

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Pós-Graduação em Ciências da Saúde

MARIA MAGALHÃES VASCONCELOS GUEDES

**DEPRESSÃO EM PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO
VÍRUS DA HEPATITE C**

RECIFE
2012

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Pós-Graduação em Ciências da Saúde

MARIA MAGALHÃES VASCONCELOS GUEDES

**DEPRESSÃO EM PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO
VÍRUS DA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

RECIFE
2012

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

G924d Guedes, Maria Magalhães Vasconcelos.
Depressão em pacientes com infecção crônica pelo vírus da hepatite
C / Maria Magalhães Vasconcelos Guedes. – 2012.
77 f.: il.; 30 cm.

Orientador: Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
Recife, 2012.

Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Hepatite C. 2. Depressão. 3. Prevalência. I. Lopes Neto, Edmundo
Pessoa de Almeida (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2018-006)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MARIA MAGALHÃES VASCONCELOS GUEDES, ALUNA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA INICIADA EM 2010 (DOIS MIL E DEZ)

Às quatorze horas do dia Trinta e Um de Agosto de dois mil e doze, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Prof^o. Dr. Emanuel Sávio Cavalcante Sarinho, o trabalho de Defesa de Dissertação, da mestrandia Maria Magalhães Vasconcelos Guedes, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues**, na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo**, do Ageu Magalhães/FIOCRUZ da UFPE e **Dra. Kátia Cristina Lima de Petribú**, da UPE. A Dissertação apresentada versou sobre: **“PREVALÊNCIA DE DEPRESSÃO EM PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C”**, tendo como orientador o Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto, do departamento de Medicina Clínica da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: _____. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 31 de Agosto de 2012.

Prof. Dra. Ana Lúcia Coutinho Domingues (Presidente)

Prof. Dr. Paulo Sérgio Ramos de Araújo

Prof. Dra. Kátia Cristina Lima de Petribú

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Pós-Graduação em Ciências da Saúde

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Florisbela de Arruda Câmara e Siqueira Campos

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Ernani Carvalho

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR

Prof. Brivaldo Markman Filho

VICE- COORDENADOR

Prof. Simone Cristina Soares Brandão

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues
Prof^a. Andréa de Lemos Bezerra de Oliveira
Prof^a. Ângela Luzia Branco Pinto Duarte
Prof. Brivaldo Markman Filho
Prof. Décio Medeiros Peixoto
Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira
Prof. Edgar Guimarães Victor
Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Prof. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho
Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo
Prof. Hilton Justino da Silva
Prof. José Ângelo Rizzo
Prof. Lucio Villar Rabelo Filho
Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

AGRADECIMENTOS

À minha família, meu marido, Rogério, e meus filhos, Júlia e Gabriel, pelo amor diário, fonte inesgotável de felicidade;

Aos meus pais, Cecília e Geraldo, pelos ensinamentos de vida e por serem sempre meus incentivadores;

Aos meus irmãos, Carolina e André, pelo companheirismo e amizade;

Ao meu orientador, Prof. Edmundo, pelo apoio e ajuda indispensáveis para a conclusão deste projeto.

RESUMO

A hepatite C crônica é uma enfermidade bastante prevalente, com estimativa de 3% da população mundial infectada atualmente. A infecção pelo vírus da hepatite C é a principal causa de doença hepática crônica no mundo e está associado a complicações graves como cirrose, sangramento digestivo e hepatocarcinoma. Algumas manifestações extra-hepáticas são bem documentadas, incluindo sintomas neuropsiquiátricos como fadiga, distúrbios cognitivos e depressão. O distúrbio do humor foi relatado em diversos estudos recentes em associação com a infecção crônica pelo vírus da hepatite C, inclusive com influência na resposta ao tratamento antiviral além de constituir um efeito colateral desta terapia. O presente trabalho é composto por dois artigos. O primeiro é uma revisão que visa abordar os mecanismos associados à ocorrência de depressão em pacientes com hepatite C crônica. São analisadas suas prováveis etiologias, seu impacto na qualidade de vida e a associação da depressão com o tratamento antiviral. Apesar de ainda não haver clara relação de causalidade, há evidências de que a depressão é mais prevalente em pacientes infectados quando comparados com voluntários sadios e curados. Além disso, já foram identificadas alterações no metabolismo cerebral que podem estar associadas ao humor deprimido. O segundo artigo é um estudo original, do tipo transversal, realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. Seu objetivo principal foi identificar a prevalência de depressão nos pacientes com hepatite C crônica, além de compará-la com os pacientes já curados, após terapia antiviral ou espontaneamente. Foram excluídos os pacientes em uso de terapia antiviral atual ou nos últimos 6 meses e aqueles com sinais clínicos ou laboratoriais de cirrose. Verificou-se elevada prevalência de depressão na amostra total, porém sem diferença entre os grupos. A única variável associada à maior ocorrência de depressão foi o sexo feminino. O presente trabalho mostrou uma maior tendência ao diagnóstico deste transtorno do humor nos pacientes infectados pelo vírus da hepatite C. No entanto, não evidenciou diferença entre os grupos e tampouco estabeleceu uma clara relação de causa e efeito entre a hepatite crônica e a depressão.

Palavras-chave: Hepatite C. Depressão. Prevalência.

ABSTRACT

Chronic hepatitis C is a highly prevalent disease, with an estimated 3% of world population currently infected. Hepatitis C is the leading cause of chronic liver disease worldwide and is associated with serious complications such as cirrhosis, hepatocellular carcinoma and gastrointestinal bleeding. Some extrahepatic manifestations are well documented, including neuropsychiatric symptoms such as fatigue, cognitive disorders and depression. The mood disturbance was reported in several recent studies in association with chronic infection with hepatitis C, including possible influence on the response to antiviral therapy in addition to being a known side effect of this therapy. This paper consists of two articles. The first is a review that aims to address the mechanisms associated with the occurrence of depression in patients with chronic hepatitis C. Their probable causes are addressed, as their impact on quality of life and its association with antiviral treatment. Although there is still no established causal relationship, there is evidence that depression is more prevalent in infected patients compared with healthy volunteers and those already cured. In addition, changes have been identified in brain metabolism that can be associated with depressed mood. The second article is an original cross-sectional study, conducted at the Hospital das Clínicas, at Universidade Federal de Pernambuco, Brazil. The main objective of this study was to identify the prevalence of depression in patients with chronic hepatitis C, and compare it with the already cured patients after antiviral therapy or spontaneously. We excluded patients on antiviral therapy currently or in the last 6 months and those with clinical or laboratory evidence of cirrhosis. There was high prevalence of depression in the total sample, but with no difference between the groups. The only variable associated with a higher incidence of depression in the total sample was the female gender. The present study showed a greater chance of diagnosis of this mood disorder in patients infected with hepatitis C. However, it showed no difference between groups, nor established a clear relationship between depression and chronic hepatitis.

Keywords: Hepatitis C. Depression. Prevalence.

LISTA DE ABREVIATURAS

VHC –	Vírus da hepatite C
HC/UFPE –	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco
EUA –	Estados Unidos da América
SNC –	Sistema nervoso central
IFN –	Interferon
OMS –	Organização mundial de saúde
PegIFN –	Interferon peguilado
IL-1 –	Interleucina 1 β
TNF α –	Fator de necrose tumoral α
BDI –	Inventário de depressão de Beck
MRS –	Espectroscopia por ressonância magnética cerebral
CIDI -	<i>Composite International Diagnosis Interview</i>
DSM IV -	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - IV edição
MINI Plus -	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview, 5.0.0</i>
HIV –	Vírus da imunodeficiência adquirida
AUDIT-C -	Teste para identificação de desordens associadas ao álcool
PET -	Tomografia por emissão de pósitrons
FIS -	Escala de impacto da fadiga
IL-10 –	Interleucina 10
IL-6 –	Interleucina 6
RVS -	Resposta virológica sustentada
PCR -	Reação de polimerase em cadeia
RVR –	Resposta virológica rápida
IL-8 –	Interleucina 8
HADS -	Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar
IRSS -	Inibidores da Recaptação de Serotonina
SF-36 –	Questionário <i>Short Form 36</i>
LDSI 2.0 -	<i>Liver Disease Symptom Index 2.0</i>
ELISA -	<i>Enzimed Linked Immuno assay</i>
APRI -	Índice da razão aspartato aminotransferase/contagem de plaquetas

SUMÁRIO

1	CAPÍTULO I- APRESENTAÇÃO	12
1.1	Artigo de revisão - Depressão em pacientes com infecção crônica pelo vírus da Hepatite C	15
1.1.1	Resumo.....	15
1.1.2	Introdução.....	15
1.1.3	Metodologia.....	17
1.1.4	Resultados.....	17
1.1.5	Discussão.....	26
1.1.6	Conclusões.....	28
1.2	Referências	29
1.3	Justificativa	34
1.4	Objetivos	35
1.4.1	Objetivo geral.....	35
1.4.2	Objetivos específicos.....	35
1.5	Hipóteses	36
1.5.1	Hipótese nula.....	36
1.5.2	Hipótese alternativa.....	36
2	CAPÍTULO II – DESENVOLVIMENTO	37
2.1	Metodologia	37
2.1.1	Desenho do estudo.....	37
2.1.2	Local do estudo.....	37
2.1.3	População.....	37
2.1.4	Critérios de inclusão.....	37
2.1.5	Critérios de exclusão.....	37
2.1.6	Variáveis.....	38
2.1.6.1	Variável dependente.....	38
2.1.6.2	Variáveis independentes.....	38
2.1.7	Coleta de dados.....	38
2.1.8	Problemas metodológicos.....	39
2.1.9	Análise estatística.....	40
2.2	Aspectos éticos	40
3	CAPÍTULO III - ARTIGO ORIGINAL - DEPRESSÃO EM PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C: ESTUDO TRANSVERSAL NA CIDADE DE RECIFE	41
3.1	Resumo	41
3.2	Abstract	41
3.3	Introdução	42
3.4	Metodologia	43
3.4.1	Desenho do estudo.....	43
3.4.2	Local do estudo.....	44
3.4.3	População do estudo.....	44
3.4.4	Análise estatística.....	45
3.4.5	Comitê de ética.....	46
3.5	Resultados	46
3.6	Discussão	47
3.7	Conclusões	53
3.8	Referências	53

4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
	REFERÊNCIAS.....	60
	APÊNDICE A - TABELAS.....	69
	APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO	74
	APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO	75
	ANEXO A - M.I.N.I. versão brasileira 5.0.0	76
	ANEXO B - Aprovação pelo comitê de ética.....	77

1 CAPÍTULO I - APRESENTAÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) é considerada atualmente um problema de saúde global, representando a principal causa de doença hepática crônica. A hepatite C é a maior causa de morte por doença hepática e a principal indicação de transplante hepático nos Estados Unidos (EUA)¹. No entanto, após o advento de programas de educação continuada e rastreamento de rotina de doadores de sangue para a presença do VHC, o registro de novos casos vem declinando².

Existem diversas manifestações extra-hepáticas da hepatite C. As desordens linfoproliferativas das células B (crioglobulinemia e linfoma não-Hodgkin) têm sido investigadas extensivamente e possuem clara relação com a infecção viral. Por outro lado, as alterações neuropsicológicas, assim como as dermatológicas, nefrológicas e pulmonares, ainda são relatadas em estudos menores e não estão claramente associadas à atividade e à gravidade da doença hepática³.

A Depressão Maior já foi relatada como uma comorbidade comum em pacientes com infecção pelo VHC, inclusive com uma tendência crescente nos últimos anos². Nestes pacientes, há relato de pior resposta ao tratamento antiviral, além de impacto negativo na qualidade de vida independente da gravidade da doença hepática⁴.

O mecanismo pelo qual ocorrem os sintomas depressivos ainda é desconhecido, apesar de existirem algumas hipóteses. O impacto psicológico negativo de possuir uma enfermidade crônica, de difícil cura e com possibilidade de evoluir para complicações fatais é fator importante a se considerar⁵. No entanto, há evidências de alterações metabólicas cerebrais em pacientes infectados pelo VHC quando comparados a voluntários sadios, o que sugere ação direta do vírus no sistema nervoso central (SNC)⁶. Além disso, citocinas inflamatórias e neurotoxinas produzidas pelas células da micróglia infectadas pelo VHC podem produzir disfunção cognitiva e depressão⁷.

A adequada abordagem dos sintomas depressivos está associada a melhor resposta terapêutica antiviral, assim como à possibilidade de eleger mais pacientes para o tratamento com Interferon (IFN). Para isso, é importante que se conheça a prevalência de depressão nos serviços de hepatologia, através de uma conduta ativa de rastreamento dos sintomas.

A primeira parte deste estudo consiste de uma revisão da literatura, com levantamento de dados de prevalência de depressão em pacientes com infecção pelo VHC, além de abordagem dos possíveis mecanismos propostos para a sua ocorrência. São descritos também os estudos que discorreram sobre a depressão secundária ao tratamento com Interferon e sobre o impacto na qualidade de vida dos pacientes. A segunda parte é um artigo original que avaliou a prevalência de depressão em pacientes infectados pelo VHC no ambulatório de hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, região Nordeste do Brasil. Foram comparados dois grupos, o grupo 1 que consistiu de pacientes infectados crônicos, e o grupo 2, composto de pacientes curados. Não houve diferença na ocorrência de depressão entre os grupos estudados, apesar de uma prevalência global elevada quando comparada a dados referentes à população geral.

De acordo com estes resultados, levanta-se a suspeita de que o VHC possa induzir transtorno depressivo de modo não reversível após a cura, como consequência direta do contato com o vírus. Mais estudos, com ampla casuística, serão necessários para esclarecer estes achados.

REFERÊNCIAS

1. Ghany MG *et al.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49 (4): 1335-1364.
2. Yawn BP, Rocca LG, Wollan PC. 10-Year trends in the diagnosis and treatment of hepatitis C and concomitant mental health disorders: 1995 to 2005. *J Clin Psychiatry* 2008; 10 (5): 349-353.
3. Zignego AL, Craxì A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 611-636.
4. Batista- Neves *et al.* Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13(1): 40-43.
5. Neves AC, Dickens C, Xavier M. Comorbilidade entre hepatite C e depressão, aspectos epidemiológicos e etiopatogénicos. *Acta Med Port* 2006; 19: 21-28.
6. Forton DM *et al.* Hepatitis C and Cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35(2): 433-439.
7. Senzolo M *et al.* Neuropsychological alterations in hepatitis c infection: the role of inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17(29): 3369-3374.

