J. K., Cronkite, R., Goldstein, M. K., & Cheung, R. C. (2006). The impact of chronic hepatitis C and comorbid psychiatric illnesses on health-related quality of life. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40, 528–534.
 52. Kwan, J. W., Cronkite, R. C., Yiu, A., Goldstein, M. K., Kazis, L., & Cheung, R. C. (2008). The impact of chronic hepatitis C and co-morbid illnesses on health-related quality of life. *Quality of Life Research*, 17(5), 715–724.
 53. Younossi, Z. M., Guyatt, G., Kiwi, M., Boparai, N., & King, D. (1999). Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*, 45, 295–300.
 54. Mehta, G., & Dusheiko, G. (2015). Hepatitis C treatment and quality of life—You can't always get what you want, but you might get what you need. *Journal of Hepatology*, 63(2), 300–302.
 55. Sprangers, M. A. G., Sloan, J. A., Barsevick, A., Chauhan, C., Dueck, A. C., Raat, H., et al. (2010). Scientific imperatives, clinical implications, and theoretical underpinnings for the investigation of the relationship between genetic variables and patient-reported quality-of-life outcomes. *Quality of Life Research*, 19, 1395–1403.
 56. Saligan, L. N., & Kim, H. S. (2012). A systematic review of the association between immunogenomic markers and cancer-related fatigue. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(6), 830–848.
 57. Aouizerat, B. E., Dodd, M., Lee, K., West, C., Paul, S. M., Cooper, B. A., et al. (2009). Preliminary evidence of a genetic association between tumor necrosis factor alpha and the severity of sleep disturbance and morning fatigue. *Biological Research for Nursing*, 11(1), 27–41.
 58. Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., et al. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, 67, 446–457.
 59. Illi, J., Miaskowski, C., Cooper, B., Levine, J. D., Dunn, L., West, C., et al. (2012). Association between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression. *Cytokine*, 58, 437–447.
 60. da Rocha, N. S., Power, M. J., Bushnell, D. M., & Fleck, M. P. (2009). Is there a measurement overlap between depressive symptoms and quality of life? *Comprehensive Psychiatry*, 50(6), 549–555.
 61. Eren, I., Erdi, O., & Sahin, M. (2008). The effect of depression on quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Depress Anxiety*, 25(2), 98–106.
 62. Bayliss, M. S., Gandek, B., Bungay, K. M., Sugano, D., Hsu, M. A., & Ware, J. E. Jr. (1998). A questionnaire to assess the generic and disease-specific health outcomes of patients with chronic hepatitis C. *Quality of Life Research*, 7(1), 39–55.
 63. Trevisol, D. J., Moreira, L. B., Fuchs, F. D., & Fuchs, S. C. (2012). Health-related quality of life is worse in individuals with hypertension under drug treatment: Results of population-based study. *Journal of Human Hypertension*, 26(6), 374–380.
 64. Rutte, A., van Splunter, M. M., van der Heijden, A. A., Welschen, L. M., Elders, P. J., Dekker, J. M., et al. (2015). Prevalence and correlates of sexual dysfunction in men and women with type 2 diabetes. *Journal of Sex Marital Therapy*, 41(6), 680–690.
 65. Shivananda, M. J., & Rao, T. S. (2016). Sexual dysfunction in medical practice. *Current Opinion in Psychiatry*, 29(6), 331–335.
 66. Foster, G. R. (2009). Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, 16(9), 605–611.
 67. Marchesini, G., Bianchi, G., Amodio, P., Salerno, F., Merli, M., Panella, C., et al. (2001). Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 120(1), 170–178.
 68. Hsu, P. C., Krajden, M., Yoshida, E. M., Anderson, F. H., Tomlinson, G. A., & Krahn, M. D. (2009). Does cirrhosis affect quality of life in hepatitis C virus-infected patients? *Liver International*, 29(3), 449–458.
 69. Durazzo, M., Premoli, A., Di Bisceglie, C., Bo, S., Ghigo, E., & Manieri, C. (2010). Male sexual disturbances in liver diseases: What do we know? *Journal of Endocrinological Investigation*, 33(7), 501–505.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Supplementary Material

Table S1. Probes and conditions used in the PCR to genotype *IL10* SNPs at positions -592 (rs1800872), -819 (rs1800871), -1082 (rs1800896) and *IL6* SNP at position -174 (rs1800795).

<i>IL10</i> gene	Probes (5' - 3')	PCR conditions
-592 [†]	CTTCCAGAGACTGGCTTCCTACAG[T/G]ACAGGCGGGGTCACAGGATGTGTTC	60°C - 1 min; 95 °C - 10 min; 50 cycles (95°C - 15 s, 60°C - 90 s) and 60°C - 1 min.
-819 [‡]	AGTGAGCAAACCTGAGGCACAGAGAT[A/G]TTACATCACCTGTACAAGGGTACAC	60°C - 1 min; 95 °C - 10 min; 50 cycles (95°C - 15 s, 60°C - 90 s) and 60°C - 1 min.
-1082 [§]	TCCTCTTACCTATCCCTACTTCCCC[T/C]TCCCAAAGAAGCCTTAGTAGTGTG	60°C - 1 min; 95 °C - 10 min; 50 cycles (95°C - 15 sec., 60°C - 90 s) and 60°C - 1 min.
<i>IL6</i> gene		
-174 [‡]	ACTTTTCCCCCTAGTTGTGTCTTGC[C/G]ATGCTAAAGGACGTCACATTGCACA	60°C - 1 min; 95 °C - 10 min; 50 cycles (95°C - 15 s, 60°C - 90 s) e 60°C - 1 min

[†] rs1800872; [‡] rs1800871; [§] rs1800896; [‡] rs1800795.

The SNPs IL10-1082G/A (rs1800896), -819C/T (rs1800871), -592C/A (rs1800872) and IL6-174G/C (rs1800795) were analysed by pre-designed Taqman SNP genotyping assays (Real Time PCR 7500 System Applied Biosystems, Foster City, CA), using minor groove binding probes labelled with FAM (6 carboxy-fluoresceine) and VIC fluorochloromes to detect the polymorphic or wild alleles. PCR amplification was performed according to the manufacturer's instruction in a volume of 20 µl containing 10 ng genomic DNA. Thermal cycling of optical plates was performed on Real Time PCR System 7500 (Applied Biosystems).

Table S2. Mean scores on the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) domains and subscales of patients with chronic hepatitis C ($n = 55$), age- and gender-matched control group and age- and gender-matched Brazilian reference population.

Quality of life ^a	CHC patient $n = 55$	Control $n = 55$	P^b	CHC patient $n = 55$	Reference population $n = 12,423$ [45, 46]	P^c
MCS Summary	41.3 ± 13.2	54.4 ± 8.6	<0.001	41.3 ± 13.2	53.9 ± 13.0	<0.001
Mental health	58.6 ± 24.6	83.5 ± 16.3	<0.001	58.6 ± 24.6	79.8 ± 12.0	<0.001
Role emotional	52.0 ± 45.4	93.6 ± 22.2	<0.001	52.0 ± 45.4	89.9 ± 13.0	<0.001
Social functioning	66.2 ± 30.3	86.6 ± 20.2	<0.001	66.2 ± 30.3	91.5 ± 10.5	<0.001
Vitality	61.2 ± 26.2	78.7 ± 17.4	<0.001	61.2 ± 26.2	78.6 ± 11.1	<0.001
PCS Summary	49.2 ± 8.5	55.0 ± 4.1	<0.001	49.2 ± 8.5	53.4 ± 3.9	<0.001
General health	66.1 ± 24.3	90.0 ± 11.5	<0.001	66.1 ± 24.3	77.7 ± 11.4	<0.001
Bodily pain	65.2 ± 23.5	86.3 ± 17.5	<0.001	65.2 ± 23.5	85.4 ± 11.7	<0.001
Physical functioning	80.6 ± 22.3	93.8 ± 11.1	<0.001	80.6 ± 22.3	86.5 ± 13.4	0.005
Role physical	65.3 ± 41.4	92.6 ± 19.7	<0.001	65.3 ± 41.4	87.1 ± 11.9	<0.001

a, mean ± SD (standard deviation); CHC, chronic hepatitis C; n , number of individuals; b, P -values related to the comparison between CHC patients and age- and gender-matched control group; c, P -values related to the comparison between CHC patients and age- and gender-matched Brazilian reference population; MCS, Mental Component Summary; PCS, Physical Component Summary. The t test was used for comparison of means. P values ≤ 0.05 were considered significant.

Table S3. Demographic, clinical, psychiatric, virological and genotypes distribution of patients with chronic hepatitis C ($n = 55$) and healthy controls ($n = 55$).

Variables	CHC 55 (100%)	Controls 55 (100%)	<i>P</i>
Demographic			
Male	32 (58.2)	32 (58.2)	1.0
Female	23 (41.8)	23 (41.8)	
Age (years) ^a	42.1 ± 9.0	43.2 ± 9.0	0.53
Clinical comorbidities			
DM	7 (12.7)	0 (0.0)	0.01
HTN	5 (9.1)	0 (0.0)	0.06
Psychiatric comorbidity			
Current MDD	21 (38.2)	0 (0.0)	<0.001
<i>IL6</i> - 174 genotypes			
C/C	4 (7.3)	4 (7.2)	0.03
G/C	12 (21.8)	25 (45.5)	
G/G	39 (70.9)	26 (47.3)	
HEW	0.13	0.77	
<i>IL10</i> - 1082 genotypes			
G/G	4 (7.2)	8 (14.5)	0.45
A/G	20 (36.4)	20 (36.4)	
A/A	31 (56.4)	27 (49.1)	
HEW	0.96	0.32	
<i>IL10</i> - 819/-592 genotypes			
TT/AA	10 (18.2)	4 (7.3)	0.21
CT/CA	28 (50.9)	29 (52.7)	
CC/CC	17 (30.9)	22 (40.0)	
HEW	0.98	0.30	
<i>IL10</i> haplotypes^b			
GCC (High producer)	14/45 (31.1)	14/41 (34.1)	0.82
ATA (Low producer)	28/45 (62.2)	19/41 (46.3)	0.19
Combined <i>IL10</i> ATA haplotype/<i>IL6</i>-174 GG genotype^c			
ATA + <i>IL6</i> GG (High inflammatory profile)	20/41 (48.8)	7/32 (21.9)	0.03

CHC, chronic hepatitis C; a, mean ± standard deviation (SD); DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MDD, major depressive disorder; HEW, Hardy-Weinberg Equilibrium; b, Carriers of diplotypes (*IL10*) GCC/ATA [cases ($n = 10$) and controls ($n = 14$)] were removed from the analysis; c, Carriers of diplotype (*IL10*) GCC/ATA and carriers of ATA + *IL6* GC were removed from the analysis, i. e., (*IL10*) GCC/ATA [cases ($n = 10$) and controls ($n = 14$)] and carriers of the combination of *IL10* ATA haplotype/*IL6*-GC genotype [cases ($n = 4$) and controls ($n = 9$)], respectively.

