



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA  
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**LUCAS PEREIRA JORGE DE MEDEIROS**

**DEPRESSÃO E INTERFERON NA HEPATITE C**

RIO DE JANEIRO  
2009

**LUCAS PEREIRA JORGE DE MEDEIROS**

**DEPRESSÃO E INTERFERON NA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Mello

RIO DE JANEIRO  
2009

616.8491  
M612d

Medeiros, Lucas Pereira Jorge de,  
Depressão e interferon na hepatite C. / Lucas Pereira  
Jorge de Medeiros - Rio de Janeiro, 2009.

122 f.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Brandão Melo.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado  
do Rio de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da  
Saúde, Mestrado em Neurologia, 2009.

1. Depressão. 2. Interferon. 3. Interferon peguilado. I.  
Mello, Carlos Eduardo Brandão. II. Universidade Federal  
do Estado do Rio de Janeiro. III. Título.

**LUCAS PEREIRA JORGE DE MEDEIROS**

**DEPRESSÃO E INTERFERON NA HEPATITE C**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovado em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

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

---

Prof. Dr. Mário Barreto Corrêa Lima  
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

---

Prof. Dr. Cláudio G. de Figueiredo Mendes  
Universidade Gama Filho - UGF

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais Vandenberg e Tania, médicos que com gestos maiores do que qualquer palavra, me ensinaram que a medicina vai muito além de normas, números e estatísticas: me ensinaram a encontrar de fato as pessoas. E medicina é feita de encontro.

À Renata pela beleza que me revela todos os dias: força, vida, amor.

À Carol, minha irmã querida, que está sempre ao meu lado de mãos dadas.

Ao Professor Mário, inspiração e alegria pra mim.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Carlos Eduardo Brandão pela sabedoria; pela tranqüilidade; e pelo exemplo de vida, de professor e de médico.

À Professora Regina Alvarenga, minha infinita admiração.

Aos colegas da Escola de Medicina e Cirurgia.

Aos meus alunos, fonte de renovação.

Aos pacientes, que somos todos nós.

Aos meus amigos e amigas, vamos em frente.

## RESUMO

**Introdução:** A estimativa da Organização Mundial de Saúde é a de que em torno de 3% da população mundial esteja infectada com o vírus da Hepatite C. O potencial de evolução para doença de estágio terminal do fígado, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, tornam o tratamento, sustentado na terapia com interferon peguilado e ribavirina, intervenção fundamental e consagrada para a modificação favorável na história natural da doença. Efeito colateral possivelmente associado à terapia com interferon é a depressão - condição clínica que parece repercutir negativamente na aderência ao tratamento, na qualidade de vida e no sucesso do cuidado ao paciente com hepatite C. **Objetivos:** Avaliar a incidência e magnitude de sintomas depressivos em pacientes portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina; avaliar a correlação entre o comportamento das sub-escalas psicomotoras ou somáticas em relação às respectivas escalas totais. **Metodologia:** Estudo observacional prospectivo avaliou os sintomas depressivos de 50 pacientes portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com interferon peguilado e ribavirina em distintos momentos planejados (pré-tratamento, na 12<sup>a</sup>, 24<sup>a</sup> e 48<sup>a</sup> semanas). Foram utilizados para a avaliação 2 instrumentos psicométricos – Inventário de Depressão de Beck (BDI) e a Escala de Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D). **Resultados:** A incidência de depressão induzida por interferon, segundo a avaliação conjunta de CES-D e BDI, foi de 46% (IC 95% = 32,6% a 59,9%). Observou-se diferença estatisticamente significativa no incremento de sintomas depressivos tanto pela CES-D quanto pelo BDI. O BDI mostrou variabilidade expressiva de incremento nos sintomas depressivos na 24<sup>a</sup> semana em relação ao pré-tratamento (p-valor<0,001). A correlação entre o comportamento das sub-escalas psicomotoras ou somáticas em relação às respectivas escalas totais foi alto (coeficiente de correlação de Spearman: variação de 0,831 a 0,955 em CES-D [p-valor<0,001]; e variação de 0,705 a 0,872 em BDI [p-valor<0,001]. **Conclusões:** Espera-se que pacientes portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina apresentem incidência aumentada de sintomatologia depressiva. As sub-escalas psicomotoras ou somáticas apresentaram fortes coeficientes de correlação com as escalas respectivas totais; a síndrome depressiva induzida pelo INF pareceu não sofrer influência pronunciada ou exagerada de sintomas somáticos ou psicomotores pela avaliação das sub-escalas em relação às escalas totais. Estudos posteriores com instrumentos fundamentados psicometricamente na população portadora de hepatite C ainda são necessários.

Palavras-chave: depressão; interferon; interferon peguilado; hepatite C; HCV.