1.1 Artigo de Revisão - Depressão em pacientes com infecção crônica pelo vírus da Hepatite C

Este artigo foi redigido com o objetivo de realizar uma revisão ampla sobre a fisiopatologia da depressão em pacientes portadores de infecção crônica pelo vírus da Hepatite C, assim como o impacto que o transtorno de humor pode gerar nesta população.

1.1.1 Resumo

A depressão pode ser uma manifestação clínica extra-hepática em pacientes infectados pelo vírus da hepatite C. O objetivo deste estudo foi revisar na literatura artigos que abordassem a prevalência da depressão em pacientes com hepatite C, além da sua provável patogenia e implicações clínicas. Foram pesquisados nos bancos de dados *Medline* e *Embase* os artigos referentes ao tema depressão e hepatite C. Procedeu-se à revisão dos artigos publicados entre os anos de 1997 e 2012 que tivessem sido escritos em inglês ou português e realizados em humanos. A prevalência de depressão em pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C é maior que a da população geral, com evidência de melhora após a cura.

Palavras-chave: Hepatite C. Depressão. Prevalência.

1.1.2 Introdução

A infecção pelo VHC constitui um problema de saúde pública em todo o mundo, sendo considerada uma pandemia. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que 3% da população mundial (aproximadamente 170 milhões de indivíduos) encontravam-se infectados pelo VHC em 1999, com uma importante variação geográfica de sua prevalência ao redor do mundo¹. Com o advento da educação comunitária, além do uso correto de seringas, casos novos de infecção por hepatite C declinaram de 242.000 em 1990 para 26.000 em 2004². No entanto, o VHC persiste como a principal causa de doença hepática crônica no mundo, além de ser a principal etiologia de cirrose em pacientes submetidos a transplante hepático³.

No Brasil, estimativas sugerem valores entre 1 e 2%, sendo considerado um país com prevalência intermediária. Há uma distribuição irregular de seus casos no território, com maior representatividade da região Norte, apesar dos estudos nacionais serem escassos e os dados serem relacionados principalmente à estudos

em hemocentros⁴. A Sociedade Brasileira de Hepatologia, através de levantamento com doadores de sangue em 1999, identificou que 1,23% apresentavam sorologia positiva para VHC⁵. Mais recentemente, foi realizado pelo Ministério da Saúde um inquérito nacional de hepatites virais nas capitais e no distrito federal com evidência de uma prevalência nacional de 1,38%. Houve maior número de casos na região Norte e menor na região Nordeste, além da identificação do uso de drogas injetáveis e inaladas como os principais fatores de risco associados à infecção pelo VHC⁶.

A progressão da infecção pelo VHC para a forma crônica ocorre em 50 a 85% dos casos, com curso insidioso e prolongado nos primeiros 20 anos. A hepatite moderada ou grave desenvolve-se em 1/3 dos doentes cerca de 20 anos após a infecção, e a cirrose ocorre em 15 a 20% daqueles com Hepatite C crônica. As mais altas taxas de evolução para cirrose são encontradas entre os pacientes infectados em faixa etária mais avançada, do gênero masculino, os etilistas e os co-infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou com o vírus da hepatite B¹. O risco de aparecimento de carcinoma hepatocelular foi estimado em aproximadamente 7% após 5 anos do estabelecimento da cirrose e em 14% após 10 anos, sendo mais alto no sexo masculino e nos mais idosos⁷.

Os indivíduos infectados com o VHC podem apresentar diversas manifestações clínicas extra-hepáticas, inclusive sintomas neuropsiquiátricos, entre os quais fadiga, diminuição da cognição e humor deprimido⁸. Além disso, a depressão, assim como algumas comorbidades como doença cardiovascular, anemia e insuficiência renal, afeta negativamente a evolução da doença hepática, com impacto na resposta ao tratamento antiviral⁹. Adicionalmente, a presença de depressão em pacientes com infecção crônica pelo VHC pode influenciar em sua qualidade de vida, independente dos níveis de aminotransferases¹⁰.

O tratamento antiviral padrão do VHC baseia-se no uso de Interferon peguilado (PegIFN) associado à Ribavirina. Esta associação apresenta como importante efeito colateral a ocorrência de transtornos psiquiátricos, sendo a Depressão Maior seu principal representante, podendo ocorrer em até 37% dos pacientes. A influência da terapia na ocorrência dos sintomas psiquiátricos está restrita ao período de uso das medicações, com um efeito residual observado até cerca de 6 meses após seu término¹¹. Portanto, suspeita-se da influência direta do vírus na indução de sintomas depressivos, uma vez que estes estão presentes em

alguns pacientes com hepatite crônica por VHC antes de ser iniciada a terapia antiviral e após longo tempo de seu término¹².

Diversas evidências sugerem o papel de citocinas na etiologia dos distúrbios do humor, inclusive na depressão, relacionados com a hepatite C crônica. Parece haver associação entre a gravidade dos sintomas depressivos e o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias específicas, como Interleucina 1- β (IL-1) e Fator de Necrose Tumoral α (TNF α). Há também comprovação de deficiências na transmissão serotoninérgica neste subgrupo de pacientes através da redução na disponibilidade do triptofano (precursor bioquímico da serotonina) por ação de citocinas inflamatórias¹³.

O presente estudo se propõe a revisar os mecanismos associados à ocorrência de depressão em pacientes com hepatite crônica pelo VHC. Serão abordadas suas prováveis etiologias, seu impacto e a associação da depressão com o tratamento antiviral.

1.1.3 Metodologia

Procedeu-se revisão de 38 estudos publicados entre 1997 e 2012. Foram utilizadas as bases de dados *Medline* e *Embase*, com seleção dos artigos escritos em inglês e português. Utilizados como fonte de busca os descritores: *hepatitis C and depression* e *hepatitis C virus and psychiatric symptoms*. Foram excluídos os estudos que avaliaram coinfectados pelo HIV, assim como aqueles não relacionados a humanos. Alguns artigos presentes nas referências bibliográficas dos estudos selecionados pelas bases de dados também foram incluídos.

1.1.4 Resultados

A DEPRESSÃO NA HEPATITE C

A associação entre depressão e a infecção pelo VHC foi abordada em diversos estudos, incluindo desde pacientes em vigência de terapia antiviral àqueles virgens de tratamento. Há uma grande variação entre as metodologias e os instrumentos utilizados para o diagnóstico de depressão neste subgrupo de pacientes. Além disso, é freqüente a presença de sintomas somáticos próprios da hepatite crônica que podem simular queixas comuns em questionários de

transtornos do humor, como fadiga e alteração do padrão de sono e vigília. No entanto, estudos têm demonstrado que alterações na função cerebral de pacientes com hepatite C crônica podem aparecer muito antes do desenvolvimento da cirrose^{14,15,16}.

Forton *et al* realizaram estudo comparando os resultados de testes cognitivos e da avaliação de depressão através do inventário de Beck (BDI) entre pacientes com infecção crônica leve pelo VHC e curados. Os pacientes virêmicos apresentaram piores resultados nos testes de concentração e de memória, além de piores escores no BDI ($p= 0,03$). As alterações afetivas não diferiram entre os pacientes que utilizavam ou não drogas intravenosas. Foi realizada também espectroscopia por ressonância magnética cerebral (MRS) nos pacientes infectados e em voluntários saudáveis. A relação colina/creatinina nos gânglios da base e na substância branca esteve significativamente elevada no grupo dos pacientes infectados pelo VHC quando comparados aos voluntários saudáveis, refletindo processo inflamatório do SNC. No entanto, não houve associação destes resultados com os escores afetivos. Os pacientes curados não foram submetidos à MRS e, portanto, não se pôde comparar a atividade metabólica entre os infectados antes e após o tratamento¹⁵.

No mesmo ano, El-Serag *et al* também realizaram estudo com veteranos hospitalizados comparando 22.341 pacientes com infecção pelo VHC com 43.267 controles sadios e evidenciaram que os casos apresentaram mais freqüentemente o diagnóstico de depressão ($p< 0,0001$), assim como de outras desordens psiquiátricas¹⁷.

Posteriormente, Carta *et al* avaliaram uma coorte, incluindo um grupo de pacientes com hepatite B crônica, outro de pacientes com hepatite C crônica, além de um grupo controle sem evidência de infecção viral. O diagnóstico de depressão foi estabelecido através da aplicação do questionário *Composite International Diagnosis Interview* (CIDI), uma entrevista criada pela OMS que estabelece o diagnóstico psiquiátrico através dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - IV edição (DSM-IV). Foram excluídos os pacientes co-infectados pelos vírus da hepatite B e C, além daqueles com infecção pelo HIV, os usuários de drogas ilícitas e aqueles que já haviam se submetido ao tratamento antiviral com IFN. Neste estudo, um número maior de pacientes com infecção crônica pelo VHC apresentou diagnóstico de depressão comparado ao grupo

controle, com prevalência de 32,6% versus 12,8%, fato que não se repetiu com aqueles com hepatite B crônica. Tal resultado sugeriu relação direta entre a infecção pelo VHC e a ocorrência de depressão, sem a influência do uso de IFN como fator de confusão. O diagnóstico de síndrome do pânico, no entanto, foi semelhante em ambos os grupos de pacientes (vírus B e C) e estatisticamente superior ao grupo controle¹⁸.

Estudo brasileiro mais recente evidenciou alta prevalência de transtornos psiquiátricos em um subgrupo de pacientes com infecção crônica pelo VHC, excluindo-se também aqueles em tratamento antiviral vigente ou nos últimos 3 meses. O diagnóstico foi realizado através da aplicação da versão brasileira da *Mini International Neuropsychiatric Interview*, 5.0.0 (MINI Plus) e os transtornos do humor atingiram 18,9% dos pacientes¹⁰.

O mesmo método diagnóstico foi utilizado para confirmar a presença de depressão em 30 usuários de drogas injetáveis com hepatite aguda pelo VHC, após triagem com o BDI. Cerca de 80% dos pacientes apresentaram algum transtorno psiquiátrico, sendo que a depressão representou a maioria dos casos, presente em 37% do grupo estudado, mas chegando a 53% quando se considerou aqueles com história pregressa. No entanto, como não houve um grupo controle de usuários de drogas não infectados pelo VHC, não se pôde concluir pela relação causal entre a infecção viral e a ocorrência de depressão¹⁹. Os usuários de drogas intravenosas são considerados indivíduos predispostos ao aparecimento de manifestações extra-hepáticas da hepatite C, com destaque para as alterações do humor, assim como os renais crônicos em hemodiálise e os co-infectados com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV)²⁰.

O uso de substâncias ilícitas e álcool, assim como a frequência de distúrbios psiquiátricos, também foram avaliados por Fireman *et al* em 293 pacientes admitidos em serviço médico de veteranos de guerra para triagem de hepatite C. Os pacientes incluídos possuíam sorologia positiva para VHC e eram, em sua maioria, do sexo masculino e brancos. Foi aplicado o BDI, além de teste para identificação de desordens associadas ao álcool (AUDIT-C) e questões sobre o uso atual ou prévio de substâncias ilícitas. A grande maioria dos pacientes, 93% da amostra, relatava história atual ou pregressa de pelo menos um transtorno psiquiátrico ou uso de drogas, sendo que a depressão foi a desordem mental mais comum (81%). O uso de álcool em grande quantidade foi referido por 21% dos pacientes, porém este

subgrupo não diferiu nos escores de depressão de Beck em relação àqueles que eram usuários leves de álcool²¹.

Mais recentemente, o BDI também foi aplicado a um número expressivo de pacientes com infecção crônica pelo VHC, para análise dos sintomas somáticos e cognitivo-afetivos. Dentre os 671 veteranos incluídos, a maioria (62,9%) apresentava diagnóstico prévio de depressão maior, com os sintomas do BDI correlacionando-se com a gravidade da doença hepática, quando considerados os sintomas somáticos²². No entanto, em estudos realizados com veteranos, a ocorrência de distúrbios psiquiátricos é achado freqüente, considerando-se os traumas de guerra a que foram expostos. Além disso, o tempo de infecção pelo VHC é prolongado, geralmente acima de 10 anos, o que induz maior tempo de exposição ao vírus.

PATOGÊNESE DA DEPRESSÃO NA HEPATITE C

Apesar de vários estudos sugerirem a associação entre a infecção crônica pelo VHC e a ocorrência de depressão, ainda não se conhece sua patogenia por completo. A alta prevalência de sintomas ansiosos e humor deprimido em pacientes com hepatite C crônica pode estar relacionada com a preocupação do paciente com seu diagnóstico e prognóstico, com efeitos colaterais do tratamento com PegIFN e Ribavirina e devido ao uso prévio ou corrente de drogas ilícitas ou álcool¹⁸. Adicionalmente, pacientes com hepatite C crônica que apresentam maior incapacidade funcional, com relato de pior qualidade de vida, que sentem fadiga grave e têm comorbidade psiquiátrica ativa, a chance de apresentar sintomas depressivos aumenta, assim como de piorar os sintomas pré-existentes².

O efeito biológico direto do vírus no sistema nervoso central pode respaldar os sintomas depressivos. Estudo realizado por Forton *et al* em 2004 evidenciou a presença de seqüências genômicas do VHC em tecidos cerebrais, porém sem perda neuronal secundária, o que pode explicar o fato de suas manifestações neuropsicológicas não serem progressivas. No entanto, pode haver ativação da microglia por resposta imune com liberação de neuroesteróides e neurotoxinas, amplificados pela liberação concomitante de citocinas. Apesar das alterações neuronais descritas, a influência da produção de tais substâncias na ocorrência de depressão persistiu não comprovada²³. Ainda neste ano, o mesmo grupo realizou autópsias de três pacientes com cirrose por hepatite C, com análise do tecido cerebral para identificação de RNA do VHC. Em dois pacientes, o HCV-RNA foi

identificado, sendo que foram encontradas diferentes quasispécies em relação às análises séricas, sugerindo que há uma provável compartimentalização de variantes do VHC no tecido cerebral²⁴.