Table S4. Demographic, clinical, psychiatric, virological and health-related quality of life data of patients with chronic hepatitis C, carriers ($n = 50$) and non-carriers ($n = 54$) of the *IL10* ATA haplotype

Variables	<i>IL10</i> ATA haplotype ^a		<i>P</i>
	ATA IL-10 low producer <i>n</i> (%)	Non ATA Non IL-10 low producer <i>n</i> (%)	
Demographic			
Male	24 (48.0)	22 (40.7)	0.46
Female	26 (52.0)	32 (59.3)	
Age (years) ^b	50.1 ± 8.7	54.9 ± 12.7	0.03
Clinical comorbidities			
DM	11 (22.0)	13 (24.1)	0.80
HTN	14 (28.0)	24 (44.0)	0.08
Stage of liver disease			
Compensated cirrhosis present	12 (24.0)	8 (14.8)	0.24
Psychiatric comorbidity			
Current major depressive disorder	19 (38.0)	8 (14.8)	0.007
Virological parameters			
Viral load HCV-RNA [Log ₁₀ IU/ml] ^c	5.84 (5.35 - 6.36)	5.50 (4.95 - 5.96)	0.06
Genotype 1	27 (75.0)	40 (87.0)	0.17
Generic HRQOL questionnaire scores^c			
PCS SF-36 Summary	50.0 (43.1 - 55.1)	50.6 (42.2 - 56.8)	0.56
MCS SF-36 Summary	46.1 (29.3 - 56.5)	51.0 (38.8 - 58.4)	0.16
Specific HRQOL questionnaire scores (LDQOL)^c			
Symptoms related to liver disease	79.4 (66.5 - 89.7)	87.1 (75.3 - 91.8)	0.16
Effects of liver disease on activities of daily living	79.3 (50.0 - 90.9)	93.8 (71.4 - 100)	0.01
Concentration	78.6 (56.2 - 97.3)	92.9 (71.4 - 100)	0.13
Memory	77.1 (53.1 - 100)	75.0 (54.2 - 91.7)	0.71
Quality of social interaction	68.9 (50.0 - 85.0)	80.0 (65.0 - 95.0)	0.01
Health distress	62.5 (37.5 - 100)	81.3 (68.8 - 100)	0.04
Sleep problems	62.5 (40.0 - 86.3)	70.0 (50.0 - 90.0)	0.52
Loneliness	87.5 (60.0 - 100)	95.0 (80.0 - 100)	0.34
Hopelessness	81.3 (68.8 - 100)	100 (81.3 - 100)	0.008
Stigma of liver disease	87.5 (66.7 - 100)	100 (79.2 - 100)	0.05
Sexual function	63.9 (44.0 - 83.3)	91.7 (77.8 - 91.7)	0.004
Sexual problem	77.8 (63.9 - 100)	88.9 (77.8 - 100)	0.25

a, Carriers of diplotypes GCC/ATA ($n = 28$) were removed from the analysis; CHC, chronic hepatitis C; *n*, number of subjects; b, mean ± standard deviation (SD); DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; c, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile; MDD, major depressive disorder; HCV, hepatitis C virus; PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary; SF-36, the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, LDQOL, Liver Disease Quality of Life Questionnaire; *P* values ≤0.05 were considered significant. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The t test and two-tailed Mann-Whitney U test were used for comparison of means and medians, respectively.

Table S5. Demographic, clinical, psychiatric, virological and health-related quality of life data of patients with chronic hepatitis C, carriers ($n = 85$) and non-carriers ($n = 9$) of the *IL6-174GG* genotype

Variables	<i>IL6-174G/C</i> genotype ^a		<i>P</i>
	<i>IL61-74GG</i> genotype	Non <i>IL6-174GG</i> genotype	
	IL-6 high producer <i>n</i> (%)	Non IL-6 high producer <i>n</i> (%)	
Demographic			
Male	39 (45.9)	6 (66.7)	0.24
Female	46 (54.1)	3 (33.3)	
Age (years) ^b	51.8 ± 12.0	49.6 ± 10.6	0.59
Clinical comorbidities			
DM	23 (27.1)	0 (0.0)	0.11
HTN	30 (35.3)	3 (33.3)	0.91
Stage of liver disease			
Compensated cirrhosis present	16 (18.8)	3 (33.3)	0.38
Psychiatric comorbidity			
Current major depressive disorder	21 (24.7)	1 (11.1)	0.68
Virological parameters			
Viral load HCV-RNA [Log ₁₀ IU/ml] ^c	5.68 (5.30 - 6.14)	5.87 (3.11 - 6.49)	0.95
Genotype 1	58 (84.1)	5 (71.4)	0.34
Generic HRQOL questionnaire scores^c			
PCS SF-36 Summary	49.1 (41.2 - 56.0)	54.5 (46.6 - 58.3)	0.21
MCS SF-36 Summary	44.7 (32.3 - 55.8)	50.0 (48.0 - 55.4)	0.33
Specific HRQOL questionnaire scores (LDQOL)^c			
Symptoms related to liver disease	81.2 (66.2 - 89.1)	90.6 (81.8 - 97.1)	0.04
Effects of liver disease on activities of daily living	85.7 (63.1 - 99.2)	97.5 (58.8 - 100)	0.26
Concentration	89.3 (58.0 - 100)	89.3 (80.4 - 100)	0.51
Memory	77.1 (50.0 - 99.0)	91.7 (64.6 - 100)	0.19
Quality of social interaction	73.2 (53.9 - 90.0)	85.0 (52.9 - 95.0)	0.42
Health distress	75.0 (43.8 - 100)	87.5 (50.0 - 93.8)	0.97
Sleep problems	60.0 (50.0 - 80.0)	70.0 (57.5 - 85.0)	0.37
Loneliness	85.0 (66.3 - 100)	95.0 (85.0 - 100)	0.18
Hopelessness	93.8 (75.0 - 100)	100 (81.3 - 100)	0.49
Stigma of liver disease	87.5 (70.8 - 100)	100 (93.8 - 100)	0.08
Sexual function	83.3 (58.3 - 91.7)	91.7 (79.2 - 95.8)	0.31
Sexual problem	88.9 (66.7 - 100)	100 (88.9 - 100)	0.15

a Carriers of genotype GC ($n = 38$) were removed from the analysis; CHC, chronic hepatitis C; *n*, number of subjects; b, mean ± standard deviation (SD); DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; c, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile; MDD, major depressive disorder; HCV, hepatitis C virus; PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary; SF-36, the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey, LDQOL, Liver Disease Quality of Life Questionnaire; *P* values ≤0.05 were considered significant. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The t test and the two-tailed Mann-Whitney U test were used for comparison of means and medians, respectively.

Characteristics of the healthy individuals with and without *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* polymorphism

The characteristics of the healthy individuals ($n = 98$) carriers and non-carriers of *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype, respectively as well as the carriers and non-carriers of combined *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype are shown in supplementary tables 6, 7 and 8 (Tables S6, S7 and S8). When HRQOL scores were analysed, *IL10* ATA haplotype, *IL6-174GG* genotype and the combined *IL10* ATA haplotype and *IL6-174GG* genotype were not associated with lower health-related quality of life scores in the control group (Tables S6, S7 and S8).

Table S6. Demographic, clinical, psychiatric and health-related quality of life data of healthy individuals, carriers ($n = 32$) and non-carriers ($n = 41$) of the *IL10* ATA haplotype

Variables	<i>IL10</i> ATA haplotype ^a		<i>n</i>	<i>P</i>
	ATA <i>IL-10</i> low producer <i>n</i> (%)	Non-ATA Non <i>IL-10</i> low producer (%)		
Demographic				
Male	14 (43.8)	23 (56.1)		0.30
Female	18 (56.2)	18 (43.9)		
Age (years) ^b	37.4 ± 10.7	35.5 ± 9.5		0.42
Clinical comorbidities				
DM	0 (0.0)	0 (0.0)		NA
HTN	0 (0.0)	0 (0.0)		NA
Psychiatric comorbidity				
Current MDD	0 (0.0)	0 (0.0)		NA
Generic HRQOL questionnaire scores^c				
PCS SF-36 Summary	56.2 (53.6 - 57.9)	55.9 (53.3 - 58.0)		0.91
MCS SF-36 Summary	54.9 (50.8 - 59.1)	56.4 (48.4 - 59.5)		0.77

a, Carriers of diplotypes GCC/ATA ($n = 25$) were removed from the analysis; *n*, number of subjects; b, mean ± standard deviation (SD); DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; c, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile; MDD, major depressive disorder; PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary; SF-36, the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; NA, not applicable; *P* values ≤0.05 were considered significant. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The t test and two-tailed Mann-Whitney U test were used for comparison of means and medians, respectively

Table S7. Demographic, clinical, psychiatric and health-related quality of life data of healthy individuals, carriers ($n = 50$) and non-carriers ($n = 7$) of the *IL6*-174GG genotype.

Variables	Combined <i>IL6</i> GG genotype ^a		<i>P</i>
	<i>IL6</i> GG genotype	Non <i>IL6</i> GG genotype	
	IL-6 high producer <i>n</i> (%)	Non IL-6 high producer <i>n</i> (%)	
Demographic			
Male	27 (54.0)	3 (42.9)	0.70
Female	23 (46.0)	4 (57.1)	
Age (years) ^b	34.7 ± 11.0	36.1 ± 9.0	0.75
Clinical comorbidities			
DM	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
HTN	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Psychiatric comorbidity			
Current MDD	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Generic HRQOL questionnaire scores^c			
PCS SF-36 Summary	59.2 (52.8 - 62.7)	57.0 (56.4 - 59.4)	0.40
MCS SF-36 Summary	50.7 (41.1 - 58.0)	55.7 (52.7 - 63.1)	0.12

a, Carriers of genotype GC ($n = 41$) were removed from the analysis; *n*, number of subjects; b, mean ± standard deviation (SD); DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; c, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile; MDD, major depressive disorder; PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary; SF-36, the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; NA, not applicable; *P* values ≤0.05 were considered significant. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The t test and Mann-Whitney U test were used for comparison of means and medians, respectively.