## ABSTRACT

**Introduction:** The estimation of the World Health Organization is that around 3% of world population is infected with the virus of Hepatitis C. The potential for evolution to terminal stage liver's disease, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, makes the treatment, sustained in therapy with pegylated interferon and ribavirin, fundamental intervention with great evidence to favorable change in the natural history of disease. Side effect possibly related to therapy with interferon is depression - clinical condition that seems to reflect negatively on adherence to treatment, quality of life and the success of care to patients with hepatitis C. **Objectives:** To assess the incidence and magnitude of depressive symptoms in patients with hepatitis C undergoing treatment with pegylated interferon and ribavirin; assess the correlation between the psychomotor or somatic sub-scales in relation to their total scales. **Methodology:** prospective observational study assessed the depressive symptoms of 50 patients with hepatitis C undergoing treatment with pegylated interferon and ribavirin in different times planned (pre-treatment, in the 12th, 24th and 48th weeks). Two psychometric instruments were used to assess - The Beck Depression Inventory (BDI) and the Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). **Results:** The incidence of interferon induced depression, according to the joint assessment of CES-D and BDI, was 46% (95% CI = 32.6% to 59.9%). We observe a statistically significant difference in the increase of depressive symptoms by both the CES-D or the BDI. The BDI showed significant variability in increase depressive symptoms at 24 weeks in relation to the pre-treatment (p-value <0,001). The correlation between the psychomotor or somatic sub-scales in relation to their total scales was high (correlation coefficient Spearman: varied from 0831 to 0955 in CES-D [p-value <0,001]; and varied from 0,705 to 0,872 in BDI [p-value <0,001]. **Conclusions:** It is expected that patients with hepatitis C undergoing treatment with pegylated interferon and ribavirin will have increased incidence of depressive symptoms. The sub-scales showed strong correlation coefficients with total scales and the somatic or psychomotor symptoms seemed not to pronounced or exaggerated influence depressive syndrome induced by INF on the evaluation of the sub-scales in relation to total scales. Further studies with psychometric instruments validated on the hepatitis C population are still required.

Key-words: depression; interferon; pegylated interferon; hepatitis C; HCV



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1	Frequência de depressão induzida por INF (distintos instrumentos de avaliação, distintas populações estudadas, distintas metodologias) .....	45
Gráfico 2	Pacientes portadores de hepatite C segundo idade e sexo .....	70
Gráfico 3	Pacientes portadores de hepatite C segundo o genótipo .....	70
Gráfico 4	Pacientes portadores de hepatite C segundo exposição a fatores de risco .....	72
Gráfico 5	Pacientes portadores de hepatite C segundo variáveis de história social e depressão pregressa .....	73
Gráfico 6	Comportamento das médias do CES-D durante os distintos momentos do tratamento .....	74
Gráfico 7	Comportamento das médias do BDI durante os distintos momentos do tratamento .....	75
Gráfico 8	Escore médio da CES-D e BDI segundo distintos momentos do tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 1 .....	77
Gráfico 9	Escore médio da CES-D e BDI segundo distintos momentos do tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 2/3 .....	79
Gráfico 10	Gráfico 10: Prevalências de sintomas depressivos segundo as escalas CES-D e BDI em distintos momentos do tratamento .....	80
Gráfico 11	Comportamento das médias da CES-D e da “CES-D psicomotora” durante os distintos momentos do tratamento .....	83
Gráfico 12	Comportamento das médias do BDI e do “BDI somático” durante os distintos momentos do tratamento .....	84
Gráfico 13	Incidência de depressão induzida por INF segundo a avaliação conjunta de CES-D e BDI .....	87

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Pacientes portadores de hepatite C segundo idade e sexo .....	69
Tabela 2	Pacientes portadores de hepatite C segundo o genótipo .....	70
Tabela 3	Pacientes portadores de hepatite C por genótipo e segundo características demográficas e biomédicas .....	71
Tabela 4	Pacientes portadores de hepatite C segundo variáveis de história social e depressão pregressa .....	73
Tabela 5	Estatística descritiva da escala CES-D segundo os distintos momentos do tratamento .....	74
Tabela 6	Estatística descritiva da escala BDI segundo os distintos momentos do tratamento .....	74
Tabela 7	Estatísticas descritivas pela CES-D de sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 1 .....	76
Tabela 8	Estatísticas descritivas pelo BDI de sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 1 .....	76
Tabela 9	Estatísticas descritivas pela CES-D de sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 2 e 3 .....	78
Tabela 10	Estatísticas descritivas pelo BDI de sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 2 e 3 .....	78
Tabela 11	Prevalências de sintomas depressivos segundo CES-D e BDI em distintos momentos .....	79
Tabela 12	Comparações das proporções de sintomas depressivos pela CES-D* nos distintos momentos em relação ao pré-tratamento .....	81
Tabela 13	Comparações das proporções de sintomas depressivos pelo BDI nos distintos momentos em relação ao pré-tratamento .....	81
Tabela 14	Comparações das proporções de sintomas depressivos pelo BDI segundo a classificação de gravidade em relação ao pré-tratamento .....	82
Tabela 15	Estatística descritiva da sub-escala “CES-D psicomotora” segundo distintos momentos do tratamento .....	83
Tabela 16	Estatística descritiva da sub-escala “BDI somática” segundo distintos momentos do tratamento .....	84