Os mesmos autores, em trabalho mais recente, relataram a utilização de MRS para demonstrar anormalidades no metabolismo cerebral em pacientes com hepatite crônica pelo VHC, mas sem sinais de cirrose. As anormalidades encontradas foram diferentes daquelas comuns na encefalopatia hepática e na infecção crônica pelo vírus da hepatite B, mas se assemelham muito com as alterações vistas nos pacientes infectados pelo HIV. Este achado sugere ação direta do VHC no tecido cerebral, assim como ocorre na infecção pelo HIV. O mecanismo de invasão cerebral proposto é conhecido como “cavalo de tróia”, onde monócitos infectados pelo VHC atravessam a barreira hemato-encefálica e repõem a micróglia lentamente, infectando o tecido cerebral em seqüência. Apesar das comprovações científicas que existe ação direta do VHC no tecido cerebral, não houve relação documentada entre a presença viral no sistema nervoso central e os sintomas neuropsicológicos²⁵.

Grover *et al* também realizaram estudo com aplicação de MRS e de tomografia por emissão de pósitrons (PET) em 11 pacientes com hepatite C crônica sem cirrose e em voluntários saudáveis. Os autores evidenciaram aumento do potencial de ligação do ligante de ativação microglial no núcleo caudado através da PET nos pacientes quando comparados com os controles ($p= 0,03$), além de aumento da relação mioinositol/creatinina ($p= 0,0004$) e da relação colina/creatinina ($p= 0,01$) nos gânglios da base através da MRS. Sabe-se que níveis elevados de colina estão associados aos processos inflamatórios do SNC assim como a elevação de mioinositol que, por sua vez, também reflete proliferação glial. Além disso, a carga viral do VHC esteve correlacionada com o potencial de ligação no tálamo através da PET, além do aumento do escore de fadiga na escala de impacto da fadiga (FIS). Esta escala é um questionário auto-aplicável que avalia o impacto da fadiga na qualidade de vida¹⁶.

Algumas evidências suportam a hipótese do papel das citocinas na etiologia da depressão associada à infecção pelo VHC. Loftis *et al* realizaram estudo correlacionando os níveis de interleucinas e os escores de depressão pelo BDI em pacientes com hepatite C crônica e controles. O grupo de pacientes obteve maiores escores no BDI que o grupo controle, porém sem diferença estatística. No entanto,

os infectados pelo VHC apresentaram níveis significativamente maiores de TNF- α , que se correlacionaram com mais altos escores do BDI, comparados ao grupo controle. Na subanálise do escore de acordo com suas diferentes dimensões, os níveis elevados de TNF- α correlacionaram-se com maior presença de sintomas vegetativos e anedonia, assim como menores níveis de interleucina 10 (IL-10) estiveram presentes em pacientes com predominância de sintomas vegetativos. Como limitação deste estudo, encontra-se o número reduzido de participantes e o elevado índice de usuários de drogas ilícitas no grupo de casos¹³.

No ano seguinte, Wilkinson *et al* identificaram o VHC em células CD68 cerebrais (macrófagos e micróglia) e evidenciaram a característica linfotrópica do VHC através da histologia cerebral em pacientes com sorologia positiva para o VHC, co-infectados ou não com o HIV²⁶. Sabe-se que células da micróglia e macrófagos podem produzir citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-10, além de neurotoxinas como o óxido nítrico, que podem induzir disfunções cognitivas e depressão^{26,27}.

DEPRESSÃO SECUNDÁRIA AO TRATAMENTO DA HEPATITE C

A hepatite C é uma enfermidade eminentemente crônica, visto que até 85% dos pacientes persistirão infectados e poderão apresentar suas complicações após alguns anos, como cirrose e hepatocarcinoma. A cura espontânea é rara, ocorrendo com maior frequência nos pacientes infectados em idade mais jovem. Diante disso, o tratamento da hepatite C surgiu com o principal objetivo de prevenir suas complicações e evolução para o óbito³.

A terapia antiviral padrão baseia-se na associação de pegIFN com a Ribavirina. A taxa de cura é representada pela resposta virológica sustentada (RVS), que significa a persistente negativação do HCV-RNA, através da reação de polimerase em cadeia ultra-sensível (PCR), após 24 semanas do término do tratamento. O paciente com infecção pelo VHC genótipo 1 tem uma chance de cura estimada entre 19 e 89%, com os melhores resultados associados a resposta virológica rápida (RVR), ou seja, HCV-RNA negativo na 4ª semana de tratamento. No entanto, a RVR ocorre em apenas 15 a 20% dos pacientes. O tratamento é mais eficaz para os pacientes com genótipos 2 e 3 do VHC, que apresentam RVS por volta de 80%, variando de acordo com a RVR³.

A associação de pegIFN com Ribavirina apresenta diversos efeitos colaterais, sendo os mais comuns: sintomas *influenza-like*, distúrbios gastrointestinais, anormalidades hematológicas, fadiga e distúrbios psiquiátricos¹¹. A ocorrência de depressão nos pacientes em terapia antiviral varia na literatura, com relatos de 0 a 44%. Alguns fatores parecem contribuir para o aparecimento dos sintomas depressivos, com ênfase no antecedente pessoal de distúrbio psiquiátrico, uso de drogas ilícitas, terapia com doses maiores de IFN e maior duração deste tratamento²⁸. Além disso, a ocorrência de depressão está relacionada à maior dificuldade para completar a terapia antiviral, com evidências de menor probabilidade de resposta virológica sustentada, além de interferir nas relações interpessoais diárias do paciente assim como em seu ambiente de trabalho^{9,29}.

A ativação de cascatas pró-inflamatórias, com liberação de citocinas, particularmente IL-6 e IL-8, é o mecanismo provável pelo qual o IFN causa sintomas depressivos. Descreve-se também mudanças em transmissões serotoninérgicas, com depleção da serotonina plasmática e indução do catabolismo do triptofano, seu precursor bioquímico, além de supressão dos receptores de glicocorticóide e serotonina, mecanismo que é revertido com a suspensão do tratamento^{9,30}.

Com o advento da formulação peguilada do Interferon, os sintomas depressivos tendem a ocorrer mais tardiamente, por volta da 12^a semana, em comparação com o IFN convencional, que pode induzi-los já na 4^a semana de tratamento. Com isso, verifica-se maior aderência do paciente à terapia nas primeiras semanas, fato crucial para adequada resposta virológica. No entanto, os transtornos do humor podem ocorrer a qualquer momento e seu rastreamento deve ser realizado de forma contínua e regular durante todo o tratamento. O PegIFN, em comparação com o IFN padrão, também apresenta maior meia-vida, com a conveniência de uma dose por semana, além das evidências de maior taxa de resposta virológica sustentada^{11,31}.

Há alguns estudos iniciais que sugerem que a preparação peguilada pode estar associada à menor ocorrência de efeitos adversos neuropsiquiátricos³². Kraus *et al* compararam a frequência de sintomas depressivos em pacientes que receberam Interferon alfa convencional e pegIFN. O diagnóstico de depressão foi realizado através da Escala de Depressão e Ansiedade Hospitalar (HADS), um questionário de 14 itens que avalia apenas sintomas emocionais e não reflete os sintomas somáticos. Neste estudo, no entanto, os pacientes que receberam pegIFN

apresentaram ocorrência discretamente menor de sintomas depressivos do que o subgrupo que utilizou o IFN convencional, porém sem diferença significativa. Do mesmo modo, não houve diferença no tempo para aparecimento dos sintomas nos dois subgrupos³³.

A dose da Ribavirina também pode estar associada à maior ocorrência de depressão, como demonstrado em estudo de Raison *et al.* Os pacientes elegíveis foram submetidos ao tratamento antiviral com a mesma dose de pegIFN, mas divididos em dois subgrupos com doses diferentes de Ribavirina. No subgrupo que recebeu a quantidade de Ribavirina baseada no peso corporal, a dose média foi maior e promoveu mais sintomas depressivos do que no subgrupo que utilizou dose fixa de 800mg ao dia. Este mesmo estudo evidenciou que a presença de alterações do humor previamente ao início do tratamento também foi fator determinante para a ocorrência de depressão³⁴.

Como os pacientes com hepatite C crônica apresentam maiores índices de depressão que a população geral, e o tratamento antiviral é fator conhecido de piora destes sintomas, têm-se estudado muito o provável benefício da terapia antidepressiva nestes pacientes. Em relação à profilaxia, os resultados são contraditórios, com alguns estudos pequenos sugerindo que há benefício no uso de Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSS), particularmente Paroxetina²⁰. Considera-se que os pacientes mais propensos a se beneficiar com a profilaxia sejam aqueles que utilizaram antidepressivo no passado, os que apresentam má qualidade do sono e aqueles com tendência a isolamento social^{11,31}. Já os indivíduos sem nenhuma queixa sugestiva de distúrbio psiquiátrico podem ser apenas acompanhados, sem evidência de impacto positivo com a utilização de antidepressivos³¹.

O tratamento visa aliviar os sintomas e proporcionar a completude da terapia antiviral, sem necessidade de redução de suas doses e, conseqüentemente, maior taxa de resposta viral sustentada. Os antidepressivos mais estudados são os IRSS, principalmente Paroxetina, Citalopram, Sertralina e Escitalopram. Há alguns relatos de benefício com outras classes de antidepressivos, como a Bupropiona, Mirtazapina e Venlafaxina, e com eletroconvulsoterapia^{11, 30, 33}. A escolha da medicação deve ser baseada nos sintomas predominantes e no perfil de efeitos adversos aceitáveis.

Kraus *et al* realizaram estudo duplo-cego, randomizado e placebo-controlado com pacientes que desenvolveram depressão maior durante o tratamento com pegIFN e Ribavirina. Um subgrupo utilizou Citalopram 20mg ao dia e o outro recebeu placebo durante 4 semanas. Verificou-se melhora significativa nos escores de depressão através da aplicação do HADS no subgrupo que recebeu Citalopram. O estudo foi interrompido antes de seu término, pois alguns pacientes do grupo placebo desenvolveram depressão severa e passaram a utilizar também a medicação. Todos os pacientes do grupo tratamento conseguiram concluir a terapia antiviral³⁵.

HEPATITE C E QUALIDADE DE VIDA

Há relatos que os pacientes com infecção crônica pelo VHC apresentam redução da sensação global de bem-estar e da qualidade de vida relacionada à saúde. Estes sintomas podem estar associados à própria infecção viral, aos seus sintomas físicos ou às comorbidades psiquiátricas, incluindo o uso de drogas injetáveis.

Foster *et al* realizaram estudo em Londres para comprovar o efeito da infecção pelo VHC na redução da qualidade de vida, comparando pacientes com hepatite C crônica, pacientes com hepatite B crônica e um grupo controle sem evidência de infecção viral. Foram excluídos de ambos os grupos com hepatite os pacientes cirróticos, com diagnóstico de hepatocarcinoma, em tratamento atual ou nos últimos 6 meses com IFN- α e aqueles com comorbidades descompensadas. Para acessar a qualidade de vida, foi aplicado o questionário *Short Form 36* (SF36), um instrumento que avalia 8 variáveis: funcionamento físico, funcionamento social, limitação física, limitação emocional, saúde mental, fadiga e energia, dor e percepção geral de saúde. Todos os parâmetros do SF-36 estavam reduzidos nos pacientes com hepatite C crônica, enquanto no subgrupo de hepatite B havia redução apenas nos domínios de saúde mental e percepção geral de saúde, sem impacto no funcionamento físico. No subgrupo com hepatite C, o histórico de uso de drogas injetáveis esteve associado com redução mais pronunciada da qualidade de vida, porém a gravidade da doença medida pelo grau de fibrose e inflamação hepática não influenciou neste resultado³⁶.

Em contrapartida, Gutteling *et al* evidenciaram que a gravidade da doença, assim como a presença de depressão, são determinantes para a redução da

qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com infecção crônica pelo VHC. Neste estudo, foram incluídos pacientes com diversas enfermidades hepáticas crônicas e aplicados dois questionários: o SF-6D, adaptado do SF-36, e o *Liver Disease Symptom Index 2.0* (LDSI 2.0), desenvolvido especificamente para avaliar sintomas associados às doenças do fígado. O diagnóstico de depressão neste estudo, no entanto, não foi baseado na aplicação de uma escala específica, apenas no questionamento da presença de humor deprimido nas últimas 4 semanas³⁷.

Estudo brasileiro também evidenciou a interferência de transtornos psiquiátricos no comprometimento da qualidade de vida em pacientes com hepatite C crônica. Pacientes em tratamento antiviral atual ou nos últimos 3 meses, além daqueles com doenças crônicas descompensadas, incluindo a cirrose, foram excluídos. O diagnóstico de depressão foi confirmado com a aplicação da versão brasileira do MINI Plus, e a avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde foi realizada pelo questionário SF-36. O MINI Plus evidenciou que 49% dos pacientes apresentavam algum transtorno psiquiátrico, sendo que em 19% foi observado distúrbio do humor. Os pacientes com distúrbios psiquiátricos apresentaram escores reduzidos em todas as dimensões avaliadas pelo SF-36¹⁰.

A associação entre a atividade de doença secundária à hepatite C e a qualidade de vida foi avaliada em estudo recente multicêntrico realizado no Canadá. Todos os pacientes apresentavam sorologia positiva para o VHC e foram divididos em 6 grupos referentes aos estágios de doença: vigência de tratamento, curados, cirróticos, portadores de hepatocarcinoma, transplantados e infectados crônicos. A maioria dos subgrupos atingiu pontuação abaixo da média da população geral americana, com piores resultados para os cirróticos e aqueles com hepatocarcinoma. Em contraste, os pacientes que haviam curado apresentaram escores similares aos da média populacional, o que sugere associação positiva entre o clearance viral e o incremento na qualidade de vida. A idade e a escolaridade não influenciaram nos resultados, mas o estado civil teve importância relevante, com melhores índices nos pacientes casados³⁸.