Table S8. Demographic, clinical, psychiatric and health-related quality of life data of healthy individuals, carriers ($n = 14$) and non-carriers ($n = 45$) of the combined *IL10* ATA haplotype and *IL6*-174GG genotype

Variables	Combined <i>IL10</i> ATA haplotype and <i>IL6</i> -174GG genotype ^a		<i>P</i>
	ATA + GG	Non ATA + GG	
	High inflammatory profile <i>n</i> (%)	Low inflammatory profile <i>n</i> (%)	
Demographic			
Male	6 (42.9)	25 (55.6)	0.41
Female	8 (57.1)	20 (44.4)	
Age (years) ^b	38 ± 10.3	36.2 ± 9.3	0.53
Clinical comorbidities			
DM	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
HTN	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Psychiatric comorbidity			
Current MDD	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Generic HRQOL questionnaire scores^c			
PCS SF-36 Summary	56.6 (53.3 - 59.0)	55.9 (53.3 - 57.9)	0.35
MCS SF-36 Summary	55.5 (49.9 - 58.6)	56.4 (50.2 - 59.5)	0.56

a, Carriers of diplotypes (*IL10*) GCC/ATA ($n = 25$) and haplotype (*IL 10*) ATA/genotype (*IL 6*) GC ($n = 14$) were removed from the analysis; *n*, number of subjects; b, mean ± standard deviation (SD); DM, diabetes mellitus; HTN, hypertension; MDD, major depressive disorder; c, [Median and interquartile range (IQR), 25th-75th percentile; PCS, Physical Component Summary; MCS, Mental Component Summary; SF-36, the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; NA, not applicable; *P* values ≤0.05 were considered significant. The asymptotic Pearson's χ^2 test was used to compare categorical variables. The t test and Mann-Whitney U test were used for comparison of means and medians, respectively.

Table S9. Variables associated with health-related quality of life (HRQOL) in patients with chronic hepatitis C ($n = 132$) using the generic HRQOL instrument.

SF-36 domains ^a / variables	MCS	MH	RE	SF	VT	PCS	GH	BP	PF	RP
Age										
Adjusted R^2	0.04	0.04	-0.01	0.01	-0.01	0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.00
P -value	0.04	0.03	0.52	0.17	0.48	0.14	0.86	0.77	0.76	0.54
Sex										
Adjusted R^2	-0.08	0.00	-0.01	-0.01	0.00	-0.00	-0.01	0.01	-0.00	-0.01
P -value	0.80	0.30	0.97	0.95	0.31	0.39	0.80	0.19	0.95	0.71
Cirrhosis										
Adjusted R^2	0.01	0.03	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	-0.00	0.03	-0.00	-0.00
P -value	0.17	0.08	0.35	0.68	0.58	0.83	0.44	0.13	0.40	0.43
HTN										
Adjusted R^2	-0.00	-0.01	-0.01	-0.01	-0.01	0.11	0.00	0.01	0.12	0.01
P -value	0.40	0.71	0.98	0.08	0.51	0.001	0.23	0.21	< 0.001	0.17
DM										
Adjusted R^2	-0.01	0.00	-0.01	-0.01	0.00	0.01	-0.01	0.00	0.09	-0.01
P -value	0.76	0.21	0.75	0.57	0.34	0.14	0.97	0.26	0.003	0.97
MDD										
Adjusted R^2	0.34	0.30	0.11	0.27	0.19	0.01	0.08	0.05	0.04	0.09
P -value	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	0.15	0.005	0.02	0.03	0.003
ATA + GG										
Adjusted R^2	0.04	0.04	0.03	0.03	0.01	0.00	0.02	-0.00	0.02	0.03
P -value	0.04	0.05	0.08	0.07	0.17	0.29	0.11	0.56	0.10	0.08

a, Health-related quality of life (HRQOL) scores on the eight domains and two summaries of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36); MCS, Mental Component Summary; MH, Mental Health; RE, Role Emotional; SF, Social Functioning; VT, Vitality; PCS, Physical Component Summary; GH, General Health; BP, Bodily Pain; PF, Physical Functioning; RP, Role Physical. HTN, blood hypertension; DM, diabetes mellitus; MDD, major depressive disorder; ATA + GG, Combined *IL10* ATA haplotype and *IL6*-174GG genotype. The linear regression analyses were employed to select the variables potentially associated ($P \leq 0.10$) to each of the HRQOL outcomes (i.e. the eight HRQOL-domains and both HRQOL-subscores). These variables were selected and included in multivariate linear regression analyses. Adjusted R^2 [explained variance (%)].

Factors associated with changes in health-related quality of life (HRQOL) scores in healthy individuals

Generic HRQOL instrument in healthy individuals (n = 98)

In the multivariate analysis, old age was associated with lower mental component summary (Table S11). Poorer HRQOL was observed for the mental health, vitality and physical functioning domains in female sex individuals as presented in Supplementary Table 11. Univariate analysis is shown in supplementary Table 10.

Table S10. Variables associated with health-related quality of life (HRQOL) in healthy individuals ($n = 98$) using the generic HRQOL instrument.

SF-36 domains ^a / variables	MCS	MH	RE	SF	VT	PCS	GH	BP	PF	RP
Age										
Adjusted R^2	0.04	0.02	0.005	0.001	0.04	0.001	0.02	0.001	0.002	0.001
P -value	0.04	0.08	0.23	0.78	0.02	0.41	0.11	0.60	0.27	0.77
Sex										
Adjusted R^2	0.02	0.03	0.001	0.001	0.09	0.008	0.02	0.001	0.03	0.001
P -value	0.10	0.04	0.95	0.30	0.002	0.18	0.09	0.37	0.05	0.92
HTN										
Adjusted R^2	NA									
P -value	NA									
DM										
Adjusted R^2	NA									
P -value	NA									
MDD										
Adjusted R^2	NA									
P -value	NA									
ATA + GG										
Adjusted R^2	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.008	0.001	0.001	0.015
P -value	0.61	0.33	0.88	0.94	0.95	0.35	0.24	0.98	0.41	0.18

a, Health-related quality of life (HRQOL) scores on the eight domains and two summaries of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36); MCS, Mental Component Summary; MH, Mental Health; RE, Role Emotional; SF, Social Functioning; VT, Vitality; PCS, Physical Component Summary; GH, General Health; BP, Bodily Pain; PF, Physical Functioning; RP, Role Physical. HTN, blood hypertension; DM, diabetes mellitus; MDD, major depressive disorder; ATA + GG, Combined *IL10* ATA haplotype and *IL6*-174GG genotype; NA, not applicable. The linear regression analyses were employed to select the variables potentially associated ($P \leq 0.10$) to each of the HRQOL outcomes (i.e. the eight HRQOL-domains and both HRQOL-subscores). These variables were selected and included in multivariate linear regression analyses. Adjusted R^2 [explained variance (%)].

Table S11. Variables associated with health-related quality of life (HRQOL) in healthy individuals ($n = 98$) using the generic HRQOL instrument.

SF-36 domains, summaries ^a /variables	Beta	95%CI	Adjusted R^2	P -value
<i>MCS Summary</i>				
Old age	0.16	0.009;0.51	0.40	0.04
Mental health				
Female sex	-5.99	-11.81; -0.17	0.30	0.04
Role emotional				
-	-	-	-	-
Social functioning				
-	-	-	-	-
Vitality				
Female sex	-9.06	-15.54;-2.58	0.11	0.007
<i>PCS Summary</i>				
-	-	-	-	-
General health				
-	-	-	-	-
Bodily pain				
-	-	-	-	-
Physical functioning				
Female sex	-4.25	-8.40; -0.10	0.03	0.05
Role physical				
-	-	-	-	-

a, Health related quality of life (HRQOL) scores on the eight domains and two summaries of the Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36); 95% CI, 95% confidence interval; Adjusted R^2 [explained variance (%)]; MCS, Mental Component Summary; PCS, Physical Component Summary; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; MDD, major depressive disorder; ATA + GG, Combined *IL10* ATA haplotype and *IL6*-174GG genotype. The multivariate linear regression analyses were employed to identify the variables were significantly ($P \leq 0.05$) related to each of the HRQOL outcomes (i.e. the eight HRQOL-domains and both HRQOL-subscores). The linear regression models were appropriately adjusted according to the F -test of the ANOVA ($P < 0.05$).

Table S12. Variables associated with health-related quality of life (HRQOL) in patients with chronic hepatitis C ($n = 132$) using the specific HRQOL instrument.

LDQOL domains ^a / variables	SRLD	ELDADL	CO	ME	QSI	HD	SP	LO	HO	SLD	SF	SP
Age												
Adjusted R^2	-0.01	0.01	0.04	0.00	0.00	0.01	-0.01	-0.00	-0.01	0.01	-0.02	0.03
P -value	0.56	0.21	0.25	0.31	0.25	0.16	0.97	0.39	0.66	0.19	0.61	0.12
Sex												
Adjusted R^2	0.04	-0.00	0.03	0.07	-0.01	0.03	0.05	-0.01	-0.01	-0.00	-0.02	-0.02
P -value	0.03	0.39	0.07	0.009	0.68	0.07	0.02	0.85	0.86	0.43	0.59	0.81
Cirrhosis												
Adjusted R^2	0.00	-0.00	-0.00	-0.01	0.03	-0.01	-0.07	-0.01	-0.01	-0.01	0.10	-0.01
P -value	0.33	0.44	0.58	0.78	0.08	1.00	0.51	0.66	0.61	0.74	0.02	0.39
HTN												
Adjusted R^2	0.01	-0.01	-0.01	0.02	-0.01	-0.00	0.02	-0.01	-0.01	0.00	-0.02	0.06
P -value	0.16	0.52	0.52	0.10	0.96	0.43	0.11	0.89	0.57	0.24	0.68	0.06
DM												
Adjusted R^2	0.00	-0.01	-0.01	0.02	0.00	0.01	0.01	0.00	-0.01	-0.01	0.01	0.08
P -value	0.31	0.49	0.51	0.10	0.31	0.23	0.31	0.33	0.49	0.66	0.20	0.03
MDD												
Adjusted R^2	0.20	0.07	0.17	0.14	0.16	0.18	0.15	0.06	0.11	0.19	-0.00	-0.01
P -value	0.001	0.01	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.01	0.001	<0.001	0.42	0.55
GG+ATA												
Adjusted R^2	0.03	0.07	0.01	-0.01	0.06	0.04	0.01	0.03	0.03	0.03	0.27	0.03
P -value	0.06	0.01	0.20	0.50	0.02	0.03	0.15	0.09	0.06	0.06	<0.001	0.16

a, Health-related quality of life (HRQOL) scores on the twelve domains of Liver Disease Quality of Life Questionnaire (LDQOL1.0); SRLD, Symptoms of Liver Disease; ELDADL, Effects of Liver Disease; CO, Concentration; ME, Memory; QSI, Quality of Social Interaction; HD; Health Distress; SP; Sleep Problems; LO, Loneliness; HO, Hopelessness; SLD, Stigma of Liver Disease; SF, Sexual Functioning; SP, Sexual Problems. HTN, blood hypertension; DM, diabetes mellitus; MDD, major depressive disorder; ATA + GG, Combined *IL10* ATA haplotype and *IL6*-174GG genotype. The linear regression analyses were employed to select the variables potentially associated ($P \leq 0.10$) to each of the HRQOL outcomes (i.e. the eight HRQOL-domains and both HRQOL-subcales). These variables were selected and included in multivariate linear regression analyses. Adjusted R^2 [explained variance (%)].