Tabela 17	Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as escalas CES-D e BDI no momento pré-tratamento (n=50) .....	85
Tabela 18	Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as escalas CES-D e BDI após 12 semanas de tratamento (n=50) .....	85
Tabela 19	Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as escalas CES-D e BDI após 24 semanas de tratamento (n=47) .....	85
Tabela 20	Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as escalas CES-D e BDI após 48 semanas de tratamento (n=23) .....	86
Tabela 21	Evidência de efeito negativo* nas médias de sintomas depressivos durante o tratamento .....	86
Tabela 22	Incidência de depressão* induzida por INF segundo a avaliação conjunta de CES-D e BDI .....	87
Tabela 23	Incidência de depressão* induzida por INF na avaliação conjunta de CES-D e BDI segundo características demográficas e biomédicas .....	88
Tabela 24	Incidência de depressão* induzida por INF segundo variáveis de história e depressão pregressa .....	89

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

HCV - vírus da hepatite C

RNA - ácido ribonucléico

AASDL - *American Association for the Study of Liver Diseases*

EIA - *enzyme-linked immunosorbent assay*

ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*

RIBA - *recombinant immunoblot assay*

PCR - reação em cadeia polimerase

APRI - *AST to platelet ratio index*

NIH - *National Institutes of Health*

ALT - alanino amino-transferase

INF - interferon

RVP – resposta virológica precoce

EVR - *early virologic response*

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças 10ª versão

CES-D - *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale* (Escala de Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos

BDI - *Beck Depression Inventory* (Inventário de Depressão de Beck)

DSM-III-R - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, terceira edição revisada

DSM-IV - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quarta edição

HADS - *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HAM-D *Hamilton Rating Scale for Depression*

MADRS *Montgomery–Asberg Depression Rating Scale*

MMPI - Minnesota Multiphasic Personality Inventory

SCID - *Sstructured Interview for DSM-III-R*

SCL-90 R - *Symptom Checklist 90 Items revised*

SF-36 - *Short-form 36 Health Survey*

ZSRDS - *Zung Self-rating Depressive Scale*

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1	<b>A HEPATITE C</b> .....	15
1.1.1	<b>As características do vírus</b> .....	15
1.1.2	<b>A epidemiologia</b> .....	16
1.1.3	<b>A transmissão</b> .....	16
1.1.4	<b>A apresentação clínica</b> .....	19
1.1.5	<b>O diagnóstico</b> .....	20
1.1.6	<b>O tratamento</b> .....	22
1.1.7	<b>Os efeitos colaterais associados ao tratamento</b> .....	27
1.1.7.1	Os efeitos colaterais gerais associados ao INF e à ribavirina .....	27
1.1.7.2	Os efeitos colaterais neuropsiquiátricos relacionados ao INF .....	29
1.1.7.3	Sintomas depressivos induzidos pelo INF .....	31
1.2	<b>DEPRESSÃO</b> .....	31
1.2.1	<b>Conceitos</b> .....	31
1.2.2	<b>Psicometria na depressão</b> .....	35
1.2.3	<b>Psicometria da depressão na hepatite C</b> .....	36
1.2.4	<b>CES-D e BDI</b> .....	37
1.2.4.1	CES-D .....	38
1.2.4.2	BDI .....	39
1.3	<b>DEPRESSÃO E INTERFERON NA HEPATITE C - REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	40
1.3.1	<b>Mecanismos fisiopatológicos</b> .....	40
1.3.1.1	Depressão e HCV .....	40

1.3.1.2	Depressão e INF na hepatite C .....	41
1.3.2	<b>Epidemiologia da depressão na hepatite C</b> .....	41
1.3.2.1	Epidemiologia: depressão e HCV .....	42
1.3.2.2	Epidemiologia: depressão e INF na hepatite C .....	43
1.3.3	<b>Depressão e interferon na hepatite C: observações</b> .....	52
1.3.3.1	INF peguilado versus INF convencional .....	52
1.3.3.2	Ribavirina e depressão .....	53
1.3.3.3	Fatores de risco .....	53
1.3.3.4	Curso temporal dos sintomas depressivos .....	55
1.3.3.5	Uso de antidepressivo durante o tratamento anti-viral .....	56
2	<b>O ESTUDO</b> .....	57
2.1	JUSTIFICATIVA .....	57
3	<b>OBJETIVOS</b> .....	59
3.1	OBJETIVOS GERAIS .....	59
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	59
4	<b>METODOLOGIA</b> .....	60
4.1	DESENHO DO ESTUDO .....	60
4.2	POPULAÇÃO ESTUDADA .....	60
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	61
4.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	61
4.5	A INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA .....	62
4.6	PROCEDIMENTOS .....	62
4.6.1	<b>Os momentos das entrevistas</b> .....	62
4.6.2	<b>Os instrumentos psicométricos</b> .....	63