1.1.5 Discussão

A prevalência de depressão em pacientes infectados pelo VHC foi abordada em diversos estudos, com metodologias variadas e com resultados diversos. Foi

utilizada uma variedade de questionários diferentes, sem uniformidade no modo de avaliar a presença de sintomas depressivos.

Os pacientes infectados crônicos apresentaram mais frequentemente sintomas depressivos que os voluntários saudáveis, assim como quando comparados aos pacientes curados^{10,15,17-19,21,22}. A prevalência do diagnóstico de depressão variou entre 19 e 81%, com resultados que diferiram de acordo com os grupos avaliados.

Alguns estudos realizados em indivíduos que utilizavam drogas ilícitas ou álcool demonstraram maiores taxas de diagnóstico de depressão que aquelas observadas em grupos livres de substâncias de abuso^{19,21}. No entanto, um estudo realizado com veteranos da guerra do Vietnã abordou os sintomas depressivos nos diferentes grupos, de usuários ou não de drogas, e encontrou resultados semelhantes¹⁷. Os veteranos também constituem um grupo que é mais propenso à ocorrência de depressão, uma vez considerados os traumas a que foram submetidos em combate.

O mecanismo pelo qual ocorre a depressão nos pacientes infectados pelo VHC não está bem estabelecido, apesar de existirem diversas hipóteses. A presença viral no SNC já foi evidenciada em estudos, através de avaliações *post-mortem* de tecido cerebral, inclusive com identificação de diferentes quasispécies do VHC quando comparadas aos resultados séricos^{24,26}. É possível que o vírus, uma vez estando presente nas células da micróglia, possa atuar alterando os níveis de citocinas inflamatórias, como TNF- α , IL-10 e neurotoxinas com conseqüente alteração metabólica, induzindo disfunção cognitiva e depressão^{13,24}. De fato, exames de imagem, como PET e MRS, são capazes de identificar alterações no metabolismo cerebral em pacientes infectados pelo VHC, quando comparados com controles saudáveis^{16,25}. No entanto, ainda não foi evidenciada a sua normalização após a cura, o que pode indicar um mecanismo não reversível de comprometimento cerebral.

O tratamento antiviral padrão da hepatite C é constituído pela associação de Ribavirina e IFN, com taxas de resposta que variam entre 0 e 44%. Esta terapia pode ocasionar diversos efeitos colaterais, dentre eles alterações psiquiátricas, com destaque para a Depressão Maior. O mecanismo pelo qual isso ocorre está relacionado com a produção de citocinas como IL-6 e IL-8, além de alterações no metabolismo da serotonina^{9,28,30}.

O impacto da depressão na qualidade de vida dos pacientes infectados pelo VHC está bem documentado, com piores resultados observados nos doentes crônicos através da aplicação do questionário SF-36. No entanto, ainda não está definido se a gravidade da doença está relacionada aos sintomas^{10,36-38}.

1.1.6 Conclusões

A infecção crônica pelo VHC está associada a inúmeras alterações neuropsicológicas. Diversos estudos foram publicados nos últimos anos e a maioria evidenciou a ocorrência de distúrbios do humor, particularmente depressão maior, com prevalência estimada entre 20 e 30% dos pacientes.

Os transtornos psiquiátricos promovem impacto negativo no prognóstico destes pacientes e descreve-se má-aderência ao tratamento antiviral com diminuição das taxas de resposta virológica sustentada. Além disso, estudos sugerem redução na qualidade de vida associada à saúde nos pacientes com hepatite C crônica, que parece piorar com a associação de transtorno psiquiátrico. Porém, ainda são necessários novos estudos para comprovar esta relação.

O mecanismo exato que justifica a ocorrência da depressão nestes pacientes permanece desconhecido, apesar de haver evidências de ação direta do VHC no tecido cerebral. Diversos estudos comprovaram a presença do VHC em células da micróglia, provavelmente após migração pelos monócitos, mecanismo semelhante ao que ocorre com o HIV, conhecido como “cavalo de tróia”. Parecem ocorrer também alterações no metabolismo das citocinas. No entanto, ainda são necessárias novas pesquisas que estabeleçam a relação direta entre a presença viral no sistema nervoso central com suas modificações teciduais e os sintomas depressivos.

O tratamento antiviral com IFN e Ribavirina classicamente apresenta efeitos colaterais psiquiátricos. Há evidências que o IFN induz maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, além de interferir no metabolismo da serotonina, com diminuição de seus níveis séricos. Estas alterações são reversíveis com a suspensão do tratamento, mas estão associadas com menor taxa de resposta virológica sustentada.

Os antidepressivos, particularmente os inibidores da recaptação de serotonina, podem ser utilizados como profilaxia ou tratamento dos sintomas

psiquiátricos nos pacientes com hepatite C crônica. Seus benefícios, entretanto, ainda são controversos, sendo necessárias melhores evidências que justifiquem seu emprego.

1.2 Referências

- 1) Neves AC, Dickens C, Xavier M. Comorbilidade entre hepatite C e depressão, aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos. *Acta Med Port* 2006; 19: 21-28.
- 2) Yawn BP, Rocca LG, Wollan PC. 10-Year trends in the diagnosis and treatment of Hepatitis C and concomitant mental health disorders: 1995 to 2005. *J Clin Psychiatry* 2008; 10(5): 349-354.
- 3) Ghany MG *et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335-1364.
- 4) Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57 (1): 105-110.
- 5) SBH. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C na Brasil. GED 1999;18: 53-58.
- 6) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. *Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares*. Recife. Ministério da Saúde, fevereiro 2010.
- 7) NIH Consensus Program: National Institutes of Health consensus development conference panel management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26: 2S-10S.

- 8) Zignego AL, Craxì A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 611-636.
- 9) El-Zayadi AR. Hepatitis C comorbidities affecting the course and response to therapy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (40): 4993-4999.
- 10) Batista- Neves *et al.* Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13(1): 40-43.
- 11) Aspinall RJ, Pockros PJ. Review article: the management of side-effects during therapy for hepatis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 917-929.
- 12) Fireman M *et al.* Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a co- management model of care. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 5): S286–291.
- 13) Loftis JM *et al.* Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Neurosci Lett* 2008 January 17; 430(3): 264–268.
- 14) Tillmann HL. Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 351-356.
- 15) Forton *et al.* Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35(2): 433-438.
- 16) Grover *et al.* Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: *in vivo* evidence of neuroinflammation. *J viral hepat* 2012; 19: e89-e96.
- 17) el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002; 123(2): 476-482.

- 18) Carta MG *et al.* Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2007; 3: 22.
- 19) Holtzheimer PE *et al.* Utility of the Beck Depression Inventory to screen for and track depression in injection drug users seeking hepatitis C treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 426-432.
- 20) Caneo C *et al.* Transtornos psiquiátricos y cognitivos de La hepatitis C y su tratamiento com interferón. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1431-1440.
- 21) Fireman M *et al.* Addressing tri-morbidity (Hepatitis C, Psychiatric Disorders, and Substance Use): The importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis* 2005; 40: S286-91.
- 22) Patterson AL *et al.* Screening for depression in patients with hepatitis C using the Beck Depression Inventory-II: do somatic symptoms compromise validity? *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 354-362.
- 23) Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Central nervous system involvement in Hepatitis C virus infection. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 383-388.
- 24) Forton DM *et al.* Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004; 78(10): 5170-5183.
- 25) Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (4): 333-337.
- 26) Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009; 83: 1312-1319.

- 27) Senzolo M *et al.* Neuropsychological alterations in hepatitis c infection: the role of inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17(29): 3369-3374.
- 28) Crone CC, Gabriel GM, Wise TN. Managing the neuropsychiatric side effects of interferon-based therapy for hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (3): S27-S32.
- 29) Zickmund SL *et al.* Majority of patients with hepatitis C Express physical, mental, and social difficulties with antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(4): 381-386.
- 30) Bonaccorso S *et al.* Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 86-90.
- 31) Lotrich F. Management of Psychiatric Disease in Hepatitis C Treatment Candidates. *Curr Hepat Rep.* 2010; 9 (2): 113-118.
- 32) Fried MW *et al.* Peg-interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975-982.
- 33) Kraus MR *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* 2005; 11 (12): 1769-1774.
- 34) Raison CL *et al.* Depression during Pegylated Interferon-Alpha plus Ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(1): 41-48.
- 35) Kraus MR *et al.* Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531-6.

- 36) Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27(1): 209-212.
- 37) Gutteling JJ *et al.* Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1629-1635.
- 38) Hsu PC *et al.* Health utilities and psychometric quality of life in patients with early and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 28: 149-157.

1.3 Justificativa

A instituição de diagnóstico correto e de adequada abordagem terapêutica dos sintomas depressivos proporciona melhor aderência ao tratamento do VHC, além de incremento na qualidade de vida, em qualquer faixa etária.

Há uma epidemia de hepatite C em todo o mundo, inclusive nos países em desenvolvimento, categoria em que se inclui o Brasil. Os estudos sobre a prevalência de depressão nos pacientes portadores de hepatite C no Nordeste do Brasil, especialmente em Pernambuco, são escassos. Portanto, é relevante a sua investigação, visto que os transtornos do humor constituem uma das causas mais importantes de comprometimento da qualidade de vida neste subgrupo de pacientes e seu adequado tratamento interfere positivamente na resposta terapêutica.

O ambulatório de hepatites virais do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco é uma referência no Estado de Pernambuco e em Estados vizinhos. Funciona duas vezes por semana no setor de Hepatologia do Hospital, com uma média de atendimento de 240 pacientes por mês. Para este ambulatório são referenciados pacientes recém-diagnosticados portadores de sorologia positiva para hepatite B e C, assim como pacientes já acompanhados em outro serviço, mas que desejam avaliação para tratamento antiviral.

O Hospital das Clínicas, por ser um hospital universitário, possui uma grande demanda de outros serviços locais e de outros Estados, além da demanda interna dos pacientes atendidos por outros ambulatórios. Deste modo, é relevante o conhecimento do perfil psicológico de seus pacientes infectados pelo VHC para adequada abordagem e tratamento dos sintomas depressivos, viabilizando a futura terapia antiviral e possível cura.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo Geral

Determinar a prevalência de depressão em pacientes com infecção crônica pelo VHC atendidos no Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

1.4.2 Objetivos específicos

- Comparar a prevalência de depressão entre pacientes com infecção crônica pelo VHC (grupo 1) e os pacientes curados, após terapia antiviral ou espontaneamente (grupo 2).
- Descrever o perfil demográfico dos pacientes infectados pelo VHC e com diagnóstico de depressão, com prevalências por idade, sexo e escolaridade.
- Relacionar a presença de depressão com as características clínico-laboratoriais da infecção pelo VHC (tempo de diagnóstico, forma de aquisição, tratamento prévio, contagem de plaquetas, genótipo, grau de fibrose e atividade inflamatória no histopatológico hepático).

1.5 Hipóteses

1.5.1 Hipótese nula

Pacientes com infecção crônica pelo VHC apresentam maior prevalência de Depressão Maior que indivíduos curados.

1.5.2 Hipótese alternativa

Pacientes com infecção crônica pelo VHC apresentam prevalência de Depressão Maior semelhante àquela encontrada nos indivíduos curados.

2 CAPÍTULO II - DESENVOLVIMENTO

Este capítulo discorre sobre o desenvolvimento metodológico da dissertação, considerando todos os detalhes do desenvolvimento do estudo, assim como seus aspectos éticos.

2.1 Metodologia

2.1.1 Desenho do estudo

Estudo descritivo, do tipo transversal.

2.1.2 Local do estudo

Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), Brasil.

2.1.3 População

Todos os pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, com sorologia positiva para o VHC (anti-HCV positivo, através da técnica *Enzimed Linked Immuno assay* - ELISA 3ª geração), atendidos no ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE durante o período de 1 de dezembro de 2010 e 31 de agosto de 2011. Diante do fato de haver pequena ocorrência de resultados de anti-HCV falso positivos com a técnica de ELISA utilizada, considerou-se que aqueles com resultado de PCR quantitativo ou qualitativo negativos para o HCV-RNA seriam pacientes curados.

2.1.4 Critérios de inclusão

- Idade maior ou igual a 18 anos, de ambos os gêneros;
- Sorologia positiva para VHC (anti-HCV, ELISA 3ª geração).

2.1.5 Critérios de exclusão

- Doença hepática avançada, indicada por: fibrose avançada à biópsia hepática (F4, classificação METAVIR), sinais clínicos e/ou laboratoriais de cirrose, ou

APRI (índice da razão aspartato aminotransferase/contagem de plaquetas) \geq 1,0;

- Tratamento atual ou nos últimos seis meses com IFN;
- Diagnóstico prévio de Doença de Alzheimer ou outras demências neurodegenerativas;
- Condições clínicas descompensadas (ex.: disfunção tireoidiana, hipertensão arterial, diabetes mellitus);
- Diagnóstico prévio de esquizofrenia e transtorno bipolar do humor;
- Co-infecção pelo vírus da hepatite B ou HIV.

2.1.6 Variáveis

2.1.6.1 Variável dependente

Diagnóstico de depressão através da aplicação da Escala M.I.N.I. (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), versão brasileira 5.0.0.

2.1.6.2 Variáveis independentes

- Idade, etnia, escolaridade e sexo;
- Tempo de diagnóstico;
- Provável forma de aquisição do HCV;
- Realização de tratamento prévio;
- Dosagem da contagem de plaquetas;
- Relação do valor de alanina aminotransferase sérica e seu limite superior de normalidade (ALT/LSN);
- Carga viral e Genótipo do VHC;
- Grau de fibrose e atividade inflamatória no histopatológico hepático.

2.1.7 Coleta de dados

As informações relevantes para a inclusão dos participantes no estudo foram obtidas através da análise de prontuários médicos e de entrevistas com os pacientes, utilizando um questionário específico elaborado pelos pesquisadores.

Este questionário constava de perguntas sobre as características sócio-demográficas dos pacientes, além de informações sobre a infecção pelo VHC.