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Achados relevantes do trabalho:

- Os escores dos domínios de QVRS (questionário genérico, SF-36) foram significativamente menores em pacientes com hepatite C crônica comparados aos controles;
- Os escores dos domínios de QVRS (questionário genérico, SF-36) foram significativamente menores em pacientes com hepatite C crônica comparados à população brasileira de referência;
- A prevalência do transtorno depressivo maior foi significativamente maior em pacientes com hepatite C crônica carreadores comparado aos não-carreadores do haplótipo ATA do gene *IL10* combinado ao genótipo GG do gene *IL6*.
- O transtorno depressivo maior associou-se à redução significativa dos escores de QVRS em sete domínios e no sumário do componente mental do questionário genérico (SF-36);
- O transtorno depressivo maior associou-se à redução significativa dos escores de QVRS em onze domínios do questionário específico (LDQOL);
- A redução dos escores do domínio Capacidade Funcional do SF-36 associou-se com a presença do haplótipo ATA do gene *IL10* combinado ao genótipo GG do gene *IL6*;
- A redução dos escores de três domínios do LDQOL, efeito da doença hepática nas atividades diárias, qualidade da interação social e função sexual, associou-se com a presença do haplótipo ATA do gene *IL10* combinado ao genótipo GG do gene *IL6*;
- Não houve associação entre características virológicas e QVRS.

O presente estudo é pioneiro ao demonstrar a associação entre menores escores de qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica e a presença da combinação entre haplótipo ATA do gene *IL10* e genótipo *IL6-174GG*;

Os resultados do presente estudo apontam para a associação entre o desequilíbrio na produção/liberação de citocinas pró- e anti-inflamatórias e a redução dos escores de QVRS em pacientes cronicamente infectados pelo VHC. Esses achados suscitam futuras investigações sobre potenciais mecanismos biológicos envolvidos na redução da QVRS em pacientes com hepatite C. Ainda, o conhecimento aprofundado desses mecanismos, isto é, a identificação de genes e marcadores inflamatórios implicados na redução da QVRS, resultará na elaboração de estratégias que visem melhorar a qualidade de vida pacientes com hepatite C crônica.

REFERÊNCIAS

- ABDO, A.A. Hepatitis C and poor quality of life: is it the virus or the patient? **Saudi J Gastroenterol.**, v.14, n. 3, p.109-113, Jul. 2008.
- ALEXANDER, K. et al. Evidence of associations between cytokine gene polymorphisms and quality of life in patients with cancer and their family caregivers. **Oncol Nurs Forum.**, v. 41, n. 5, p. 267-281, Set. 2014.
- ALEXANDER, K. et al. Phenotypic and molecular characteristics associated with various domains of quality of life in oncology patients and their family caregivers. **Qual Life Res.**, v. 25, n. 11, p. 2853-2868, 2016.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic And Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV**. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
- AMODIO, P. et al. Hepatitis C virus infection and health-related quality of life. **World J Gastroenterol.**, v. 18, n. 19, p. 2295-2299, Mai. 2012.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 22, n. 3, p. 106-115, 2000.
- AOUIZERAT, B.E. et al. Preliminary evidence of a genetic association between tumor necrosis factor alpha and the severity of sleep disturbance and morning fatigue. **Biol Res Nurs.**, v. 11, n. 1, p. 27-41, Jul. 2009.
- AFZAL M.S. et al. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms and hepatitis C susceptibility in Pakistan. **J Infect Dev Ctries.**, v. 5, n. 6, p. 473-479, Jul. 2011.
- ARAÚJO, R.F. **Prevalência do transtorno depressivo maior em pacientes com hepatite C crônica e características psicométricas de instrumentos diagnósticos para o rastreamento de quadros depressivos**. Dissertação (Mestrado, Programa de Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.
- BARBARINI EH. Aspectos conceituais e metodológicos das medidas de qualidade de vida para crianças. **Anais do XIII Encontro de Iniciação Científica da PUC**, Campinas, 2008.
- BAILEY, D.E.Jr. et al. Uncertainty, symptoms, and quality of life in persons with chronic hepatitis C. **Psychosomatics**, v. 50, n. 2, p. 138- 46, Abr. 2009.
- BLASIOLE, J.A. et al. Mental and physical symptoms associated with lower social support for patients with hepatitis C. **World Journal of Gastroenterology**, v. 12, n. 29, p. 4665-4672, 2006.

BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v. 24, p. 289-293, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. 2011. 144p. Normas e Manuais Técnicos, "Ministério da Saúde"; Brasília, 2011.

CANTARELLI, F.B. et al. Quality of life in patients with osteoporosis fractures: cultural adaptation, reliability and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. **Clin Exp Rheumatol.**, v. 17, p. 547-551, 1999.

CARTA, M.G. et al. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. **Clin Pract Epidemiol Ment Health.**, v. 23., p. 3-22, Oct., 2007.

CASELLAS, F. et al. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. **Qual Life Res.**, v. 11, p. 775-781, 2002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Measuring Healthy Days**. Atlanta, Georgia: CDC, Nov. 2000. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hrqol/pdfs/mhd.pdf>. Acesso em: 16/01/2018.

CENTER FOR DISEASE ANALYSIS. **Hepatitis Maps: HCV**. Colorado, 2012. Disponível em: <http://www.centerforda.com/HepC/HepMap.html>. Acesso em: 16/01/2018.

CENTER FOR DISEASE ANALYSIS. **HCV Epidemiology – Summary Slides**. Colorado, 2015. Disponível em: <http://www.centerforda.com/downloads.htm>. Acesso em: 16/01/2018.

CHILD, C.G.; TURCOTTE, J.G. Surgery and portal hypertension. **Major Probl Clin Surg.**, v. 1, p.1-85, 1964.

CHO, HJ; PARK, E. Quality of Life of Chronic Hepatitis C Patients and Its Associated Factors. **Osong Public Health and Research Perspectives**, v. 8, n. 2, p. 124-129, 2017.

CICONELLI, R.M. et al. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol.**, v. 39, p. 143-150, 1999.

CLOUET, F. et al. Type 2 Diabetes and Short Form 36-items Health Survey. **Diabetes Metab.**, v. 27, p. 711-717, 2001.

COELHO, C.L.S. et al. Higher prevalence of major depressive symptoms in Brazilians aged 14 and older. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 35, n. 2, p. 142-149, Jun. 2013.

CUMMINS, R.A. **Directory of instruments to measure quality of life and cognate areas**. Melbourne, Australia: Deakin University. 1995.

CUNHA, L.R. **Influência do transtorno depressivo maior e dos transtornos de ansiedade na qualidade de vida de pacientes com hepatite C crônica**. Dissertação (Mestrado, Programa de Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.

CURREY, S.S. et al. Performance of a generic health-related quality of life measure in a clinic population with rheumatic disease. **Arthritis Rheum.**, v. 49, n. 5, p. 658-664, Out. 2003.

CUSSIGH, A. et al. Interleukin 6 promoter polymorphisms influence the outcome of chronic hepatitis C. **Immunogenetics**, v. 63, n. 1, p. 33-41, Jan. 2011.

DAN, A.A. et al. Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Aliment Pharmacol Ther.**, v. 26, n. 6, p. 815-820, Set. 2007.

DANTZER, R.; KELLEY, K.W. Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. **Brain Behav Immun.**, v. 21, n. 2, p. 153-160, Fev. 2007.

DANTZER, R. et al. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. **Psychoneuroendocrinology**, v. 36, n. 3, p. 426-436, Abr. 2011.

DAVIS, G.L. et al. Assessing health-related quality of life in chronic hepatitis C using the Sickness Impact Profile. **Clin Ther.**, v. 16, n. 2, p. 334-343, Abr. 1994.

D'AMICO G. et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. **Aliment Pharmacol Ther.**, v. 39, n. 10, p. 1180-1193, Mai. 2014.

DHABHAR, F.S. et al. Low serum IL-10 concentrations and loss of regulatory association between IL-6 and IL-10 in adults with major depression. **J Psychiatr Res.**, v. 43, n. 11, p. 962-969, Jul. 2009.

DIAS TEIXEIRA, M.C. et al. A new insight into the differences among non-cirrhotic and cirrhotic patients using the liver disease quality of life instrument (LDQOL). **Ann Hepatol.**, v. 4, n. 4, p. 264-271, Dez. 2005.

DUNN, A.J.; SWIERGIEL, A.H. The role of cytokines in infection-related behavior. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 840, p. 577-585, Mai. 1998.

DUNN, A.J.; SWIERGIEL, A.H.; DE BEAUREPAIRE, R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies?. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 29, n. 4-5, p. 891-909, 2005.

DUSHEIKO, G. The impact of antiviral therapy for hepatitis C on the quality of life: a perspective. **Liver Int.**, v. 37, supl.1, p. 7-12, Jan. 2017.

EL-SERAG, H.B. et al. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. **Gastroenterology**, v. 123, n. 2, p. 476-482, Ago. 2002.

FABRÍCIO-SILVA, G.M. et al. Association of cytokine gene polymorphisms with hepatitis C virus infection in a population from Rio de Janeiro, Brazil. **Hepatic Medicine**, v. 7, p. 71-79, 2015.

FELGER, J.C.; LOTRICH, F.E. Inflammatory Cytokines in Depression: Neurobiological Mechanisms and Therapeutic Implications. **Neuroscience**, v. 246, p. 199-229, 2013.

FERREIRA, Francisco Augusto Porto. **Impacto do diagnóstico das hepatites B e C na qualidade de vida de doadores voluntários de sangue**. 2010. 166p Tese (Doutorado, Programa de Ciências Médicas). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010.

FERRARI, A.J. et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychol Med.**, v. 43, n. 3, p. 471-481, Mar. 2013.

FISHMAN, D. et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 102, n. 7, p. 1369-1376, 1998.

FONTANA, R.J. et al. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. **J Hepatol.**, v. 36, n. 3, p. 401-407, Mar. 2002.

FOSTER, G.R.; GOLDIN, R.D.; THOMAS, H.C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. **Hepatology**, v. 27, n. 1, p. 209-212, Jan. 1998.

FOSTER, G.R. Quality of life considerations for patients with chronic hepatitis C. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 16, p. 605-611, 2009.

GABAY, C. Interleukin-6 and chronic inflammation. **Arthritis Res Ther.**, v. 8, Supl. 2:S3, 2006.

GARRAT, A. et al. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. **BMJ.**, v.324, p.141-147, 2002.

GIANNITRAPANI, L. et al. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G/C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 16, p. 2449-2455, 2013.

GILL, T.M.; FEINSTEIN, A.R. A critical appraisal of the quality-of-life measurements. **JAMA**, v. 272, p. 619-626, 1994.

GILL, K. et al. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. **Hepatology International**, v. 10, n. 3, p. 415-423, 2016.

GRALNEK, I.M. et al. Development and evaluation of the Liver Disease Quality of Life instrument in persons with advanced, chronic liver disease-the LDQOL 1.0. **Am J Gastroenterol.**, v. 95, n. 12, p. 3552-3565, Dez. 2000.

GUTTELING, J.J. et al. Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. **Neth J Med.**, v. 65, n. 7, p. 227-234, Ago. 2007.