4.6.3	<b>Variáveis demográficas, biomédicas e sociais</b> .....	66
4.6.4	<b>Incidência de depressão induzida por INF segundo a avaliação conjunta de CES-D e BDI</b> .....	67
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	68
5	<b>RESULTADOS</b> .....	69
5.1	VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E BIOMÉDICAS .....	69
5.2	ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS PELAS ESCALAS CES-D E BDI .....	73
5.3	PROPORÇÕES DE SINTOMAS DEPRESSIVOS SEGUNDO OS MOMENTOS DO TRATAMENTO .....	79
5.4	SUB-ESCALAS PSICOMOTORAS OU SOMÁTICAS .....	82
5.5	INCIDÊNCIA DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR INF SEGUNDO A AVALIAÇÃO CONJUNTA DE CES-D E BDI .....	86
6	<b>DISCUSSÃO</b> .....	90
7	<b>CONCLUSÃO</b> .....	100
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	102
	<b>ANEXO A - Escala de Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos</b> .....	118
	<b>ANEXO B - Inventário de Depressão de Beck</b> .....	119
	<b>ANEXO C - CAGE</b> .....	122

## 1 INTRODUÇÃO

Apresentaremos neste capítulo introdutório as bases do conhecimento sobre a hepatite C: as características do vírus; a epidemiologia da infecção; a definição diagnóstica; o tratamento e os efeitos colaterais associados ao tratamento. Num segundo momento, desenvolveremos a descrição dos conceitos sobre depressão e psicométrica da depressão. Em revisão da literatura com pormenor específico, contextualizaremos o questionamento de nosso estudo apresentando o *status quo* da depressão associada ao INF na hepatite C.



## 1.1 A HEPATITE C

### 1.1.1 As características do vírus

O mês de Abril de 1989 marca definitiva transição no conhecimento das doenças do fígado. O genoma do vírus que provocava casos de hepatite, até então não explicados pelos agentes etiológicos reconhecidos – vírus da hepatite A e B -, denominado-se não-A não-B, é clonado por pesquisadores e recebe a denominação de vírus da hepatite C (HCV) (CHOO et al., 1989).

Classificado na família *flaviviridae* devido a sua organização genética e produção protéica, o HCV tem genoma RNA (ácido ribonucléico) de aproximadamente 9500 nucleotídeos. A heterogeneidade é característica do HCV, sendo considerado o vírus de maior diversidade genética na espécie humana. Esta particularidade imprime à doença o desenvolvimento de obstáculos à resposta imune vacinal e erradicatória pelo hospedeiro; além de determinar a efetividade da resposta virológica quando ao tratamento anti-viral (FARCI et al., 1992).

São descritos 6 genótipos reconhecidos do HCV – genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 -, que guardam associação com distribuição geográfica particular (SIMMONDS et al., 1994). Há, aproximadamente, somente 60% de similaridade na seqüência de RNA entre os diferentes genótipos. Os genótipos ainda são divididos em subtipos, como por exemplo o subtipo 1a e 1b.

O genótipo mais prevalente no mundo é o genótipo 1 - subtipos 1a e 1b, clinicamente indistintos. No Brasil, o genótipo 1 é o mais prevalente, seguido pelo genótipo 3 (BUSEK; OLIVEIRA, 2003; CAMPIOTTO et al., 2005; OLIVEIRA et al., 1999). Nos Estados Unidos e na Europa, o genótipo 1 também é o mais prevalente (DUSHEIKO et al., 1994; LAU et al., 1996). A genotipagem viral pontua em correlativo aos índices de sucesso do tratamento preconizado atualmente - como veremos em capítulo posterior – no entanto, não parece guardar correlação com a gravidade da doença tampouco influenciar na patogênese da hepatopatia (NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PROGRAM, 2002).

### 1.1.2 A epidemiologia

A Hepatite C é um agravo à saúde que repercute com alarme em perspectiva mundial nos últimos anos. A estimativa da Organização Mundial de Saúde é a de que 170 milhões de pessoas - em torno de 3,1% da população mundial - esteja infectada com o vírus da hepatite C (MARCELLIN, 1999). Estes números superam em quatro vezes as estimativas mundiais de infecção pelo vírus HIV (vírus da imunodeficiência humana).

Nos Estados Unidos, de acordo com recente estudo da National Health and Nutrition Examination Survey de 2006 (ARMSTRONG et al., 2006), aproximadamente 1,6% da população apresenta anticorpos para HCV e aproximadamente 1,3% é HCV RNA positiva. Há áreas no mundo, como em regiões do Egito, em que 1 em cada 5 indivíduos tem hepatite C crônica – provável resultado de infortúnio de prática no passado de imunização vacinal para esquistossomose sem higiene adequada. Investigações epidemiológicas brasileiras, em estudos realizados principalmente em doadores de sangue, têm revelado prevalência variando entre 1% e 3% de infecção pelo HCV, com diferenças regionais (COELHO et al., 2006).

No estudo americano de 2006 (ARMSTRONG et al., 2006), a análise da faixa etária de prevalência mais representativa da infecção engloba o intervalo de 40 aos 49 anos. Negros tiveram maior prevalência que brancos assim como homens em relação às mulheres.

### 1.1.3 A transmissão

Fatores de risco podem trazer contribuições ao melhor entendimento da distribuição epidemiológica da doença. A disseminação do vírus da hepatite C tem, historicamente, o sangue como principal veículo contaminante. Medidas de *screening* em populações expostas a estes riscos são recomendações que sociedades médicas vem estimulando nos últimos anos. Pessoas sob alto risco de contaminação pelo HCV incluem os indivíduos com histórico de exposição a derivados de sangue no passado.