Para o diagnóstico de Depressão foi utilizada a Escala M.I.N.I.. Esta escala é baseada nos critérios diagnósticos do DSM IV e foi validada para o Brasil em 1999. É uma entrevista estruturada de aplicação rápida (cerca de 15 a 30 minutos de duração) que pode ser aplicada por médicos clínicos e estabelece com segurança o diagnóstico de Depressão Maior através de questões individuais dicotômicas (vide anexos).

2.1.8 Problemas metodológicos

- Erro atribuível ao acaso

O número de pacientes elegíveis para o estudo acompanhados no ambulatório de Hepatologia do HC/UFPE foi relativamente baixo, considerando-se que foram excluídos aqueles que possuem doença hepática avançada e outros que estavam em tratamento. Portanto, a amostra foi selecionada por conveniência (todos os pacientes com hepatite C que preenchem os critérios de seleção atendidos em determinado período de tempo), e não de forma aleatória.

- Erros Sistemáticos

Viés de Seleção

O grupo amostral foi composto de indivíduos acompanhados em um hospital universitário, de referência para a região Nordeste do Brasil, o que poderia influenciar na gravidade dos pacientes selecionados, além de incluir pacientes já tratados e não curados, acompanhados há muitos anos no ambulatório. Não incluiu, portanto, indivíduos com a doença na comunidade e nem indivíduos de outros serviços de saúde. Dessa forma, talvez os resultados obtidos não possam ser extrapolados para todos os pacientes com hepatite C.

Viés de Informação

Durante a coleta dos dados, os pacientes com infecção crônica pelo VHC podem ter apresentado tendência maior a fornecer respostas positivas em relação

aos sintomas depressivos questionados, uma vez que conhecem o impacto negativo de sua enfermidade. O investigador, por sua vez, também conhecia os status de exposição ao vírus da Hepatite C dos participantes, o que poderia influenciar na obtenção dos dados.

Fatores de Confusão

Alguns fatores podem ter influenciado as medidas de prevalência de Depressão no estudo e devem ser identificados para que não haja interferência na associação com a infecção crônica pelo VHC como fatores de confusão. O uso de drogas, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), a co-infecção pelo vírus da Hepatite B e o uso de álcool são fatores que poderiam aumentar a incidência de transtornos do humor.

2.1.9 Análise estatística

Foram utilizadas técnicas de estatística inferencial através do teste Qui-quadrado de Pearson ou do teste Exato de Fisher (quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas para as variáveis categóricas), além do teste t-Student com variâncias iguais ou o teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas.

A verificação da hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene e o teste de normalidade dos dados através do teste de Shapiro-Wilk. O teste t-Student foi realizado quando foi verificada a hipótese de normalidade dos dados e o teste de Mann-Whitney quando a hipótese de normalidade foi rejeitada.

2.2 Aspectos éticos

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, de acordo com a portaria número 196. Após explicação clara aos pacientes sobre os objetivos do trabalho, os mesmos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (vide anexos).

3 CAPÍTULO III - ARTIGO ORIGINAL - DEPRESSÃO EM PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C: ESTUDO TRANSVERSAL NA CIDADE DE RECIFE

O presente artigo trata-se de um estudo original, realizado através da coleta de dados de um grupo amostral selecionado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, referência para o estado de Pernambuco e a região Nordeste do Brasil.

3.1 Resumo

O objetivo deste estudo foi verificar a prevalência de depressão em pacientes com infecção crônica pelo VHC, além de compará-la com aquela encontrada nos pacientes curados. Foram avaliados consecutivamente 58 pacientes infectados pelo VHC e 24 controles curados, espontaneamente ou após terapia antiviral. Foi aplicado a ambos os grupos um questionário elaborado pelos pesquisadores com perguntas sobre dados pessoais, detalhes da infecção como via de contágio, genótipo e tempo de doença, além de comorbidades e resultados de exames laboratoriais recentes e de biópsia hepática. O diagnóstico de depressão foi estabelecido através da aplicação da Escala M.I.N.I. (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), versão brasileira 5.0.0. A prevalência de depressão na amostra total foi de 28% e não houve diferença na ocorrência de depressão entre os grupos 1 e 2 (32,8% X 16,7%, $p = 0,140$). A única variável analisada que esteve associada à maior ocorrência de depressão foi o sexo feminino ($p < 0,001$). Os resultados deste estudo revelaram que a ocorrência de depressão foi elevada nos pacientes infectados pelo VHC, sendo quase duas vezes maior do que nos curados e três vezes maior que na população geral.

Palavras-chave: Hepatite C. Depressão. Terapêutica. Infecção. Prevalência.

3.2 Abstract

The objective of this study was to verify the occurrence of depression in patients with chronic HCV infection, and compare it with that found in patients cured. There were selected 58 HCV-infected patients and 24 cured patients spontaneously or after antiviral therapy. It was applied to both groups a questionnaire developed by researchers with questions about personal details, details of the infection as a mode of transmission, genotype and duration of disease, comorbidities, recent results from laboratory tests and liver biopsy. The diagnosis of depression was established by applying the M.I.N.I. (*Mini*

International Neuropsychiatric Interview), Brazilian version 5.0.0. The prevalence of depression in the total sample was 28% and there was no difference in the occurrence of depression between groups 1 and 2 (32.8% vs. 16.7%, $p = 0.140$). The only variable analyzed that was associated with higher incidence of depression was female gender ($p < 0.001$). The results indicate that the occurrence of depression was higher in patients infected with HCV, nearly two times higher than in cured and three times higher than in general population.

Keywords: Hepatitis C. Depression. Therapy. Infection. Prevalence.

3.3 Introdução

O vírus da hepatite C (VHC) foi isolado pela primeira vez em 1989 e, desde então, representa uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 130 a 170 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas pelo VHC, com cerca de 350000 óbitos anuais secundários às suas complicações, principalmente cirrose hepática e hepatocarcinoma³⁹.

A prevalência da infecção crônica pelo VHC é variável de acordo com a área geográfica. No Brasil, estima-se que 1,23% da população apresentam sorologia positiva (anti-HCV positivo) e a região Norte possui o maior número de casos. Vale destacar, entretanto, que grande parte dos estudos vêm sendo realizados em doadores de sangue⁴⁰. Subgrupos específicos, como usuários de drogas e penitenciários, apresentam maiores taxas de infecção de acordo com o comportamento de risco adotado⁴¹.

As manifestações clínicas predominantes da infecção pelo VHC são relacionadas ao comprometimento hepático. No entanto, algumas apresentações extra-hepáticas são relevantes e causam impacto na evolução clínica e resposta ao tratamento antiviral. A presença de Depressão Maior está associada a menores taxas de adesão ao tratamento antiviral, além de piora na qualidade de vida dos pacientes com infecção crônica pelo VHC^{42,43,44}.

Os transtornos do humor nestes pacientes, com destaque para a depressão, estão presentes de modo mais freqüente que na população geral, com prevalência que alcança até cerca de 30% dos infectados crônicos. Esta taxa pode ser maior se considerados grupos específicos de pacientes, como os usuários de drogas, portadores de doença hepática mais avançada e hepatocarcinoma^{45,46}. Os sintomas

depressivos podem estar relacionados com vários fatores, dentre eles o impacto psicológico do conhecimento de ser portador de uma doença crônica com difícil cura e a queda na funcionalidade devido aos sintomas somáticos próprios da infecção crônica. Transtornos depressivos também são freqüentes como efeitos colaterais do tratamento antiviral com Interferon (IFN)⁴⁷.

Adicionalmente, o VHC pertence a uma família de vírus neurotrópicos, com evidência de sua presença no líquido cefalorraquidiano e em tecido cerebral^{48,49,50}. Exames de imagem com espectroscopia por ressonância magnética cerebral (MRS) também demonstraram anormalidades no metabolismo cerebral em pacientes com hepatite C crônica, sugerindo ação direta do vírus no cérebro. As alterações encontradas são semelhantes àquelas causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), com um mecanismo de contaminação cerebral conhecido como “cavalo de tróia”, no qual o vírus infecta monócitos que atravessam a barreira hemato-encefálica e infectam a micróglia dos neurônios^{12,51,52}.

Apesar de haver evidências da presença viral no sistema nervoso central (SNC), ainda não há estudos que confirmem a correlação entre as alterações histológicas e os sintomas depressivos. No entanto, as células da micróglia infectadas produzem citocinas inflamatórias e neurotoxinas que podem induzir alterações cognitivas e depressão^{53,54}.

O presente estudo tem como objetivo principal verificar a ocorrência de depressão em pacientes com hepatite C crônica, além de compará-la com aquela encontrada nos pacientes já curados. Deste modo, deseja-se avaliar se a depressão está relacionada à infecção ativa pelo VHC, sendo reversível após o clareamento viral, ou à um efeito permanente no sistema nervoso central, com a cura não trazendo melhora dos sintomas depressivos. Objetivou-se também identificar os fatores sócio-demográficos, laboratoriais e histológicos que poderiam estar associados com a ocorrência de depressão.

3.4 Metodologia

3.4.1 Desenho do estudo

Foi realizado estudo descritivo, do tipo transversal, com seleção de pacientes no período entre dezembro de 2010 e agosto de 2011. Após assinarem o termo de

consentimento livre e esclarecido, todos os participantes foram submetidos a entrevistas com os pesquisadores envolvidos, durante a qual foi aplicado questionário especificamente desenvolvido para o estudo. Tal questionário incluiu perguntas sobre características sócio-demográficas, hábitos pessoais e antecedentes mórbidos. Detalhes da infecção pelo VHC (tempo e modo de contágio, genótipo do VHC e carga viral, antecedente de tratamento antiviral e resultados mais recentes de exames laboratoriais relacionados à infecção), além de resultado de biópsia hepática foram obtidos dos prontuários.

Foi aplicada a todos os pacientes incluídos no estudo a Escala M.I.N.I. (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), versão brasileira 5.0.0, para o diagnóstico de Depressão Maior atual. Esta escala é baseada nos critérios diagnósticos do DSM IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - IV edição) e foi validada para o Brasil em 1999. É uma entrevista estruturada de aplicação rápida (cerca de 15 a 30 minutos de duração) que pode ser aplicada por médicos clínicos e estabelece com segurança o diagnóstico de Depressão Maior através de questões individuais dicotômicas^{55,56}.

3.4.2 Local do Estudo

Ambulatório de Hepatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), região Nordeste do Brasil.

3.4.3 População do Estudo

Foram incluídos consecutivamente no estudo todos os pacientes com sorologia positiva para o VHC (anti-HCV positivo, ELISA 3ª geração) acompanhados no ambulatório de Hepatologia do HC-UFPE no período entre dezembro de 2010 e agosto de 2011. Os pacientes incluídos pertenciam a ambos os sexos, com idade acima de 18 anos e de qualquer nível educacional.

Os participantes foram divididos em 2 grupos. O grupo 1 foi composto por pacientes com hepatite C crônica, com HCV-RNA positivo (PCR qualitativo ou quantitativo), independente de terem sido submetidos a tratamento antiviral prévio ou não. O grupo 2 foi composto de pacientes já curados (anti-HCV positivo e HCV-

RNA negativo), após tratamento antiviral ou espontaneamente, há pelo menos 6 meses.

Os testes utilizados no estudo foram: ELISA (*Enzimed Linked Immuno assay*) de 3ª geração, para detecção do anti-HCV; reação de polimerase em cadeia (PCR), para detecção do HCV-RNA; e teste COBAS AMPLICOR MONITOR INNOLIPA para a definição do genótipo do HCV.

Foram considerados critérios de exclusão: pacientes com doença hepática grave indicada por fibrose avançada à biópsia hepática (F4, segundo a classificação METAVIR), sinais clínicos, laboratoriais ou ultrassonográficos de cirrose ou APRI (índice da razão aspartato aminotransferase/contagem de plaquetas) $\geq 1,0$; tratamento atual ou nos últimos 6 meses com Interferon; diagnóstico prévio de Doença de Alzheimer ou outras demências neurodegenerativas; presença de condições clínicas descompensadas (ex.: disfunção tireoidiana, hipertensão arterial, diabetes mellitus); diagnóstico prévio de esquizofrenia, transtorno bipolar do humor ou outros distúrbios psiquiátricos; co-infecção pelo vírus da hepatite B ou pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

3.4.4 Análise estatística

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas, percentuais e as medidas estatísticas: média, mediana e desvio padrão (técnicas de estatística descritiva). Foram utilizadas também técnicas de estatística inferencial através do teste Qui-quadrado de Pearson ou do teste Exato de Fisher (quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas para as variáveis categóricas), além do teste t-Student com variâncias iguais ou o teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas.

Ressalta-se que a verificação da hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene e o teste de normalidade dos dados através do teste de Shapiro-Wilk. O teste t-Student foi realizado quando foi verificada a hipótese de normalidade dos dados e o teste de Mann-Whitney quando a hipótese de normalidade foi rejeitada.

A margem de erro utilizada nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%. O software utilizado para digitação dos dados e obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 17.

3.4.5 Comitê de ética

O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco aprovou o estudo, com registro de número 450/10, CAAE – 0444.0.172.000-10.

3.5 Resultados

Foram incluídos 83 indivíduos no estudo, sendo 59 pertencentes ao grupo 1 e 24 ao grupo 2. Dentre os pacientes curados (grupo 2), 18 haviam realizado tratamento antiviral prévio e 6 haviam curado espontaneamente. Apenas 1 paciente, que pertencia ao grupo 1, recusou-se a responder o inquérito de depressão pela escala M.I.N.I.. Portanto, restaram 82 pacientes para avaliação da prevalência de depressão.

Na tabela 1, encontra-se a distribuição das variáveis sócio-demográficas da amostra. Os grupos não diferiram entre si na faixa etária, sendo cerca de metade constituída por pacientes com idade ≥ 60 anos. Também não houve diferença estatística na distribuição entre os gêneros, sendo que no grupo 1 houve discreta predominância do sexo feminino. O grupo 2 teve a maioria de seus pacientes pertencentes à etnia branca. Ambos os grupos foram representados principalmente por pacientes provenientes da cidade do Recife, com escolaridade menor que 10 anos.