HAMPTON, T. Patients' genes may influence quality of life before cancer chemotherapy. **JAMA.**, v. 292, p. 673-674, 2004.

HAROON, E.; RAISON, C.L.; MILLER, A.H. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 1, p. 137-162, 2012.

HUGHES, S. et al. Social support predicts inflammation, pain, and depressive symptoms: Longitudinal relationships among breast cancer survivors. **Psychoneuroendocrinology**, v. 42, p. 38-44, 2014.

HUNTER, C.A.; JONES, S.A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. **Nat Immunol.**, v. 16, n. 5, p. 448-457, Mai. 2015.

HUSSAIN, K.B. et al. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. **Am J Gastroenterol.**, v. 96, n. 9, p. 2737-2744, Set. 2001.

IYER, S.S.; CHENG, G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. **Critical reviews in immunology**, v. 32, n. 1, p. 23-63, 2012.

LAGUARDIA, J. et al. Psychometric evaluation of the SF-36 (v.2) questionnaire in a probability sample of Brazilian households: results of the survey Pesquisa Dimensões Sociais das Desigualdades (PDSD), Brazil, 2008. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 9, p. 61-71, Ago. 2011

LAGUARDIA, J. et al. Brazilian normative data for the Short Form 36 questionnaire, version 2. **Rev. bras. epidemiol.**, São Paulo, v. 16, n. 4, p. 889-897, Dez. 2013.

LANG, C.A. et al. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. **J Pain Symptom Manage.**, v. 31, n. 4, p. 335-344, Abr. 2006.

LOFTIS, J.M.; HUCKANS, M.; MORASCO, B.J. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: Current theories and novel treatment strategies. **Neurobiology of disease**, v. 37, n. 3, p. 519-533, 2010.

LOTRICH, F. Inflammatory cytokines, growth factors, and depression. **Curr Pharm Des.**, v. 18, n. 36, p. 5920-5935, 2012.

KESSLER, R.C.; BROMET, E.J. The epidemiology of depression across cultures. **Annual review of public health**, v. 34, p. 119-138, 2013.

KNAPP, S. et al. Interleukin-10 promoter polymorphisms and the outcome of hepatitis C virus infection. **Immunogenetics**, v. 55, n. 6, p. 362-369, Set. 2003.

KRAUS, M.R. et al. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. **World J Gastroenterol.**, v. 11, n. 12, p. 1769-1774, Mar. 2005.

KWAN, J.W. et al. The impact of chronic hepatitis C and co-morbid illnesses on health-related quality of life. **Qual Life Res.**, v. 17, n. 5, p. 715-724, 2008.

MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. **Blood Press**, v. 23, n. 1, p. 03-16, Fev. 2014.

MARCHESINI, G. et al. Italian Study Group for quality of life in cirrhosis. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 120, n. 1, p. 170-178, Jan. 2001.

MCAFOOSE, J.; BAUNE, B.T. Evidence for a cytokine model of cognitive function. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 33, n. 3, p. 355-366, Mar. 2009.

MCHORNEY, C.A.; WARE, J.E.JR.; RACZEK, A.E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. **Med Care.**, v. 31, n. 3, p. 247-263, Mar. 1993.

MESQUITA, A.R. et al. IL-10 modulates depressive-like behavior. **J Psychiatr Res.**, v. 43, n. 2, p. 89-97, Dez. 2008.

MILLER, A.H.; MALETIC, V.; RAISON, C.L. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 732-741, 2009.

MINUK, G.Y. et al. Patient concerns regarding chronic hepatitis C infections. **J Viral Hepat.**, v.12, n. 1, p. 51-57, Jan. 2005.

MIYAZAKI, T. et al. Association between perceived social support and Th1 dominance. **Biol Psychol.**, v. 70, n. 1, p. 30-37, Set. 2005.

MORRIS, J. et al. The use of quality of life data in clinical practice. **Qual Life Res.**, v. 7, p. 85-91, 1998.

NELSON, D.R. et al. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. **Gastroenterology**, v. 118, n. 4, p. 655-660, Abr. 2000.

OLOMOLAIYE, O.; WOOD, N.A.; BIDWELL, J.L. A novel N141I polymorphism in the human IL-6 promoter. **Eur J Immunogenet.**, v. 25, n. 2-3, p. 267, Abr. 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Constitution of the World Health Organization. **Organização Mundial da Saúde**, Genebra, 1947.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [A]. Global Hepatitis Report. **Organização Mundial da Saúde**, Genebra, p. 1-83, Abr. 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [B]. **Hepatitis C Fact Sheet [Internet]**. Genebra: Organização Mundial da Saúde; Out. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Acesso em: 16/01/2018;

PASSOS, Afonso Dinis Costa. Hepatite C: aspectos críticos de uma epidemia silenciosa. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 1764-1765, Ago. 2006.

PIMENTA, F.A.P. et al. Avaliação da qualidade de vida de aposentados com a utilização do questionário SF-36. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 54, p. 55-60, 2008.

POWELL, E.E. et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 828-833, Abr. 2000.

PUGH, R.N, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. **Br J Surg**, v. 60, n.8, p. 646-649, Ago. 1973.

RAUSCH, S.M. et al. Relationship Between Cytokine Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Symptom Burden and Quality of Life in Lung Cancer Survivors. **Cancer**, v. 116, n. 17, p. 4103-4113, 2010.

REBLIN, M.; UCHINO, B.N. Social and Emotional Support and its Implication for Health. **Current opinion in psychiatry**, v. 21, n. 2, p. 201-205, 2008.

ROCHA, A.D. et al. Qualidade de vida, ponto de partida ou resultado final? **Ciênc & Saúde Coletiva**, v. 5, p. 63-81, 2000.

ROQUE, S. et al. Interleukin-10: A Key Cytokine in Depression?. **Cardiovascular Psychiatry and Neurology**, v. 2009, p. 187894, 2009.

SAAB, S. et al. Differences in health-related quality of life scores after orthotopic liver transplantation with respect to selected socioeconomic factors. **Liver Transpl.**, v. 17, n. 5, p. 580-590, Mai. 2011.

SCHMIDT-ARRAS, D.; ROSE-JOHN, S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. **J Hepatol.**, v. 64, n. 6, p. 1403-1415, Jun. 2016.

SEIDL, E.M.F.; ZANNON, C. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. **Cad Saúde Publica**, v. 20, n. 2, p. 580-588, 2004.

SLAVENBURG, S; VAN OIJEN, M.G.H; SPIEGEL, B.M.R. Comparison of health related quality of life between populations. **Liver international**, v. 28, n. 2, p. 285-286, 2008.

SHEEHAN, D. V. et al. The Mini International Neuropsychiatry Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and CID-10. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, n. 20, p. 22-33, 1998.

SILVA, L.D. et al. Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 37, n. 1, p. 21-30, Mar. 2015.

SEPAHI, S. et al. Haplotype Analysis of Interleukin-10 Gene Promoter Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Infection: A Case Control Study. **Viral Immunology**, v. 27, n. 8, p. 398-403, 2014.

SOFIAN, M. et al. Serum Profile of T Helper 1 and T Helper 2 Cytokines in Hepatitis C Virus Infected Patients. **Hepatitis Monthly**, v. 12, n. 12, e6156, 2012.

SPRANGERS, M.A.G. et al. Which patient will feel down, which will be happy? The need to study the genetic disposition of emotional states. **Qual Life Res.**, v. 19, p. 1429-1437, 2010.

SPRANGERS, M.A.G. et al. Biological pathways, candidate genes and molecular markers associated with quality-of-life domains: an update. **Quality of life research**, v. 23, n. 7, p. 1997-2013, 2014.

STARZL, T.E. et al. Fifteen years of clinical liver transplantation. **Gastroenterology**, v. 77, n. 2, p. 375-388, Ago., 1979.

STEWART, B.J. et al. Help-seeking and coping with the psychosocial burden of chronic hepatitis C: a qualitative study of patient, hepatologist, and counsellor perspectives. **Int J Nurs Stud.**, v. 49, n. 5, p. 560-569, Mai. 2012.

STRAUSS, E.; TEIXEIRA, M.C.D. Quality of life in hepatitis C. **Liver International**, v. 26, n. 7, p. 755-765, Set. 2006.

SWIĄTEK, B.J. Is interleukin-10 gene polymorphism a predictive marker in HCV infection?. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 23, n. 1-2, p. 47-59, Abr. 2012.

TAFT, C.; KARLSSON, J.; SULLIVAN, M. Do SF-36 summary component scores accurately summarize subscale scores?. **Qual Life Res.**, v. 10, n. 5, p. 395-404, 2001.

TEIXEIRA, Maria Cristina. **Avaliação da qualidade de vida em candidatos à doação de sangue, portadores do vírus da hepatite C.** 2005. 148p [Tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2005.

TEIXEIRA, R. et al. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis: New insights into antifibrotic therapy in chronic hepatitis C. **Hepatol Res.**, v. 37, n. 8, p. 579-595, Ago. 2007.

TEUBER, G. et al. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity and degree of fibrosis. **J Hepatol.**, v. 49, n. 6, p. 923-929, Dez. 2008.

TSOCHATZIS, E.A.; BOSCH, J.; BURROUGHS, A.K. Liver cirrhosis. **Lancet**, v. 383, n. 9930, p. 1749-1761, 2014.

TURNER, D.M. et al. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. **Eur J Immunogenet.**, v. 24, n. 1, p. 1-8, Fev. 1997.

THURSZ, M.; YEE, L.; KHAKOO, S. Understanding the host genetics of chronic hepatitis B and C. **Semin Liver Dis.**, v. 31, n. 2, p. 115-127, Mai. 2011.

UCHINO, B.N. et al. The relationship between social support and physiological processes: a review with emphasis on underlying mechanisms and implications for health. **Psychol Bull**, v. 119, n.3, p.488-531, Mai.1996.

UNAL, G. et al. A psychometric comparison of health-related quality of life measures in chronic liver disease. **J Clin Epidemiol.**, v. 54, p. 587-596, 2001.

UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelo vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil.** UdPNd, Núcleo de Pós-graduação, Relatório de pesquisa, p. 1-295, 2010.

VAN DER PLAS, S.M. et al. Generic and disease-specific health related quality of life of liver patients with various aetiologies: a survey. **Qual Life Res.**, v. 16, n. 3, p. 375-388, Abr. 2007.

VON AH, D.; KANG, D.H.; CARPENTER, J.S. Stress, optimism, and social support: impact on immune responses in breast cancer. **Res Nurs Health.** v. 30, n. 1, p. 72-83, Fev. 2007.

WARE, J.E.JR.; SHERBOURNE, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. **Med Care.**, v. 30, n. 6, p. 473-483, Jun. 1992.

WEBSTER, D. P.; Klenerman, P.; Dusheiko, G.M. Hepatitis C. **Lancet**, v. 385, n. 9973, p. 1124-1135, Mar. 2015.

WILLENBRING, M.L. Integrating care for patients with infectious, psychiatric, and substance use disorders: concepts and approaches. **AIDS**, v. 19, Suppl 3, p. 227-37, Oct. 2005.