No Brasil, assim como no mundo, a transfusão sanguínea foi até 1992 a maior responsável pela transmissibilidade da infecção, pois não havia medidas para o reconhecimento de doadores portadores do HCV. Após a implementação da triagem em bancos de sangue, o risco de contaminação é considerado muito reduzido, sendo rara a transmissão via transfusional, com risco atual virtualmente eliminado (SCHREIBER et al., 1996; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008). A população de indivíduos com doenças hematológicas - tais como a hemofilia - e renais crônicos submetidos à terapias dialíticas estão também sob maior risco (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008).

Fatores de risco para hepatite C foram bem definidos em estudo caso-controle - de 2000 - que avaliou 2316 candidatos à doadores de sangue. A distribuição, em *odds ratio* (OR), mostrou que o principal fator de risco, nos dias de hoje, é o histórico de uso de drogas endovenosas (OR 49,6) (MURPHY et al., 2000). A transmissão via parenteral a que usuários de drogas estão expostos, ao compartilhar agulhas e outros materiais que carregam o vírus - seringas, filtros, algodão - permite, neste grupo, altos índices detectáveis de soro-prevalência de HCV. Em 716 indivíduos, que num passado recente, usaram injeções de drogas ilícitas, observou-se 64,7% de positividade para hepatite C (GARFEIN et al., 1996). Há recomendação, como medida preventiva, de busca ativa nestes indivíduos (ALTER, 2002).

Populações outras sob risco menos pronunciado de infecção pelo HCV compreendem usuários de cocaína inalatória – compartilhamento de dispositivos com exposição à sangue por ferimento intra-nasal – e indivíduos que vivem em presídio ou ex-presidiários – onde o consumo de drogas ilícitas se mostra em abuso (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008). O risco de contaminação por exposição ocupacional em profissionais de saúde é considerado potencialmente menor, assim como não há evidências claras indicativas do aumento do risco de hepatite C em indivíduos submetidos à tatuagem e *piercing* corporal, apenas substratos teóricos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008).

Estimativas de transmissão peri-natal apontam para 5% de positividade em crianças nascidas de mães anti-HCV positivas (OHTO et al., 1994), risco de transmissão que aumenta em propósito de altas viremias maternas. Não há,

entretanto, até o momento, recomendações formais para tratamento de gestantes ou precauções especiais para abordagem peri-natal.

Hospitalizações com transmissão nosocomial – por uso inadequado de materiais descartáveis - se mostram potenciais fatores de risco. Esforços específicos de comissões de infecção hospitalar para controle e cuidados já podem ser vistos como em países como os Estados Unidos (ALTER, 2008).

População de transplantados no passado – antes de 1992 – têm prevalência aumentada de hepatite C crônica nos dias de hoje. Atualmente, ainda, indivíduos transplantados que recebem órgãos de doadores anti-HCV positivos têm alto risco de contaminação. A transmissibilidade em receptores de órgão transplantado de doadores portadores de hepatite C alcançou índice de 75% em estudo de Pereira e colaboradores (1991, p.6).

O fator de risco constitutivo de transmissão por via sexual é considerado mínimo. Estudo prospectivo publicado em 2004 acompanhou, por 10 anos, 895 casais heterossexuais monogâmicos. No follow-up houve ausência completa de evidência de resultados que apontassem para contaminação entre os cônjuges (VANDELLI et al., 2004). Pacientes com hepatite C aguda ou crônica são alertados sobre a possibilidade de contágio por via sexual, no entanto o risco é relativamente baixo, sustentando orientações de saúde pública de uso desnecessário de precauções com preservativos entre casais monogâmicos estáveis americanos.

Como veremos no próximo item, a infecção pelo vírus da hepatite C amiúde ultrapassa o horizonte clínico após 20 a 30 anos de doença, com o descortinar do cortejo clínico da hepatopatia crônica e suas implicações e desdobramentos no que se refere aos cuidados e custos sociais de atenção à doença. Com o reconhecimento do vírus, as medidas epidemiológicas preventivas fizeram com que a incidência de contaminação do HCV se reduzisse a partir da década de 90. Projeções demonstram que a prevalência de HCV de declínio é realidade e tendência para os próximos anos. Todavia, apesar da redução de casos novos, a curva do número de indivíduos que desenvolverão doença manifesta após anos de infecção silenciosa tende a aumentar substancialmente, alcançando o pico de incidência somente em torno de 2015 (ARMSTRONG et al., 2000). Esta dinâmica epidemiológica impõe a exigência de políticas de saúde que atendam o portador de hepatite C num momento anterior às fases avançadas de descompensação da doença - que repercutem em custos sócio-econômicos elevados.

Abrimos ainda espaço para apresentar, pontualmente, manifestações extra-hepáticas associadas à infecção pelo HCV. São desordens de múltiplos sistemas que apresentarão sintomatologia distinta do curso sindrômico comum da hepatite C. Doenças hematológicas como a crioglobulinemia mista e o linfoma; tireoidite ligada à produção de auto-anticorpos; porfiria cutânea tarda; diabetes melito são alguns exemplos de condições que podem complicar a história natural da hepatite C.