Dentre as variáveis clínico-laboratoriais, observou-se que o genótipo 1 foi mais prevalente no grupo 1, enquanto nos curados os genótipos 2 e 3 representaram a maioria ($p= 0,005$). Em relação à realização de terapia antiviral, 75% dos pacientes pertencentes ao grupo 2 haviam sido submetidos ao tratamento previamente, contra 47,5% no grupo 1 ($p= 0,022$). Em relação às demais variáveis clínico-laboratoriais, os grupos eram semelhantes entre si, com a maioria desconhecendo a forma de contágio, além de possuírem sinais laboratoriais e histopatológicos de menor gravidade, com contagem de plaquetas acima de 150.000 e predominância de fibrose e atividade inflamatória em menores graus (Tabela 2).

A tabela 3 demonstra a comparação entre as médias das variáveis sócio-demográficas e clínico-laboratoriais contínuas de acordo com os grupos. A média da escolaridade foi maior no grupo 2 ($p = 0,016$), sendo a única variável sócio-

demográfica que apresentou diferença. A média e a mediana do tempo de diagnóstico de infecção foram superiores no grupo 2 ($p = 0,013$). Em contrapartida, os níveis séricos de alanina aminotransferase (ALT), representados pela razão ALT/limite superior da normalidade (ALT/LSN), foram maiores no grupo 1 ($p < 0,001$).

A Depressão Maior foi diagnosticada em 28% da amostra, ocorrendo em 19 (33%) dos 58 pacientes infectados crônicos e em 4 (17%) dos 24 curados ($p = 0,140$).

Quando avaliada a ocorrência de depressão de acordo com as variáveis, houve associação com o gênero, com predominância de depressão no sexo feminino ($p < 0,001$). Outras variáveis também estiveram relacionadas com a depressão, porém sem diferença estatisticamente significativa. Observou-se tendência ($p = 0,068$) para maior ocorrência de depressão naqueles com menor tempo de diagnóstico, assim como tendência ($p = 0,074$) para maior ocorrência de depressão naqueles que não referiram tratamento antiviral prévio (Tabelas 4, 5 e 6).

3.6 Discussão

A infecção crônica pelo VHC está associada à ocorrência mais freqüente de depressão. Porém, ainda não se conhece ao certo a patogenia envolvida neste processo, com algumas hipóteses levantadas e fatores predisponentes identificados.

Os pacientes pertencentes aos grupos 1 e 2 diferiram em alguns aspectos, porém sem aparente influência na ocorrência de depressão. Provavelmente estas divergências foram decorrentes de características próprias da infecção pelo VHC, além dos critérios de exclusão do estudo.

Os pacientes infectados crônicos eram portadores em sua maioria do genótipo 1, menos responsivo ao tratamento antiviral, além de apresentarem níveis mais elevados de ALT. O grupo 2 foi mais submetido à terapia antiviral e apresentou maior prevalência de genótipos 2 e 3, classicamente associados a maiores taxas de resposta virológica sustentada (RVS)⁵⁷.

Os curados também apresentaram maior escolaridade, medida pela média dos anos de estudo, e maior tempo de diagnóstico em relação aos casos. O maior nível educacional neste grupo pode ter influenciado na melhor compreensão da doença e na maior aderência ao tratamento e conseqüentemente maior chance de RVS. Em relação à faixa etária, os grupos foram semelhantes, com idade que variou

entre 35 e 71 anos, atingindo uma média pouco inferior a 60 anos, maior que a maioria dos estudos revisados^{6,7,58}.

Toda a população estudada assemelhou-se ainda em relação aos resultados laboratoriais e histopatológicos que refletem a gravidade da doença hepática, como os níveis de plaquetas e a avaliação do grau de fibrose hepática (classificação METAVIR). Este fato provavelmente é reflexo dos critérios de exclusão do estudo que resultou na seleção de pacientes menos graves, para evitar aqueles com cirrose e risco de encefalopatia hepática mínima ou grau I.

Foi evidenciada prevalência de 28% do diagnóstico de Depressão Maior nos 82 pacientes da amostra total. Tal resultado corrobora os dados da literatura sobre transtornos do humor em infectados crônicos pelo VHC^{6,7,59}. A prevalência observada foi maior que a população geral (cerca de 3 a 11%), mas compatível com níveis encontrados em indivíduos internados por doenças físicas. Adicionalmente, pacientes com doenças crônicas têm recebido mais freqüentemente o diagnóstico de depressão, chegando a quase 50% naqueles portadores de neoplasias^{60,61}.

Quando avaliados separadamente os grupos estudados, houve uma tendência para a ocorrência do transtorno do humor ser mais freqüente naqueles com infecção crônica (HCV-RNA positivos) comparados com os curados (HCV-RNA negativos), porém sem diferença estatística ($p = 0,140$). Com efeito, observou-se uma prevalência de depressão duas vezes maior no grupo 1 (33%) em relação ao grupo 2 (17%), quando considerados os números absolutos. Até o momento, os estudos publicados são controversos em relação à associação entre infecção crônica pelo VHC e a ocorrência de depressão e não há evidência de uma clara relação de causalidade, assim como da eventual melhora dos sintomas com a cura, seja espontânea ou após tratamento antiviral.

De fato, El- Serag *et al* realizaram estudo com veteranos hospitalizados comparando 22.341 pacientes com infecção pelo VHC com 43.267 controles sadios e evidenciaram que os casos apresentaram mais freqüentemente o diagnóstico de depressão ($p < 0,0001$), assim como de outras desordens psiquiátricas. Houve também maior tendência ao uso de substâncias ilícitas e ao alcoolismo, assim como as tentativas de suicídio. Apesar da diferença de resultados, como foi um estudo retrospectivo não se pode atribuir causalidade entre a infecção pelo VHC e a ocorrência de depressão. Além disso, a população do estudo foi constituída por

veteranos de guerra americanos, grupo sabidamente mais propenso a apresentar distúrbios psiquiátricos⁶².

Mais recentemente, Carta *et al* realizaram um estudo de coorte que evidenciou maior prevalência de depressão em pacientes infectados cronicamente pelo VHC quando comparados ao grupo controle (32,6% versus 12,8%, $p < 0,0001$), resultado que não se confirmou quando avaliados os pacientes com hepatite B crônica. Vale ressaltar que a prevalência de depressão nos infectados crônicos foi equivalente àquela observada em nossos 58 pacientes infectados. Também à semelhança do presente estudo, foi utilizado um questionário de depressão baseado nos critérios do DSM-IV. Ressalta-se que o grupo controle utilizado pela coorte foi composto de indivíduos sem o diagnóstico de hepatite e que não houve comparação do diagnóstico de depressão nos pacientes com hepatite C crônica antes e após o tratamento antiviral⁷.

No entanto, Huckans *et al* realizaram estudo retrospectivo com veteranos de guerra esquizofrênicos e com hepatite C crônica com o objetivo de avaliar se o tratamento antiviral exerceria influência na modificação ou no aparecimento de novos sintomas psiquiátricos. A ocorrência de depressão, diagnosticada através dos critérios do DSM IV, foi semelhante entre os grupos antes, durante e após a terapia, sem mudança após 6 meses do término do tratamento antiviral⁶³.

A presença viral já foi documentada no sistema nervoso central e diversas alterações histológicas e no metabolismo cerebral foram descritas como secundárias à infecção pelo VHC^{10-14,20,64}. Forton *et al* evidenciaram alterações na espectroscopia por ressonância magnética cerebral (MRS) em pacientes com infecção crônica pelo VHC sem cirrose, com elevação da relação colina/creatinina nos gânglios da base e na substância branca cerebral^{13,14}. Em 2002, estes autores realizaram um estudo de coorte com pacientes infectados pelo VHC e pacientes curados com aplicação de testes para mensurar a cognição, depressão, fadiga e qualidade de vida. O diagnóstico de depressão foi realizado através da aplicação do inventário de depressão de Beck (BDI) e da *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HDS). Um grupo de pacientes virêmicos e outro de voluntários saudáveis também foram submetidos à MRS. Os escores de depressão no BDI e na HDS foram piores entre os infectados comparando-se com os curados ($p = 0,03$ e $p = 0,02$, respectivamente). Os pacientes infectados pelo VHC também apresentaram piores resultados nos testes de concentração e memória e os curados obtiveram resultados

semelhantes aos dos voluntários saudáveis. Além disso, a relação colina/creatinina na MRS esteve significativamente elevada no grupo dos infectados comparando-se com os voluntários saudáveis, tanto nos gânglios da base quanto na substância branca, porém sem correlação com os testes cognitivos e afetivos. Não foram realizados exames de imagem nos pacientes curados e, desse modo, não foi possível estabelecer uma correlação entre as alterações metabólicas cerebrais antes e após a cura¹³.

Recentemente, Byrnes *et al* evidenciaram redução nos níveis de colina e mioinositol na MRS de pacientes curados quando comparados com os infectados pelo VHC não tratados e com os não respondedores à terapia antiviral. Além disso, esta redução esteve associada com melhora neurocognitiva, através da aplicação de testes de memória e linguagem antes e após o tratamento. No entanto, não foi realizada a avaliação de sintomas depressivos neste estudo⁶⁵.

Além disso, Grover *et al* recentemente estudaram 11 pacientes com hepatite C crônica em estágio inicial e virgens de tratamento e 10 voluntários saudáveis. A amostra foi submetida à MRS e à tomografia cerebral por emissão de pósitrons (PET) com o radioligante PK 11195, marcador de ativação microglial. Os casos apresentaram aumento do potencial de ligação do radioligante no núcleo caudado comparados aos controles, além de MRS com elevação das relações mioinositol/creatinina e colina/creatinina. Sabe-se que níveis elevados de colina estão associados aos processos inflamatórios do sistema nervoso central (SNC) assim como a elevação de mioinositol que, por sua vez, também reflete proliferação glial. No entanto, não houve relação entre as alterações encontradas na PET e na MRS e a avaliação cognitiva global e o inquérito de fadiga, apenas com associação à piores resultados no teste que mensurava a atenção. Por outro lado, as alterações encontradas na PET estiveram relacionadas com a viremia, com maior potencial de ligação no tálamo associado com os níveis de VHC²⁰.

No presente estudo, o sexo feminino foi a única variável associada à ocorrência de depressão ($p < 0,001$). A Depressão Maior na população geral é sabidamente mais comum em mulheres, com ocorrência variando entre 5 a 9%, enquanto para homens esse valor encontra-se entre 2 e 3%^{22,23,66}. Admite-se que a maior ocorrência de depressão no sexo feminino seja decorrente de causas psicossociais e biológicas. As mulheres tendem a internalizar os eventos estressantes e apresentam maiores responsabilidades sociais, com atividades

profissionais além do cuidado com os filhos e a casa. A influência hormonal também está documentada, observando-se maior frequência de sintomas depressivos nos períodos da vida em que a mulher apresenta redução dos níveis de estrógeno, como no climatério, período pré-menstrual e puerpério²⁸. No entanto, quando avaliados os estudos com pacientes infectados pelo VHC, o gênero não esteve associado a elevados escores em escalas de depressão^{6,67}.

Dentre as outras variáveis, algumas correlações devem ser destacadas. Houve tendência à maior ocorrência de depressão nos pacientes com menor tempo de diagnóstico. A literatura revisada é contraditória a esse respeito, com alguns estudos que não mostram essa associação e outros que mostram a relação inversa, com maior taxa de depressão associada à maior duração do diagnóstico, considerando-se como hipóteses um maior impacto psicológico pela presença de uma enfermidade crônica por tempo prolongado ou maior tempo de ação viral no sistema nervoso central^{9,29}.

Adicionalmente, houve maior identificação deste transtorno do humor em indivíduos que não se submeteram ao tratamento antiviral. Isto poderia ser decorrente do fato do diagnóstico prévio de depressão ser uma contra-indicação relativa ao tratamento com Interferon. Além disso, a presença de comorbidades que representem contra-indicação à terapia antiviral também poderia estar associada à ocorrência de depressão. A preocupação quanto à evolução da infecção pelo VHC e suas possíveis complicações pode ainda acarretar um estado de estresse crônico que pode se confundir com o diagnóstico de depressão, além de precipitar o desenvolvimento deste transtorno do humor⁹.

A idade avançada já foi relatada como um fator influenciador para o aparecimento de sintomas depressivos em pacientes com hepatite C crônica²⁹. No entanto, não se encontrou relação entre a média de idade e a maior ocorrência de depressão neste estudo. Este fato pode ser devido à elevada média de idade da população estudada, sendo a maioria dos pacientes idosos ou na sexta década de vida. Na população geral, a depressão é mais comum em pacientes adultos jovens, com diminuição da sua prevalência em idosos, com valores oscilando entre 2 e 4%. O uso de entrevistas estruturadas elaboradas para o diagnóstico dos transtornos do humor atenua o efeito dos sintomas físicos decorrentes das comorbidades mais comuns em pacientes idosos⁶⁸.

A literatura ainda não apresenta respaldo para a associação da gravidade da doença hepática e a presença de depressão. Holtzheimer *et al* avaliaram a utilidade do inventário de Beck (BDI) para o diagnóstico de depressão em usuários de drogas intravenosas e evidenciaram que os níveis de ALT (alanina aminotransferase) eram maiores em pacientes com sintomas somáticos e com queixas de fadiga⁶⁹. Em contrapartida, Batista-Neves *et al* não encontraram associação entre as desordens psiquiátricas e níveis de transaminases, tratamento prévio, gênero ou idade. Em relação à faixa etária, seu resultado pode ter sido influenciado pela baixa média de idade de sua população (média de 45 anos)⁶. No presente estudo, a relação ALT/LSN e os níveis de plaquetas não estiveram associados à ocorrência do diagnóstico de depressão. Como exposto previamente, a população do estudo foi selecionada a partir de critérios que excluía os pacientes com hepatite C crônica avançada, sendo a maioria portadora da doença em estágios iniciais, o que pode ter influenciado neste resultado.