WOO, P.; HUMPHRIES, S.E. IL-6 polymorphisms: a useful genetic tool for inflammation research?. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 4, p. 1413-1414, 2013.

YILMAZ, F. et al. Quality of life assessment with SF 36 in different musculoskeletal diseases. **Clin Rheumatol.**, v. 27, p. 327-332, 2008.

YIRMIYA, R.; GOSHEN, I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. **Brain Behav Immun.**, v. 25, n. 2, p. 181-213, Feb. 2011.

YOUNOSSI, Z.M. et al. Development of a disease specific questionnaire to measure health-related quality of life in patients with chronic liver disease. **Gut**; v. 45, p. 295-300, 1999.

YOUNOSSI, Z.M. et al. Health-related quality of life in chronic liver disease: the impact of type and severity of disease. **Am J Gastroenterol.**, v. 96, n. 7, p. 2199-2205, Jul. 2001.

YOUNOSSI, Z. et al. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. **Gastroenterology**, v. 150, n. 7, p. 1599-1608, Jun. 2016.

ZAMPINO, R. et al. Chronic HCV infection and inflammation: Clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations. **World Journal of Hepatology**, v. 5, n. 10, p. 528-540, 2013.

ZHAO, X.-M. et al. Relationship between interleukin-6 polymorphism and susceptibility to chronic hepatitis B virus infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 19, n. 40, p. 6888-6893, 2013.

ZIGNEGO, A.L.; CRAXÌ, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus Infection. **Clin Liver Dis.**, v. 12, n. 3, p. 611-636, Ago. 2008.

ANEXOS

Anexo A: Aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 0631.0.203.000-09

**Interessado(a): Prof. Fernando Silva Neves
Departamento de Saúde Mental
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG -- COEP aprovou, no dia 31 de março de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Concentração sérica de marcadores periféricos e polimorfismos genéticos em portadores de hepatites virais crônicas B e C e comorbidades psiquiátricas associadas**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is written over a faint circular stamp.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

Anexo B: Termo de consentimento livre e esclarecido: pacientes.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE MARCADORES PERIFÉRICOS E DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM PACIENTES INFECTADOS CRONICAMENTE PELO VÍRUS DA HEPATITE B (HBV) OU HEPATITE C (HCV) EM CORRELAÇÃO COM O HISTÓRICO DE COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS.

O grupo de pesquisa em hepatites virais vem convidar o Senhor/Senhora a participar de um estudo que está em andamento no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das clínicas da UFMG. As informações estão sendo fornecidas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre o estudo e obter seu consentimento.

Estudos científicos vêm mostrando que algumas pessoas portadoras do vírus da hepatite B ou C podem apresentar alterações emocionais como tristeza, fadiga, desânimo e até depressão. Essas alterações podem ser ocasionadas pelo próprio vírus ou pela reação imunológica (defesa do nosso corpo contra o vírus da hepatite) que alterariam substâncias produzidas no nosso cérebro (neurotransmissores) que regulam as nossas emoções e sentimentos (tristeza, alegria, desânimo). O tratamento medicamentoso para a Hepatite também pode levar a alterações emocionais importantes em alguns pacientes.

Nosso estudo tem como objetivo avaliar, em um grupo de pessoas portadoras de hepatites virais, se características individuais tais como as substâncias inflamatórias e ou genes ligados aos neurotransmissores poderiam estar associados ao aparecimento das alterações emocionais mencionadas.

Esse estudo irá consistir de uma entrevista para sabermos de sua história médica e psicológica, assim como uma série de perguntas a fim de avaliar a presença de possíveis problemas emocionais. Essa avaliação não tem riscos e suas informações serão mantidas em sigilo restrito aos responsáveis pelo projeto (Dr. Fernando, Dra. Luciana, Dra. Rosângela, Dr. Renato e Dra. Luciana Rodrigues da Cunha). Os pacientes que forem candidatos ao tratamento medicamentoso para hepatite B ou C também serão reavaliados por um psiquiatra e/ou psicólogo sempre que vierem para consultas clínicas. Caso o Senhor ou a Senhora não queira mais participar da pesquisa, mas, necessite de atendimento psiquiátrico e psicológico, esse será mantido enquanto durar seu tratamento.

Após a entrevista um profissional experiente fará a coleta de 10 mL de seu sangue, com material esterilizado e descartável, que será identificada por código de conhecimento exclusivo dos pesquisadores responsáveis para que seja realizado o estudo. Esse é um procedimento seguro, porém, no local da coleta do sangue periférico poderá surgir um pequeno hematoma. Assim, pedimos que siga as orientações do profissional que estiver realizando o procedimento. A coleta de sangue é necessária para dosarmos as substâncias e estudarmos os genes que podem estar ligados à depressão. A amostra de seu sangue será descartada após realizarmos tais estudos, não sendo aproveitada para outros experimentos de qualquer natureza.

O objetivo do estudo é para que possamos compreender melhor os problemas clínicos, biológicos e psicológicos causados pelo vírus da hepatite C. Não há para o senhor (a) nenhum benefício direto na participação desse estudo, e não é prevista qualquer compensação financeira, porém esses dados podem nos auxiliar a, no futuro, termos

métodos mais eficientes no diagnóstico e tratamento de pessoas com hepatites virais. O senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo.

Em qualquer etapa do tratamento você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo mesmo para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os profissionais responsáveis podem ser contactados por telefone a qualquer momento: Dr. Fernando Silva Neves (31 3409 9785), Dra. Luciana Diniz Silva, Dra Rosângela Teixeira e Dr. Renato Ferreira Araujo. A comissão de ética em pesquisa da UFMG poderá ser contatada através do endereço Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade administrativa II – 2º andar – sala 2005. CEP: 31270-901 – BH-MG telefax (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br.

Seu nome e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes desse estudo. O participante deve ter ciência que a qualquer momento ele pode retirar o seu consentimento de participação, sem que isso implique em perda de direitos pré-existentes ou prejuízo no relacionamento profissional, pessoal e no tratamento de sua patologia.

Confirmando que fui devidamente esclarecido sobre os propósitos e os procedimentos desse estudo e livremente aceito participar do mesmo.

Nome por extenso: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____; ____ / ____ / _____

Declaro que pessoalmente expliquei ao participante os propósitos e procedimentos do estudo:

Dr. Fernando Silva Neves

Dra. Luciana Diniz Silva

Dra. Rosângela Teixeira

Dr. Renato Ferreira Araújo

Dra Luciana Rodrigues da Cunha

Local e data: Belo Horizonte, ____ / ____ / _____

Anexo C: Termo de consentimento livre e esclarecido: indivíduos saudáveis.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Indivíduo saudável)

AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE MARCADORES PERIFÉRICOS E DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM PACIENTES INFECTADOS CRONICAMENTE PELO VÍRUS DA HEPATITE B (HBV) OU HEPATITE C (HCV) EM CORRELAÇÃO COM O HISTÓRICO DE COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS.

O grupo de pesquisa em hepatites virais vem convidar o Senhor/Senhora a participar de um estudo que está em andamento no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das clínicas da UFMG. As informações estão sendo fornecidas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre o estudo e obter seu consentimento.

Estudos científicos vêm mostrando que algumas pessoas portadoras do vírus da hepatite B ou C podem apresentar alterações emocionais como tristeza, fadiga, desânimo e até depressão. Essas alterações podem ser ocasionadas pelo próprio vírus ou pela reação imunológica (defesa do nosso corpo contra o vírus da hepatite) que alterariam substâncias produzidas no nosso cérebro (neurotransmissores) que regulam as nossas emoções e sentimentos (tristeza, alegria, desânimo). O tratamento medicamentoso para a Hepatite também pode levar a alterações emocionais importantes em alguns pacientes.

Nosso estudo tem como objetivo avaliar, em um grupo de pessoas portadoras de hepatites virais, se características individuais tais como as substâncias inflamatórias e ou genes ligados aos neurotransmissores poderiam estar associados ao aparecimento das alterações emocionais mencionadas.

Esse estudo irá consistir de uma entrevista para sabermos de sua história médica e psicológica, assim como uma série de perguntas a fim de avaliar a presença de possíveis problemas emocionais. Essa avaliação não tem riscos e suas informações serão mantidas em sigilo restrito aos responsáveis pelo projeto (Dr. Fernando, Dra. Luciana, Dra. Rosângela, Dr. Renato e Dra. Luciana Rodrigues da Cunha). Os pacientes que forem candidatos ao tratamento medicamentoso para hepatite B ou C também serão reavaliados por um psiquiatra e/ou psicólogo sempre que vierem para consultas clínicas. Caso o Senhor ou a Senhora não queira mais participar da pesquisa, mas, necessite de atendimento psiquiátrico e psicológico, esse será mantido enquanto durar seu tratamento.

Após a entrevista um profissional experiente fará a coleta de 10 mL de seu sangue, com material esterilizado e descartável, que será identificada por código de conhecimento exclusivo dos pesquisadores responsáveis para que seja realizado o estudo. Esse é um procedimento seguro, porém, no local da coleta do sangue periférico poderá surgir um pequeno hematoma. Assim, pedimos que siga as orientações do profissional que estiver realizando o procedimento. A coleta de sangue é necessária para dosarmos as substâncias e estudarmos os genes que podem estar ligados à depressão. A amostra de seu sangue será descartada após realizarmos tais estudos, não sendo aproveitada para outros experimentos de qualquer natureza.

O Objetivo do estudo é para que possamos compreender melhor os problemas clínicos, biológicos e psicológicos causados pelo vírus da Hepatite C. Não há para o senhor (a) nenhum benefício direto na participação desse estudo, e não é prevista qualquer compensação financeira, porém esses dados podem nos auxiliar a, no futuro, termos

métodos mais eficientes no diagnóstico e tratamento de pessoas com hepatites virais. O senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo.

Em qualquer etapa do tratamento você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo mesmo para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os profissionais responsáveis podem ser contactados por telefone a qualquer momento: Dr. Fernando Silva Neves (31 3409 9785), Dra. Luciana Diniz Silva, Dra Rosângela Teixeira e Dr. Renato Ferreira Araujo. A comissão de ética em pesquisa da UFMG poderá ser contatada através do endereço Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade administrativa II – 2º andar – sala 2005. CEP: 31270-901 – BH-MG telefax (031) 3409-4592 - email: coep@prpq.ufmg.br

Seu nome e quaisquer outras informações que possam lhe identificar não aparecerão em nenhuma apresentação ou publicação resultantes desse estudo. O participante deve ter ciência que a qualquer momento ele pode retirar o seu consentimento de participação, sem que isso implique em perda de direitos pré-existentes ou prejuízo no relacionamento profissional, pessoal e no tratamento de sua patologia.

Confirmando que fui devidamente esclarecido sobre os propósitos e os procedimentos desse estudo e livremente aceito participar do mesmo.