#### 1.1.4 A apresentação clínica

A hepatite C é reconhecida como patologia de apresentação crônica.

A fase aguda da infecção pelo HCV é, na maioria dos pacientes, de curso assintomático. Sintomas agudos, quando presentes e perceptíveis, são de intensidade leve: mal-estar, náuseas, dor em hipocôndrio direito e icterícia. A duração da sintomatologia é de poucas semanas, dificilmente ultrapassando 3 meses. Evolução para doença hepática fulminante é condição de raridade – salvo comorbidades hepáticas graves.

A hepatite C crônica é progressão de alto risco após episódio inicial de infecção pelo HCV. Estudos estimam que cerca de 80 a 100% dos indivíduos infectados permanecerão com RNA viral no sangue e em 60 a 80% haverá alterações no perfil enzimático do fígado (BARRERA et al., 1995; FARCI et al., 1991). Em torno de 15% dos contaminados resolverão espontaneamente a infecção, passando pelo *clearance* do vírus com a negativação sérica. Fatores intrínsecos da genética viral e a capacidade mutacional do HCV - que torna difícil o reconhecimento imunológico (BARRETT et al., 2001) - somados à fatores do hospedeiro - genéticos e de resposta imune - confluem para este resultado.

A síndrome clínica da fase crônica da infecção tem apresentação com sintomas leves ou até com ausência de sintomas. A fadiga é a queixa mais freqüente. Sintomas constitucionais como anorexia, náuseas, fraqueza, mialgia, febre baixa, desordem de função cognitiva, perda de peso e depressão são pouco freqüentes e específicos, não tendo a responsabilidade de mecanismos fisiopatogênicos do próprio HCV como certeza (NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PROGRAM, 2002). A depressão relacionada ao HCV será apresentada com maior detalhe posteriormente.

A história natural da hepatite C concentra-se na apresentação crônica da doença. Estudos demonstram que após 10 a 20 anos de acompanhamento uma porcentagem considerável dos pacientes infectados desenvolverão progressão para cirrose hepática. Thein e colaboradores, em metanálise de 2008, revelaram que 16% dos infectados desenvolveram este desfecho nos 20 anos seguintes à infecção (THEIN et al., 2008).

Cirróticos são a população em que o desenvolvimento das complicações hepáticas com as repercussões clínicas imediatas se pronunciarão. Ascite, sangramento varicoso, icterícia e encefalopatia são manifestações de descompensação do fígado, conferindo mortalidade geral de 43% em 34 meses após o episódio mórbido (PLANAS et al., 2004). Uma vez da ocorrência de complicações da cirrose, o transplante hepático é considerado a única terapia efetiva.

A mortalidade associada à infecção pelo HCV está associada em maior grau ao fígado em estágio cirrótico terminal do que a uma possível evolução drástica da hepatite C: o carcinoma hepato-celular (CHC). Em pacientes com cirrose hepática, o risco estimado de desenvolvimento de CHC varia de 0 a 3% ao ano (FATTOVICH et al., 1997; HU; TONG, 1999), sendo a presença de cirrose o seu principal fator de risco.

A história natural da infecção pelo HCV sofre influencia de fatores potencialmente determinantes na progressão da doença. Polimorfismo de genes que associam-se à produção de citocinas pró-fibrinogênicas (POWELL et al., 2000); progressão acelerada em indivíduos que adquirem a infecção após os 40 a 55 anos (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997; SEEFF, 1997); doenças associadas como a infecção pelo HIV e esteatose hepáticas; consumo de álcool (OSTAPOWICZ et al., 1998; POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997); são alguns dos continentes que influenciam no curso ominoso da doença.

#### **1.1.5 O diagnóstico**

A história natural de evolução lenta e o quadro sintomatológico de surgimento em preponderância em fases tardias da hepatite C constroem uma barreira para o diagnóstico. Os testes laboratoriais específicos à detecção da infecção pelo HCV

são: análise do sangue para detecção de anticorpos para o HCV e técnicas de biologia molecular para detecção do RNA viral.

Entidades médicas divergem sobre recomendações de testagem rotineira em grupos populacionais. Em teoria, instituições como o *Centers for Disease Control and Prevention*, a *United States Preventive Services Task Force* e a *National Institutes of Health* preconizam o *screening* em indivíduos expostos a maior risco de infecção pelo vírus HCV. Estes grupos foram explorados em suas características no item 1.1.3.

A *American Association for the Study of Liver Diseases (AASDL)*, em consenso orientador para práticas no cuidado ao paciente com hepatite C de 2004 (STRADER et al., 2004), recomenda a busca ativa de infecção nos seguintes grupos populacionais: usuários de drogas injetáveis ilícitas no passado recente ou remoto – incluindo aqueles que fizeram uso apenas uma vez isolada -; indivíduos com história de terapia de hemodiálise; hemofílicos receptores de hemoderivados antes de 1987; indivíduos infectados pelo HIV ; indivíduos com elevação anormal e inexplicada de amino-transferases séricas; crianças nascidas de mães infectadas pelo HCV; profissionais de saúde ou de segurança pública expostos à acidente pérfuro-cortante ou exposição mucosa à conteúdo sanguíneo HCV positivo; parceiros sexuais de sujeitos infectados pelo HCV; pessoas que receberam transfusão sanguínea ou transplante de órgão antes de 1992.