Os usuários de drogas intravenosas são considerados indivíduos propensos a apresentar manifestações psiquiátricas secundárias à infecção pelo VHC, além de representarem um grupo com maior demanda por tratamento antidepressivo durante a terapia antiviral. No entanto, a adição às drogas não parece exercer influência na resposta virológica sustentada dos pacientes com hepatite C crônica^{21,70}. No nosso estudo, não houve relação entre a ocorrência de depressão e o modo de transmissão, inclusive considerando o contágio através de drogas injetáveis. Este dado pode ter sido decorrente do número reduzido de pacientes que relataram esta forma de contágio, com a maioria dos indivíduos desconhecendo a forma de aquisição viral.

Devem ser destacadas algumas limitações deste estudo. O número reduzido de pacientes, particularmente no grupo dos curados, pode ter influenciado na ausência de correlação entre a viremia e a ocorrência de depressão, uma vez que esta foi diagnosticada duas vezes mais no grupo dos infectados crônicos. Adicionalmente, a presença de um segundo grupo de comparação, composto de pacientes sadios e sem antecedente de infecção pelo VHC, poderia ter contribuído para uma associação mais clara entre os sintomas psiquiátricos e a infecção viral. Não se pode afastar a possibilidade do VHC desencadear algum mecanismo (gatilho) no SNC fazendo com que o quadro depressivo persista mesmo após a eliminação do vírus. No entanto, uma relação de causa e efeito apenas poderia ser

considerada com a realização de um estudo longitudinal, com acompanhamento da amostra antes e após a realização da terapia antiviral.

Deste modo, ainda serão necessários novos estudos com maiores casuísticas para que seja estabelecida correlação clara entre a infecção crônica pelo VHC e a depressão. Um estudo longitudinal seria adequado para acompanhar os pacientes com infecção pelo VHC e avaliar a ocorrência de eventual melhora dos sintomas depressivos após a resposta virológica sustentada.

3.7 Conclusões

A depressão é uma manifestação clínica extra-hepática relatada em pacientes com infecção crônica pelo VHC. Vários estudos têm demonstrado um aumento no diagnóstico de Depressão Maior neste grupo de indivíduos, com prevalência que varia entre 20 e 30%.

O presente estudo confirmou este achado, com ocorrência de depressão em 28% na sua amostra total, sendo maior no grupo de pacientes infectados crônicos (33%) quando comparados com os pacientes curados (17%). No entanto, esta diferença antes e após o clareamento viral, sendo ele espontâneo ou após o tratamento, não apresentou diferença estatística.

São necessários novos estudos com maior número de participantes, além de acompanhamento longitudinal da população para que seja estabelecida uma relação causal definitiva entre a infecção crônica pelo VHC e a depressão.

3.8 Referências

- 1) WHO. Media centre. Hepatitis C. Fact sheet nº 164. July 2012.
- 2) Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57 (1): 105-110.
- 3) Santos BFO, Santana NO, Franca AVC. Prevalence, genotypes and factors associated with HCV infection among prisoners in Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2011; 17(25): 3027-3034.

- 4) Zignego AL, Craxì A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 611-636.
- 5) El-Zayadi AR. Hepatitis C comorbidities affecting the course and response to therapy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (40): 4993-4999.
- 6) Batista-Neves *et al.* Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13(1): 40-43.
- 7) Carta MG *et al.* Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2007; 3:22.
- 8) Fireman M *et al.* Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a co- management model of care. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5): S286–91.
- 9) Neves AC, Dickens C, Xavier M. Comorbilidade entre hepatite C e depressão, aspectos epidemiológicos e etiopatogénicos. *Acta Med Port* 2006; 19: 21-28.
- 10) Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Central nervous system involvement in Hepatitis C virus infection. *Metabolic Brain Disease* 2004; 19: 383-388.
- 11) Forton DM *et al.* Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004; 78(10): 5170-5183.
- 12) Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009; 83: 1312-1319.
- 13) Forton DM *et al.* Hepatitis C and Cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35(2): 433-439.

- 14) Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (4):333-337.
- 15) Senzolo M *et al.* Neuropsychological alterations in hepatitis c infection: the role of inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17(29):3369-3374.
- 16) Loftis JM *et al.* Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Neurosci Lett* 2008 January 17; 430(3): 264–268.
- 17) Lecrubier Y *et al.* M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric Interview Brazilian Version 5.0.0. DSM IV. 1999.
- 18) Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):106-15.
- 19) Ghany MG *et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335-1364.
- 20) Grover VPB *et al.* Cerebral microglial activation in patients with hepatitis c: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepat* 2012; 19: e89-e96.
- 21) Caneo C *et al.* Transtornos psiquiátricos y cognitivos de La hepatitis C y su tratamiento com interferón. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1431-1440.
- 22) Fleck MPA *et al.* Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(2):114-22.
- 23) Fleck MPA *et al.* Projeto Diretrizes – Diagnóstico e tratamento de depressão. *Associação Brasileira de Psiquiatria* 2001.

- 24) el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002 Aug;123(2):476-82.
- 25) Huckans M et al. The influence of antiviral therapy on psychiatric symptoms among patients with hepatitis C and schizophrenia. *Antivir Ther* 2010 ; 15(1): 111–119.
- 26) Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat* 2012; 19: 301-306.
- 27) Byrnes V *et al.* Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *J Hepatol* 2012; 56(3): 549-556.
- 28) Baptista MN, Baptista ASD, Oliveira MG. Depressão e gênero: por que as mulheres deprimem mais que os homens? *Temas em psicologia* 1999; 7(2): 143-156.
- 29) Kraus MR *et al.* Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000; 41 (5):377-384.
- 30) Kessler RC *et al* Age differences in the prevalence and comorbidity of DSM-IV major depressive episodes: Results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress Anxiety*. 2010 April ; 27(4): 351–364.
- 31) Holtzheimer PE *et al.* Utility of the Beck Depression Inventory to screen for and track depression in injection drug users seeking hepatitis C treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32:426-432.
- 32) Schaefer M. Hepatitis C Treatment in “Difficult-to-Treat” Psychiatric Patients with Pegylated Interferon-Alpha and Ribavirin: Response and Psychiatric Side Effects. *Hepatology* 2007; 46 (4): 991-998.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente tese de dissertação para a conclusão do mestrado em Ciências da Saúde constou de um artigo de revisão e um artigo original, ambos com foco de estudo na depressão associada à infecção crônica pelo vírus da Hepatite C.

O artigo de revisão mostrou que a fisiopatologia da depressão nestes pacientes pode ser explicada por uma série de fatores, inclusive por ação direta do vírus no SNC, com estímulo de produção de citocinas inflamatórias e modificação no metabolismo cerebral. A possibilidade de transtorno do humor devido a efeitos colaterais do tratamento com IFN e Ribavirina também é uma realidade. O impacto da depressão neste grupo de pacientes é de grande monta, com implicações em sua qualidade de vida e até na adesão ao tratamento, dificultando que haja uma taxa de cura aceitável.

O artigo original mostrou uma prevalência de depressão nos pacientes infectados cronicamente pelo VHC semelhante à da literatura, com 33% de prevalência naqueles pacientes que se mantinham com sorologia positiva, e 17% nos pacientes curados, sem diferença estatística. As mulheres apresentaram maiores taxas de depressão que os homens.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS DO ARTIGO DE REVISÃO

- 1) Neves AC, Dickens C, Xavier M. Comorbilidade entre hepatite C e depressão, aspectos epidemiológicos e etiopatogénicos. *Acta Med Port* 2006; 19: 21-28.
- 2) Yawn BP, Rocca LG, Wollan PC. 10-Year trends in the diagnosis and treatment of Hepatitis C and concomitant mental health disorders: 1995 to 2005. *J Clin Psychiatry* 2008; 10(5): 349-354.
- 3) Ghany MG *et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335-1364.
- 4) Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57 (1): 105-110.
- 5) SBH. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C na Brasil. *GED* 1999;18: 53-58.
- 6) Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites virais. *Relatório técnico do estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil: dados preliminares*. Recife. Ministério da Saúde, fevereiro 2010.
- 7) NIH Consensus Program: National Institutes of Health consensus development conference panel stanagement of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26: 2S-10S.
- 8) Zignego AL, Craxì A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 611-636.

- 9) El-Zayadi AR. Hepatitis C comorbidities affecting the course and response to therapy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (40): 4993-4999.
- 10) Batista- Neves *et al.* Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13(1): 40-43.
- 11) Aspinall RJ, Pockros PJ. Review article: the management of side-effects during therapy for hepatis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20: 917-929.
- 12) Fireman M *et al.* Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a co- management model of care. *Clin Infect Dis* 2005; 40(Suppl 5): S286–291.
- 13) Loftis JM *et al.* Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Neurosci Lett* 2008 January 17; 430(3): 264–268.
- 14) Tillmann HL. Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 351-356.
- 15) Forton *et al.* Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35(2): 433-438.
- 16) Grover *et al.* Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: *in vivo* evidence of neuroinflammation. *J viral hepat* 2012; 19: e89-e96.
- 17) el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002; 123(2): 476-482.

- 18) Carta MG *et al.* Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2007; 3: 22.
- 19) Holtzheimer PE *et al.* Utility of the Beck Depression Inventory to screen for and track depression in injection drug users seeking hepatitis C treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32: 426-432.
- 20) Caneo C *et al.* Transtornos psiquiátricos y cognitivos de La hepatitis C y su tratamiento com interferón. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1431-1440.
- 21) Fireman M *et al.* Addressing tri-morbidity (Hepatitis C, Psychiatric Disorders, and Substance Use): The importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis* 2005; 40: S286-91.
- 22) Patterson AL *et al.* Screening for depression in patients with hepatitis C using the Beck Depression Inventory-II: do somatic symptoms compromise validity? *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 354-362.
- 23) Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Central nervous system involvement in Hepatitis C virus infection. *Metab Brain Dis* 2004; 19: 383-388.
- 24) Forton DM *et al.* Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004; 78(10): 5170-5183.
- 25) Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (4): 333-337.
- 26) Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009; 83: 1312-1319.

- 27) Senzolo M *et al.* Neuropsychological alterations in hepatitis c infection: the role of inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17(29): 3369-3374.
- 28) Crone CC, Gabriel GM, Wise TN. Managing the neuropsychiatric side effects of interferon-based therapy for hepatitis C. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (3): S27-S32.
- 29) Zickmund SL *et al.* Majority of patients with hepatitis C Express physical, mental, and social difficulties with antiviral treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(4): 381-386.
- 30) Bonaccorso S *et al.* Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 86-90.
- 31) Lotrich F. Management of Psychiatric Disease in Hepatitis C Treatment Candidates. *Curr Hepat Rep.* 2010; 9 (2): 113-118.
- 32) Fried MW *et al.* Peg-interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975-982.
- 33) Kraus MR *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* 2005; 11 (12): 1769-1774.
- 34) Raison CL *et al.* Depression during Pegylated Interferon-Alpha plus Ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(1): 41-48.
- 35) Kraus MR *et al.* Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2008; 57: 531-6.

- 36) Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27(1): 209-212.
- 37) Gutteling JJ *et al.* Determinants of quality of life in chronic liver patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1629-1635.
- 38) Hsu PC *et al.* Health utilities and psychometric quality of life in patients with early and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 28: 149-157.

REFERÊNCIAS DO ARTIGO ORIGINAL

- 1) WHO. Media centre. Hepatitis C. Fact sheet n° 164. July 2012.
- 2) Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57 (1): 105-110.
- 3) Santos BFO, Santana NO, Franca AVC. Prevalence, genotypes and factors associated with HCV infection among prisoners in Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2011; 17(25): 3027-3034.
- 4) Zignego AL, Craxì A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 611-636.
- 5) El-Zayadi AR. Hepatitis C comorbidities affecting the course and response to therapy. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (40): 4993-4999.
- 6) Batista-Neves *et al.* Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Braz J Infect Dis.* 2009; 13(1): 40-43.
- 7) Carta MG *et al.* Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2007; 3:22.
- 8) Fireman M *et al.* Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a co- management model of care. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5): S286–91.
- 9) Neves AC, Dickens C, Xavier M. Comorbilidade entre hepatite C e depressão, aspectos epidemiológicos e etiopatogénicos. *Acta Med Port* 2006; 19: 21-28.

- 10) Forton DM, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Central nervous system involvement in Hepatitis C virus infection. *Metabolic Brain Disease* 2004; 19: 383-388.
- 11) Forton DM *et al.* Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. *J Virol* 2004; 78(10): 5170-5183.
- 12) Wilkinson J, Radkowski M, Laskus T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells. *J Virol* 2009; 83: 1312-1319.
- 13) Forton DM *et al.* Hepatitis C and Cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35(2): 433-439.
- 14) Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (4):333-337.
- 15) Senzolo M *et al.* Neuropsychological alterations in hepatitis c infection: the role of inflammation. *World J Gastroenterol* 2011; 17(29):3369-3374.
- 16) Loftis JM *et al.* Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α . *Neurosci Lett* 2008 January 17; 430(3): 264–268.
- 17) Lecrubier Y *et al.* M.I.N.I. Mini International Neuropsychiatric Interview Brazilian Version 5.0.0. DSM IV. 1999.
- 18) Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):106-15.
- 19) Ghany MG *et al.* Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *Hepatology* 2009; 49(4): 1335-1364.

- 20) Grover VPB et al. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis c: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepat* 2012; 19: e89-e96.
- 21) Caneo C et al. Transtornos psiquiátricos y cognitivos de La hepatitis C y su tratamiento com interferón. *Rev Med Chile* 2010; 138: 1431-1440.
- 22) Fleck MPA et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão. *Rev Bras Psiquiatr* 2003;25(2):114-22.
- 23) Fleck MPA et al. Projeto Diretrizes – Diagnóstico e tratamento de depressão. *Associação Brasileira de Psiquiatria* 2001.
- 24) el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002 Aug;123(2):476-82.
- 25) Huckans M et al. The influence of antiviral therapy on psychiatric symptoms among patients with hepatitis C and schizophrenia. *Antivir Ther* 2010 ; 15(1): 111–119.
- 26) Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat* 2012; 19: 301-306.
- 27) Byrnes V et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *J Hepatol* 2012; 56(3): 549-556.
- 28) Baptista MN, Baptista ASD, Oliveira MG. Depressão e gênero: por que as mulheres deprimem mais que os homens? *Temas em psicologia* 1999; 7(2): 143-156.
- 29) Kraus MR et al. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000; 41 (5):377-384.