Nome por extenso: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____

Declaro que pessoalmente expliquei ao participante os propósitos e procedimentos do estudo.

Dr. Fernando Silva Neves

Dra. Luciana Diniz Silva

Dra. Rosângela Teixeira

Dr. Renato Ferreira Araújo

Dra Luciana Rodrigues da Cunha

Local e data: Belo Horizonte, ____ / ____ / _____

Compartilha (ou) objetos cortantes – tesoura, lâmina de barbear, navalha, alicate – com outras pessoas em casa ou em salões de beleza? (S ou N)

(Se sim, com quem?) _____

Já usou droga injetável? (S ou N)

Já usou droga inalatória? (S ou N)

Já tomou injeção com seringa de vidro ou compartilhou seringa? (S ou N)

Já precisou fazer diálise? (S ou N)

Já teve hepatite? (S ou N)

Sabe o tipo? _____

1- A

2- B

3- C

4- Outro: _____

5- Não sabe o tipo. _____

Já recebeu vacina contra Hepatite B? (S ou N) Quantas doses? _____

Já foi operado (a)? (considerar aborto) (S ou N)

Quando? _____

Já foi internado em hospital para tratamento clínico (não cirúrgico)? (S ou N)

Quando? _____

Uso de medicação:

Uso de medicação nos últimos dois meses (S ou N)

Quais medicamentos: _____

Comorbidades: (S ou N)

HAS (S ou N)

Diabetes (S ou N)

Asma (S ou N)

Anemia (S ou N)

Insuficiência renal (S ou N)

Úlcera péptica (S ou N)

HIV (S ou N)

Outras _____

Hepatopatia (S ou N) Qual: _____

Idade do diagnóstico da hepatopatia

Cirrose (S ou N) Child (última internação) (A ou B ou C)

Idade do diagnóstico da cirrose Hipertensão portal (S ou N)

Desenvolveu carcinoma hepatocelular: (S ou N)

Se sim tipo histológico: _____ Outros: _____

Dados laboratorias

Nome (Iniciais): _____ Caso n: _____

Sorologia

HBSag positivo negativo
 Anti-HBc positivo negativo
 Anti HBs positivo negativo
 Anti HCV positivo negativo

Características virológicas

PCR qualitativo: _____

PCR quantitativo (Carga viral): _____

Genótipo viral: _____

Biópsia hepáticaCaso nº (Registro-Anatomia patológica)

Laboratório de Anatomia Patológica: _____

Atividade Estadiamento

Histologia do fígado: _____

Exames laboratoriais:

Hg Ht VCM CHCM
 Plaquetas LeucTotais
 Seg: Linf:
 Proteínas totais Albumina
 BilirrubinaTotal Bilirrubina Direta Bilirrubina indireta
 TGO TGP
 Fosfatase alcalina GGT
 uréia creatinina
 AP PTTA RNI: _____ Tempo de protrombina
 Ferro sérico Ferritina CTL IS %
 Ceruloplasmina Alfa 1 anti-tripsina

Anticorpos

Anti-mitocôndria positivo negativo
 Anti-peroxidase positivo negativo
 Anti-músculo liso positivo negativo
 Anti-LKM positivo negativo
 Anti-nucleares positivo negativo
 Fator reumatóide positivo negativo Titulação: _____

Tratamento das hepatites

Data de início: __/__/__ Data do término: __/__/__

Medicação empregada e dose:

Anexo E: Questionário SF-36.

PROJETO: “CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE MARCADORES PERIFÉRICOS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS B E C E COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS.”

Nome: _____

Idade: ____ **Sexo:** ____ **Registro HC:** _____ **nº projeto: DEP** ____/201

*Pesquisa em Saúde – Avaliação da Qualidade de vida em portadores de Hepatites Virais Crônicas. **SF 36***

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é:

(Circule uma)

- Excelente1
 Muito boa2
 Boa3
 Ruim4
 Muito ruim5

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

(Circule uma)

- Muito melhor agora do que há um ano atrás1
 Um pouco melhor agora do que há um ano atrás2
 Quase a mesma de um ano atrás3
 Um pouco pior agora do que há um ano atrás4
 Muito pior agora do que há um ano atrás5

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

(Circule uma em cada linha)

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

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

(Circule uma em cada linha)

Problema	Sim	Não
a. Você diminuiu a <u>quantidade de tempo</u> que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b. Realizou <u>menos tarefas</u> do que você gostaria?	1	2
c. Esteve <u>limitado no</u> seu tipo de trabalho ou com outras atividades	1	2
d. Teve <u>dificuldade</u> de fazer seu trabalho ou outras atividades, por exemplo: necessitou de um esforço extra?	1	2

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

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

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação a família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

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

7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? (circule uma)

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

8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu como o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa e o dentro de casa)? (circule uma)

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

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

(circule um número para cada linha)

Sentimentos	Todo tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
A) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
D) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	6
E) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
F) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
G) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
H) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais: como visitar amigos, parentes, e outras atividades? (circule uma)

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

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

(circule um número em cada linha)

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

Anexo F: Questionário LDQOL.

PROJETO: “CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE MARCADORES PERIFÉRICOS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS B E C E COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS.”

Nome: _____

Idade: ____ Sexo: ____ Registro HC: _____ nº projeto: DEP ____/201

**QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA NAS DOENÇAS HEPÁTICAS
(LDQOL)**

1. Estas questões são sobre **sintomas** ou problemas de saúde que você pode ter ou não. Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você experimentou cada um dos seguintes sintomas? (sejam causados por sua doença hepática ou qualquer outro problema)

		Todo dia ou quase todo dia	4-5 vezes por semana	2-3 vezes por semana	1 vez por semana	Menos de 1 vez por semana	Nunca
a	Dores musculares	1	2	3	4	5	6
b	Dores no corpo	1	2	3	4	5	6
c	Coceira	1	2	3	4	5	6
d	Tontura	1	2	3	4	5	6
e	Dor de cabeça	1	2	3	4	5	6
f	Perda de apetite	1	2	3	4	5	6
g	Alteração no paladar	1	2	3	4	5	6
h	Inchaço nos pés ou pernas (edema)	1	2	3	4	5	6
i	Inchaço no abdome (ascite)	1	2	3	4	5	6
j	Alterações na visão	1	2	3	4	5	6
k	Sangramento nasal	1	2	3	4	5	6
l	Sangramento nas gengivas	1	2	3	4	5	6
m	Náusea ou vômito	1	2	3	4	5	6
n	Fezes escuras	1	2	3	4	5	6
o	Aumento da frequência urinária	1	2	3	4	5	6
p	Esgotamento físico	1	2	3	4	5	6
q	Falta de ar	1	2	3	4	5	6

2. Algumas pessoas se incomodam com os **efeitos** das doenças hepáticas em sua vida diária, enquanto outras não se incomodam. Quanto cada um dos seguintes efeitos incomodou você, nas últimas 4 semanas, nas seguintes áreas:

		Intolerável	Incomoda muito	Moderadamente	Um pouco	Não incomoda	Não se aplica
a	Restrição de líquidos	1	2	3	4	5	6
b	Restrição alimentar	1	2	3	4	5	6
c	Habilidade de executar tarefas domésticas	1	2	3	4	5	6
d	Ir a eventos sociais fora de casa	1	2	3	4	5	6
e	Executar alguma atividade de lazer ou recreação dentro de casa	1	2	3	4	5	6
f	Habilidade de viajar	1	2	3	4	5	6
g	Vida sexual	1	2	3	4	5	6
h	Medicamentos	1	2	3	4	5	6

O quanto você concorda com a seguinte afirmativa:

		concordo muito	concordo em parte	não sei ao certo	discordo em parte	discordo totalmente
i	Muito do meu tempo é gasto lidando com minha doença hepática	1	2	3	4	5

Quanto do seu tempo nas últimas 4 semanas...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
j	A sua doença hepática fez com que perdesse o humor?	1	2	3	4	5

3. Quanto do seu tempo, nas últimas 4 semanas, você encontrou dificuldades em...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
a	Concentrar-se na conversa	1	2	3	4	5
b	Concentrar-se na execução de alguma tarefa	1	2	3	4	5
c	Executar atividades envolvendo concentração e raciocínio	1	2	3	4	5

4. Quanto do seu tempo, nas últimas 4 semanas, você...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
a	Teve dificuldade em manter a concentração numa atividade prolongada?	1	2	3	4	5
b	Ficou confuso?	1	2	3	4	5
c	Reagiu vagarosamente a alguma coisa dita ou feita?	1	2	3	4	5
d	Teve dificuldade em raciocinar ou resolver problemas?	1	2	3	4	5

As seguintes questões são sobre **memória**:

5. Quanto do seu tempo, nas últimas 4 semanas, você experimentou dificuldades em se lembrar de...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
a	Nome de pessoas	1	2	3	4	5
b	Onde você pôs as coisas	1	2	3	4	5
c	Alguma coisa que alguém te falou/disse	1	2	3	4	5
d	Algo que você leu recentemente. Ex: o jornal pela manhã	1	2	3	4	5

6. Quanto do seu tempo, nas últimas 4 semanas, você...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
a	Teve dificuldades com a memória?	1	2	3	4	5
b	Esqueceu coisas que aconteceram recentemente?	1	2	3	4	5

Questões sociais

7. Quanto do seu tempo, nas últimas semanas, você...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
a	Isolou-se das pessoas?	1	2	3	4	5
b	Foi carinhoso com as pessoas?	1	2	3	4	5
c	Irritou-se com as pessoas?	1	2	3	4	5
d	Pediu coisas não razoáveis a seus amigos ou membros da família?	1	2	3	4	5
e	Foi uma pessoa muito comunicativa?	1	2	3	4	5

Preocupação com a doença

8. Quanto do seu tempo, nas últimas 4 semanas, você...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
a	Sentiu-se desencorajado em virtude de sua doença hepática?	1	2	3	4	5
b	Sentiu-se frustrado em virtude de sua doença hepática?	1	2	3	4	5
c	Preocupou-se com sua doença hepática?	1	2	3	4	5
d	Sentiu-se depreciado em virtude de sua doença hepática	1	2	3	4	5

O próximo conjunto de perguntas é sobre suas **funções sexuais** e seu grau de satisfação com elas.