A avaliação de *screening* baseia-se, atualmente, na detecção de anticorpos para o HCV pela técnica de EIA ou ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Testes suplementares para detecção de anticorpos incluem o uso da técnica RIBA (*recombinant immunoblot assay*).

Os testes confirmatórios baseiam-se na avaliação do RNA viral no sangue. Técnicas de amplificação por reação em cadeia polimerase (PCR) - de biologia molecular - permitem a detecção do RNA do HCV, sustentada em análise qualitativa e quantitativa. Populações onde a probabilidade pré-teste é reduzida, por serem grupos de baixo risco para adquirir doença, a análise qualitativa é mandatória para confirmação ou exclusão de infecção. A análise quantitativa provê auxílio na direção terapêutica, quando a carga viral é medida antes, durante e após o tratamento anti-viral. A resposta virológica definida através desta técnica é fundamental no manejo do portador da hepatite C (DAVIS, 2002).

Teste subsidiário, porém obrigatório antes da definição do tratamento é a genotipagem do vírus. A informação genotípica esclarece a determinação da duração do tratamento e, como relevante na predição de resposta ao tratamento, pode estabelecer percentual de chance de resposta virológica sustentada.

A histologia do fígado que sofre insulto patológico pelo HCV pode ser acessada através de biópsia hepática. As recomendações sobre a obrigatoriedade de biópsia de rotina são dissenso na literatura. É o método padrão-ouro para o diagnóstico de hepatopatia e auxilia na determinação do estágio da doença e de seu prognóstico. A sensibilidade do método, entretanto, é variável; tanto pela qualidade do material adquirido na biópsia percutânea quanto pela clara definição dos escores que sistematizam o procedimento (REGEV et al., 2002).

Métodos não invasivos de estadiamento da fibrose hepática emergiram nos últimos anos. Existem atualmente testes com validade mais bem definida nos estudos: o *Fibrospect*, o *Fibrotest* e o da *European Liver Fibrosis Study Group Panel*. O APRI (AST to platelet ratio index) e outros marcadores séricos indiretos de relação têm contribuído para o manejo clínico do portador do HCV. O estágio de fibrose auxilia na predição de chance de resposta ao tratamento anti-viral - fibrose avançada geralmente têm menor resposta. O tratamento pode ser postergado em indivíduos que apresentem progressão leve e lenta de fibrose. Um grande progresso no desenvolvimento destes testes já foi realizado, no entanto, devido às limitações inerentes à técnica, até o momento, ainda não suplantaram a acurácia do método direto de avaliação (HALFON ET AL., 2007).

### 1.1.6 O tratamento

O tratamento para hepatite C será abordado em linhas gerais, com atenção insígnia à terapia com interferon (INF) peguilado. Os consensos norteadores das práticas são assinados pela NIH (*National Institutes of Health*) (NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PROGRAM, 2002) e pela AASLD (STRADER et al., 2004).

A seleção dos pacientes que possuem indicação para o início de terapia medicamentosa específica respeita a análise do estágio da doença com prerrogativas de confirmação histológica e virológica - positividade sérica de HCV RNA.



A NIH recomenda que todos os portadores de hepatite C sejam potencialmente considerados para terapia anti-viral. A seleção do paciente inclui aqueles comprovadamente HCV RNA positivo e com histologia hepática por biópsia demonstrando fibrose portal ou em ponte e ao menos moderada inflamação e necrose. Estes seriam os indivíduos com risco aumentado para progressão da cirrose hepática e, comumente, têm níveis persistentemente elevados de ALT (alanino amino-transferase). O NIH orienta para a individualização e contextualização de outros casos - por exemplo população de usuários de drogas injetáveis, de idosos, de etilistas abusivos, portadores de comorbidades gerais e psiquiátricas - uma vez que estes grupos são, em geral, critérios de exclusão nos estudos de intervenção até então realizados.

A AASLD institui 3 categorias de pacientes para adoção do tratamento anti-viral: pacientes nos quais a terapêutica é amplamente aceita; pacientes nos quais a terapêutica deve ser individualizada; e pacientes nos quais a terapêutica é contra-indicada.

A terapêutica é amplamente aceita em pacientes com as seguintes características: ao menos 18 anos de idade; valores anormais de ALT; biópsia hepática demonstrando hepatite crônica com fibrose significativa (evidência mais grave que fibrose portal [*metavir* escore  $\geq 2$ , ou Ishak escore  $\geq 3$ ]); doença hepática compensada (bilirrubina sérica total  $< 1,5$  g/dl; INR  $< 1,5$ ; albumina sérica  $> 3,4$  g/dl; contagem de plaquetas  $> 75.000$  k/mm<sup>3</sup>); e ausência de evidência de ascite ou encefalopatia hepática); índices hematológicos e bioquímicos autorizadores (hemoglobina 13g/dl para homens e 12 g/dl para mulheres; contagem de neutrófilos  $1.5$  k/mm<sup>3</sup>); creatinina 1,5 mg/dl); disposição e conformidade dos pacientes aos requerimentos do tratamento; pacientes tratados previamente ou pacientes com histórico de depressão - sob controle - poderão ser eleitos para tratamento (STRADER et al., 2004).