- 30) Kessler RC *et al* Age differences in the prevalence and comorbidity of DSM-IV major depressive episodes: Results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depress Anxiety*. 2010 April ; 27(4): 351–364.
- 31) Holtzheimer PE *et al*. Utility of the Beck Depression Inventory to screen for and track depression in injection drug users seeking hepatitis C treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; 32:426-432.
- 32) Schaefer M. Hepatitis C Treatment in “Difficult-to-Treat” Psychiatric Patients with Pegylated Interferon-Alpha and Ribavirin: Response and Psychiatric Side Effects. *Hepatology* 2007; 46 (4): 991-998.

APÊNDICE A - TABELAS

Tabela 1: Distribuição da frequência das variáveis sócio-demográficas avaliadas em 59 pacientes com infecção crônica pelo VHC (grupo 1) e em 24 pacientes curados (grupo 2), atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre dezembro de 2010 e agosto de 2011.

Variável	Grupo		2	%	Valor de p*
	1	%			
	n		n		
Faixa etária					
< 60 anos	28	47,5	13	54,2	p= 0,579
≥ 60 anos	31	52,5	11	45,8	
Sexo					
Masculino	25	42,4	12	50,0	p = 0,526
Feminino	34	57,6	12	50,0	
Etnia					
Branca	25	42,4	15	62,5	p = 0,096
Não branca	34	57,6	9	37,5	
Escolaridade					
< 10 anos	42	71,2	14	58,3	p = 0,257
≥ 10 anos	17	28,8	10	41,7	
Procedência					
Recife	33	55,9	13	54,2	p = 0,696
RMR	20	33,9	7	29,2	
Interior/Outro estado	6	10,2	4	16,7	
TOTAL	59	100,0	24	100,0	

* Através do teste Chi-quadrado de Pearson.

Tabela 2: Distribuição da frequência das variáveis clínico-laboratoriais avaliadas em pacientes com infecção crônica pelo VHC (grupo 1) e em pacientes curados (grupo 2), atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre dezembro de 2010 e agosto de 2011.

Variável	Grupo				Valor de p
	1 n	%	2 n	%	
Tempo de diagnóstico					
≤ 4 anos	21	35,6	6	25,0	p* = 0,061
5 a 10 anos	22	37,3	5	20,8	
≥11 anos	16	27,1	13	54,2	
Forma de aquisição					
DIV (droga intravenosa)	11	18,6	3	12,5	p** = 0,640
HTF (Hemotransfusão)	20	33,9	6	25,0	
DIV e HTF	1	1,7	-	-	
Desconhecida	27	45,8	15	62,5	
Tratamento prévio					
Sim	28	47,5	18	75,0	p* = 0,022
Não	31	52,5	6	25,0	
TOTAL	59	100,0	24	100,0	
Depressão atual					
Sim	19	32,8	4	16,7	p* = 0,140
Não	39	67,2	20	83,3	
TOTAL***	58	100,0	24	100,0	
Plaquetas					
< 150000	7	13,7	1	5,9	p** = 0,669
≥ 150000	44	86,3	16	94,1	
TOTAL***	51	100,0	17	100,0	
Genótipo					
Tipo 1	42	71,2	8	33,3	p* = 0,005
Tipo 2 + 3	9	15,3	10	41,7	
Desconhecido	8	13,6	6	25,0	
TOTAL	59	100,0	24	100,0	
Grau da fibrose					
0 a 1	27	57,4	11	55,0	p* = 0,853
2 a 3	20	42,6	9	45,0	
TOTAL***	47	100,0	20	100,0	
Atividade inflamatória					
0 a 1	26	55,3	11	55,0	p* = 0,981
2	21	44,7	9	45,0	
TOTAL***	47	100,0	20	100,0	

* Através do teste Chi-quadrado de Pearson.

** Através do teste Exato de Fisher.

*** A diferença nos valores de \underline{n} foi devido à falta de informação.

Tabela 3: Comparação entre as médias das variáveis sócio-demográficas e clínico-laboratoriais contínuas de 59 pacientes com infecção crônica pelo VHC (grupo 1) e de 24 pacientes curados (grupo 2), atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre dezembro de 2010 e agosto de 2011.

Variável	Grupo		Valor de p
	1 Média ± DP (Mediana)	2 Média ± DP (Mediana)	
Idade (anos)	59,10 ± 11,64 (60,00)	56,29 ± 10,11 (56,50)	p* = 0,278
Escolaridade (anos)	7,75 ± 4,22 (7,00)	10,46 ± 5,24 (9,00)	p** = 0,016
Tempo de diagnóstico (anos)	9,25 ± 13,10 (6,00)	31,38 ± 40,12 (11,00)	p* = 0,013
ALT/LSN	1,51 ± 0,90 (1,38)	0,59 ± 0,53 (0,46)	p* < 0,001
TOTAL (n)	59	24	

* Através do teste Mann-Whitney.

** Através do teste t-Student com variâncias iguais.

ALT/LSN: Alanina aminotransferase/limite superior de normalidade.

Tabela 4: Distribuição das variáveis sócio-demográficas avaliadas conforme a ocorrência de depressão em pacientes com infecção crônica pelo VHC (grupo 1) e em indivíduos curados (grupo 2), atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre dezembro de 2010 e agosto de 2011.

Variável	Depressão				TOTAL		Valor de p*
	Sim n	%	Não n	%	n	%	
Faixa etária							
< 60 anos	13	31,7	28	68,3	41	100,0	p = 0,461
≥ 60 anos	10	24,4	31	75,6	41	100,0	
Sexo							
Masculino	3	8,1	34	91,9	37	100,0	p < 0,001
Feminino	20	44,4	25	55,6	45	100,0	
Etnia							
Branca	12	30,0	28	70,0	40	100,0	p = 0,701
Não branca	11	26,2	31	73,8	42	100,0	
Escolaridade							
< 10 anos	19	34,5	36	65,5	55	100,0	p = 0,062
≥ 10 anos	4	14,8	23	85,2	27	100,0	
Procedência							
Recife	10	21,7	36	78,3	46	100,0	p = 0,184
RMR	8	30,8	18	69,2	26	100,0	
Interior/Outro estado	5	50,0	5	50,0	10	100,0	
Total	23	28,0	59	72,0	82	100,0	

* Através do teste Chi-quadrado de Pearson.

Tabela 5: Distribuição das variáveis clínico-laboratoriais avaliadas conforme a ocorrência de depressão em pacientes com infecção crônica pelo VHC (grupo 1) e em indivíduos curados (grupo 2), atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre dezembro de 2010 e agosto de 2011.

Variável	Depressão				TOTAL		Valor de p
	Sim n	%	Não n	%	n	%	
Tempo de diagnóstico							
≤ 4 anos	12	44,4	15	55,6	27	100,0	p* = 0,068
5 a 10 anos	5	19,2	21	80,8	26	100,0	
≥11 anos	6	20,7	23	79,3	29	100,0	
Forma de aquisição							
DIV (droga intravenosa)	3	13,0	11	18,6	14	17,1	p** = 0,456
HTF (Hemotransfusão)	8	34,8	18	30,5	26	31,7	
DIV e HTF	1	4,3	-	-	1	1,2	
Desconhecida	11	47,8	30	50,8	41	50,0	
Tratamento prévio							
Sim	9	20,0	36	80,0	45	100,0	p* = 0,074
Não	14	37,8	23	62,2	37	100,0	
Total	23	28,0	59	72,0	82	100,0	
Plaquetas							
< 150000	2	25,0	6	75,0	8	100,0	p** = 1,000
≥ 150000	19	32,2	40	67,8	59	100,0	
Total***	21	31,3	46	68,7	67	100,0	
Genótipo							
Tipo 1	13	26,0	37	74,0	50	100,0	p* = 0,837
Tipo 2 + 3	6	33,3	12	66,7	18	100,0	
Desconhecido	4	28,6	10	71,4	14	100,0	
Total	23	28,0	59	72,0	82	100,0	
Grau da fibrose							
0 a 1	10	27,0	27	73,0	37	100,0	p* = 0,721
2 a 3	9	31,0	20	69,0	29	100,0	
Atividade inflamatória							
0 a 1	12	32,4	25	67,6	37	100,0	p* = 0,460
2	7	24,1	22	75,9	29	100,0	
Total***	19	28,8	47	71,2	66	100,0	

* Através do teste Chi-quadrado de Pearson.

** Através do teste Exato de Fisher.

*** A diferença nos valores de n foi devido à falta de informação.

Tabela 6: Avaliação das médias das variáveis sócio-demográficas e clínico-laboratoriais contínuas segundo a ocorrência de depressão em 58 pacientes com infecção crônica pelo VHC (grupo 1) e 24 pacientes curados (grupo 2), atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco entre dezembro de 2010 e agosto de 2011.

Variável	Depressão		Valor de p*
	Sim Média ± DP (Mediana)	Não Média ± DP (Mediana)	
• Idade (anos)	57,65 ± 11,98 (59,00)	58,47 ± 11,11 (60,00)	p = 0,784
• Escolaridade (anos)	7,30 ± 4,05 (8,00)	9,15 ± 4,73 (8,00)	p = 0,123
• Tempo de diagnóstico (anos)	13,96 ± 27,20 (4,00)	16,49 ± 25,88 (10,00)	p = 0,069
• ALT/LSN	1,48 ± 1,22 (0,93)	1,21 ± 0,74 (1,23)	p = 0,704
TOTAL (n)	23	59	

* Através do teste Mann-Whitney.

ALT/LSN: Alanina aminotransferase/limite superior de normalidade.

APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO

Data da avaliação: ___/___/___

Avaliador: _____

IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Sexo: M F Raça: Branco Negro Pardo Outros

Idade: _____ Prontuário: _____

Escolaridade: Analfabeto Alfabetizado Até 4ª série Fundamental completo

Ensino médio completo Ensino superior completo

Anos de estudo: _____

Município/UF: _____

Telefone: _____

DADOS DA INFECÇÃO POR HCV

Tempo de diagnóstico (anos): _____

Forma de aquisição: HTF DIV Tatuagem Outros _____

Genótipo: _____ Carga viral: _____ (data: ___/___/___)

Última biópsia hepática: _____

(data: ___/___/___)

Tratamento prévio: Não Sim

Esquema/Período _____

AST: _____ ALT: _____ PLT: _____ APRI: _____

Sinais clínicos de cirrose: Não Sim

Quais? _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

Co-morbidades:

AVC prévio Depressão HIV D. Parkinson Tireoidopatia

D. Alzheimer/demência TCE prévio Doença Psiquiátrica

Outras: _____

Uso de Álcool: Não Sim Quantidade(g/semana) _____

Medicações em

uso: _____

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Eu, _____, RG: _____, declaro, por meio deste termo, que concordei em participar voluntariamente da pesquisa intitulada “DEPRESSÃO EM PACIENTES COM INFECÇÃO CRÔNICA PELO VÍRUS DA HEPATITE C”, cujo objetivo é avaliar a prevalência de depressão em indivíduos portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite C. A pesquisa será realizada por Maria Magalhães Vasconcelos Guedes, médica e mestrandia em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), orientada pelo Prof. Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes, os quais poderei consultar sempre que julgar necessário através dos seguintes contatos: (81)32316596/88242774 ou e-mail: mariavasc@hotmail.com (Maria Magalhães Vasconcelos Guedes).

Fui informado (a) que serei submetido (a) à aplicação alguns testes para rastreamento de depressão. Ficou claro que nenhum destes testes consistem em procedimentos invasivos. Fui alertado (a) ainda que serão coletados dados e informações que constam no meu prontuário médico. Fui esclarecido (a) sobre os benefícios da pesquisa para a ciência e que minha participação no estudo não acarretará em nenhum prejuízo à minha saúde. Estou ciente de que poderei ser encaminhado a outros serviços de saúde, caso seja verificada esta necessidade. Afirmando que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro e com a finalidade exclusiva de colaborar para o sucesso da pesquisa, assim como fui informado (a) dos objetivos estritamente acadêmicos deste estudo.

Fui também esclarecido (a) de que o uso das informações por mim oferecidas está submetido às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS), do Ministério da Saúde (MS). Compreendo que minha identidade será mantida em sigilo e que os resultados da pesquisa poderão ser apresentados em eventos e publicações científicas.

O pesquisador principal do estudo ofertou-me uma cópia assinada deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme recomendações da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Fui ainda informado (a) de que posso me retirar dessa pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo para no meu acompanhamento ou sofrer quaisquer sanções ou constrangimentos.

Recife, ___ de _____ de _____

Assinatura do (a) participante: _____

Testemunhas:

1. _____

2. _____

Assinatura do pesquisador: _____

ANEXO A - M.I.N.I., versão brasileira 5.0.0

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 <u>OU</u> A2 SÃO COTADAS SIM ?		→ NÃO	SIM	

A3 Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:

a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de \pm 5% ao longo do mês, isto é, \pm 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou <u>ou</u> movimentou-se mais lentamente que de costume <u>ou</u> pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor <u>ou</u> culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9

A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ? (ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO")

NÃO	SIM
<i>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL</i>	

SE o(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	→ NÃO	SIM	10
b	Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM	11

A5b É COTADA SIM ?

NÃO	SIM
<i>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO</i>	

ANEXO B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa**

Av. da Engenharia, s/n – 1º Andar, Cid. Universitária, CEP 50740-600, Recife - PE,
Tel/fax: 81 2126 8588 - www.ufpe.br/ccs; e-mail: cepccs@ufpe.br

Of. N.º 961/2011 - CEP/CCS

Recife, 13 dezembro de 2011

Ao Dr. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto
Hospital das Clínicas- UFPE

Registro do SISNEP FR – 387888
CAAE –0444.0.172.000-10
Registro CEP/CCS/UFPE N.º 450/10
Título: Prevalência de depressão em idosos com infecção pelo vírus da hepatite C.

Senhor (a) Pesquisador (a):

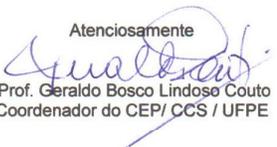
Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 13 de dezembro 2011.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS / UFPE