9. A perda do interesse sexual é hoje um problema para você?

Não é um problema	1
Um pouco problemático	2
Moderadamente problemático	3
Muito problemático	4

10. Quanto à doença hepática interferiu nos seus relacionamentos sexuais:

Nunca	1
Raríssimas vezes	2
Algumas vezes	3
A maior parte do tempo	4
O tempo todo	5

11. Você manteve alguma relação sexual nas últimas 4 semanas?

Sim	1	(continue na próxima questão)
Não	2	(pule para a questão 14)

12. Quão problemático foi para você cada um dos seguintes itens nas 4 últimas semanas:

Homens: responder de (a) a (c)

Mulheres: responder de (d) a (f)

		sem problema	pequena dificuldade	com alguma dificuldade	muita dificuldade
a	Dificuldade em conseguir ou manter uma ereção	1	2	3	4
b	Dificuldade em atingir orgasmo	1	2	3	4
c	Habilidade de satisfazer sexualmente a parceira	1	2	3	4
d	Lubrificação inadequada	1	2	3	4
e	Dificuldade em atingir orgasmo	1	2	3	4
f	Habilidade de satisfazer sexualmente o parceiro	1	2	3	4

13. De um modo geral, qual seu grau de satisfação com suas funções sexuais nas últimas 4 semanas?

Muito satisfeito	1
Satisfeito	2
Nem satisfeito nem insatisfeito	3
Insatisfeito	4
Muito insatisfeito	5

Sono

14. Por quanto tempo, nas últimas 4 semanas, você...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
a	Dormiu o suficiente para se sentir descansado pela manhã?	1	2	3	4	5
b	Sentiu sonolência durante o dia?	1	2	3	4	5
c	Teve dificuldade de se manter acordado durante o dia?	1	2	3	4	5
d	Cochilou (5 minutos ou mais) durante o dia?	1	2	3	4	5
e	Dormiu a quantidade de tempo que necessita?	1	2	3	4	5

Isolamento

15. Quanto do seu tempo, nas últimas 4 semanas, você...

		todo o tempo	a maior parte do tempo	algumas vezes	raríssimas vezes	nunca
a	Não teve companhia	1	2	3	4	5
b	Não teve ninguém com quem contar	1	2	3	4	5
c	Sentiu-se abandonado	1	2	3	4	5
d	Sentiu-se isolado dos outros	1	2	3	4	5
e	Conseguiu encontrar companhia quando precisou	1	2	3	4	5

Esperança

16. Quanto você concorda com as seguintes afirmativas:

		concordo muito	concordo em parte	não sei ao certo	discordo em parte	discordo totalmente
a	Agora planejo menos o futuro do que antes da doença hepática	1	2	3	4	5
b	Tenho muita fé no futuro	1	2	3	4	5
c	Meu futuro parece sombrio	1	2	3	4	5
d	Encaro o futuro com esperança	1	2	3	4	5

17. O quanto você concorda com as seguintes afirmativas:

		concordo muito	concordo em parte	não sei ao certo	discordo em parte	discordo totalmente
a	Algumas pessoas me evitam por causa da minha doença	1	2	3	4	5
b	Sinto vergonha de minha aparência	1	2	3	4	5
c	Evito me expor em virtude de minha doença hepática	1	2	3	4	5
d	Algumas pessoas sentem-se incomodadas quando estão comigo por causa de minha doença hepática	1	2	3	4	5
e	Minha doença faz com que eu me sinta deslocado em público	1	2	3	4	5
f	Sinto-me prejudicado e incompleto em virtude da minha doença hepática	1	2	3	4	5

Anexo G: M.I.N.I. Plus

PROJETO: "CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE MARCADORES PERIFÉRICOS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS B E C E COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS."

Nome: _____

Idade: ____ **Sexo:** ____ **Registro HC:** _____ **nº projeto:** DEP ____/201

CAGE

(acrônimo referente às suas quatro perguntas - *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener*).

1. Alguma vez você sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber?

() sim () não

2. As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebidas alcoólicas?

() sim () não

3. O (a) senhor (a) se sente chateado (a) consigo mesmo (a) pela maneira como costuma tomar bebidas alcoólicas? () sim () não

4- Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?

() sim () não

MINI PLUS

<i>Nome do(a) entrevistado(a):</i> _____	<i>Número do protocolo:</i> _____
<i>Data de nascimento:</i> _____	<i>Hora de início da entrevista:</i> _____
<i>Nome do(a) entrevistador(a):</i> _____	<i>Hora do fim da entrevista:</i> _____
<i>Data da entrevista:</i> _____	<i>Duração total da entrevista:</i> _____

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV	ICD-10
A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual	<input type="checkbox"/>	296.20-	
296.26 Único	F32... Passado	<input type="checkbox"/>	296.30-	
296.36 Recorrente	F33.x	<input type="checkbox"/>		
TRANSTORNO DO HUMOR DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
	Passado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.xx
TRANSTORNO DO HUMOR INDUZIDO POR SUSTÂNCIA	Atual	<input type="checkbox"/>	29x.xx	nenhum
	Passado	<input type="checkbox"/>	29x.xx	nenhum
EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-	
296.26 Single	F32.x		296.30-	
296.36 Recurrent	F33.x			

B	TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
		Passado	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C	RISCO DE SUICÍDIO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	nenhum	nenhum
		Risco: <input type="checkbox"/> Baixo <input type="checkbox"/> Médio <input type="checkbox"/> Alto			
D	EPISÓDIO MANÍACO	Atual	<input type="checkbox"/>	296.00-	
296.06		F30.x-F31.9			
		Passado	<input type="checkbox"/>	296.00-	
296.06		F30.x-F31.9			
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO	Atual	<input type="checkbox"/>	296.80-	
296.89		F31.8-F31.9/F34.0			
		Passado	<input type="checkbox"/>	296.80-	
296.89		F31.8-F31.9/F34.0			
	EPISÓDIO MANÍACO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30
		Passado	<input type="checkbox"/>	293.83	F06.30
	EPISÓDIO HIPOMANIACO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual	<input type="checkbox"/>	293.83	nenhum
		Passado	<input type="checkbox"/>	293.83	nenhum
	EPISÓDIO MANÍACO INDUZIDO POR SUSTÂNCIA	Atual	<input type="checkbox"/>	291.8-	
292.84		nenhum			
		Passado	<input type="checkbox"/>	291.8-	
292.84		nenhum			
	EPISÓDIO HIPOMANIACO INDUZIDO POR SUSTÂNCIA	Atual	<input type="checkbox"/>	291.8-	
292.84		nenhum			
		Passado	<input type="checkbox"/>	291.8-	
292.84		nenhum			
E	TRANSTORNO DE PÂNICO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>		
300.01/300.21		F40.01-F41.0			
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>		
300.01/300.21		F40.01-F41.0			
	TRANSTORNO ANSIOSO COM ATAQUES DE PÂNICO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TRANSTORNO ANSIOSO COM ATAQUES DE PÂNICO INDUZIDO POR SUSTÂNCIA	Atual	<input type="checkbox"/>	291.8-	
292.89		nenhum			
F	AGORAFOBIA	Atual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G	FOBIA SOCIAL	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
H	FOBIA ESPECÍFICA	Atual	<input type="checkbox"/>	300.29	F40.2
I	TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8
	TOC DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TOC INDUZIDO POR SUSTÂNCIA	Atual	<input type="checkbox"/>	291.8-	
292.89		nenhum			
J	TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1
K	DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
	DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
	ABUSO DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
	ABUSO DE ÁLCOOL	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	305.00	F10.1
L	DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	304.00-	
90/305.20-90		F11.0-F19.1			
	DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	304.00-	
90/305.20-90		F11.0-F19.1			
	ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	304.00-	
90/305.20-90		F11.0-F19.1			
M	TRANSTORNOS PSICÓTICOS	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	295.10-	
295.90/297.1/		F20.xx-F29			
		Atual	<input type="checkbox"/>		
297.3/293.81/293.82/					
293.89/298.8/298.9					
	TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	296.24	F32.3/F33.3
	ESQUIZOFRENIA	Atual	<input type="checkbox"/>	295.10-	
295.60		F20.xx			
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	295.10-	
295.60		F20.xx			
	TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO	Atual	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	295.70	F25.x
	TRANSTORNO ESQUIZOFRENIFORME	Atual	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8
		Vida inteira	<input type="checkbox"/>	295.40	F20.8
	TRANSTORNO PSICÓTICO BREVE	Atual	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81

	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	298.8	F23.80-F23.81
TRANSTORNO DELIRANTE	Atual	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	297.1	F22.0
TRANSTORNO PSICÓTICO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual	<input type="checkbox"/>	293.xx	F06.0-F06.2
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	293.xx	F06.0-F06.2
TRANSTORNO PSICÓTICO INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual	<input type="checkbox"/>	291.5-	
292.12		nenhum		
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	291.5-	
292.12		nenhum		
TRANSTORNO PSICÓTICO SOE	Atual	<input type="checkbox"/>	298.9	F29
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	298.9	F29
TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		F31.X3/F31.X2/F31.X5
TRANSTORNO DO HUMOR SOE	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	296.90	F39
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Atual	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.X3
	Passado	<input type="checkbox"/>	296.24	F33.X3
TRANSTORNO BIPOLAR I COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Atual	<input type="checkbox"/>	296.04-	
296.64	F31.X2/F31.X5	<input type="checkbox"/>		
	Passado	<input type="checkbox"/>	296.04-	
296.64	F31.X2/F31.X5	<input type="checkbox"/>		
TRANSTORNO BIPOLAR II	Atual	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
	Passado	<input type="checkbox"/>	296.89	F31.8
N ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
O BULIMIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVOSA TIPO PURGATIVO	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	BULIMIA NERVOSA TIPO SEM PURGAÇÃO	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO PERIÓDICA PURGATIVO	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
	ANOREXIA NERVOSA, TIPO RESTRITIVO	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
P TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	<input type="checkbox"/>	293.89	F06.4
	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA	<input type="checkbox"/>	291.8-	
292.89		nenhum		
Q TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2
R TRANSTORNO DE SOMATIZAÇÃO	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	330.81	F45.0
	Atual	<input type="checkbox"/>		
S HIPOCONDRIA	Atual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
T TRANSTORNO DISMÓRFICO CORPORAL	Atual	<input type="checkbox"/>	300.7	F45.2
U TRANSTORNO DOLOROSO	Atual	<input type="checkbox"/>		
300.89/307.8	F45.4	<input type="checkbox"/>		
V TRANSTORNO DA CONDUTA	Últimos 12 meses	<input type="checkbox"/>	312.8	F91.8
W TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (Crianças/Adolescentes)	Últimos 6 meses	<input type="checkbox"/>		
314.00/314.01	F90.0/F90.9/ F98.8	<input type="checkbox"/>		
	TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE (Adultos)	<input type="checkbox"/>		
314.00/314.01	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		
	F90.0/F98.8	<input type="checkbox"/>		
	Atual	<input type="checkbox"/>		
X TRANSTORNO DE AJUSTAMENTO	Atual	<input type="checkbox"/>	309.xx	F43.xx
Y TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL	Atual	<input type="checkbox"/>		
Z TRANSTORNO MISTO DE ANSIEDADE-DEPRESSÃO	Atual	<input type="checkbox"/>		

ALERTA

MESMO SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM CLARO FATOR ESTRESSANTE AGRAVANDO A SINTOMATOLOGIA, EXPLORE INICIALMENTE OS DIAGNÓSTICOS DE "A -W" ACIMA. NUNCA USE O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DE AJUSTAMENTO SE OS CRITÉRIOS PARA QUALQUER OUTRO TRANSTORNO EXPLORADO DE "A -W" FOREM PREENCHIDOS.