A terapêutica deve ser individualizada em pacientes com as seguintes características: níveis persistentemente normais de ALT; indivíduos que falharam em tratamento anti-viral anterior - tanto para INF convencional quanto INF peguilado; usuários de drogas ilícitas ou álcool dispostos a participar de programas de recuperação e suporte; biópsia hepática demonstrando fibrose ausente ou fibrose leve (escore  $< 2$ , ou Ishak escore  $< 3$ ); hepatite C aguda; co-infecção por HIV; menores que 18 anos de idade; doença renal crônica (em hemodiálise ou não);

cirrose hepática descompensada; receptores de transplante hepático (STRADER et al., 2004).

A terapêutica é contra-indicada em pacientes com as seguintes características: episódio depressivo maior não controlado; receptores de transplante cardíaco, renal ou pulmonar; indivíduos com condição médica inerente à descompensação - por exemplo hepatite auto-imune; hipertireoidismo não controlado; gestantes; mulheres não dispostas ou não adaptadas à utilização de métodos de contracepção; indivíduos portadores de doenças com evolução de gravidade - por exemplo doença arterial coronariana grave, diabetes melito grave, doença pulmonar obstrutiva crônica grave, hipertensão arterial sistêmica grave; indivíduos menores que 3 anos de idade; indivíduos com hipersensibilidade conhecida às drogas anti-virais (STRADER et al., 2004).

Com a ampla produção de pesquisas de intervenção nas últimas décadas, o tratamento contra o HCV chega a 2009 com resultados entusiasmantes, principalmente quando se contextualiza a possibilidade de cura de uma doença grave - epidemiologicamente responsável causal de maior parte dos fígados em estágio terminal, dos carcinomas hepáticos, e dos transplantes de fígado. O interferon (INF), uma proteína utilizada já desde a década de 90, inicialmente para casos de pacientes com câncer de pele, tem mecanismo de ação ainda não completamente compreendido na hepatite C. Uma variedade de atividades imunomodulatórias participam da farmacologia da droga, o que provavelmente influencia na regulação de citocinas inflamatórias e por conseqüência em propriedades anti-inflamatórias, estimulantes do sistema imune e anti-virais (TILG, 1997).

O tratamento que, atualmente, apresenta o melhor nível de evidência e grau de recomendação para a abordagem do paciente com hepatite C é a combinação do IFN alfa peguilado associado à ribavirina. Esta terapia combinada se mostrou superior na avaliação dos índices de resposta virológica sustentada (RVS) quando comparada a do IFN convencional - não peguilado - associado à ribavirina.

A peguilação consiste na ligação de uma molécula inerte de polietilenoglicol ao INF, o que determina aumento de meia-vida da droga. A peguilação reduz o clearance renal e celular da droga, reduz a imunogenicidade da proteína e melhora o efeito biológico em comparação ao IFN convencional (ZEUZEM et al., 2001). As concentrações médias do IFN mantidas mais altas na circulação sanguínea, devido

à peguilação, é preditora de resultados melhores em estudos *in vivo* e *in vitro* (SHIFFMAN, 2001).

Há 2 subtipos de IFN alfa peguilado utilizados no cuidado ao paciente com hepatite C: IFN peguilado alfa 2a e interferon peguilado alfa 2b. A diferença na subforma, embora repercuta na farmacocinética, não revelou diferença significativa nos índices de RVS e resposta virológica precoce - *early virologic response* - em estudos clínicos comparativos (DI BISCEGLIE et al., 2007; SULKOWSKI et al., 2008).

O objetivo do tratamento é evitar complicações da infecção pelo HCV; o que se atinge principalmente através da erradicação do vírus. O critério de erradicação consiste na resposta virológica sustentada (RVS), que é definido pela ausência de RNA viral sérico ao fim do tratamento e 6 meses após o término (STRADER et al., 2004).

O interferon peguilado deve ser administrado com frequência semanal por via subcutânea. O tratamento de escolha, IFN peguilado associado à ribavirina, deve ser individualizado baseado na gravidade da doença hepática, no potencial de efeitos colaterais relevantes, na chance de resposta ao tratamento e na presença de condições comórbidas associadas (STRADER et al., 2004).

Há variação de duração do tratamento de acordo com o genótipo do HCV. Para o genótipo 1, a AASLD recomenda o tratamento com planejamento para 48 semanas, baseado na administração do INF peguilado associado à ribavirina – esta com dose ajustada para o peso (1000mg para indivíduos com peso  $\leq$  75kg e 1200mg para indivíduos com peso  $>$  75kg); A determinação sérica do HCV RNA deve ser realizada logo no início, ou imediatamente antes, do tratamento e na 12ª semana (EVR - *early virologic response* – ou resposta virológica precoce [RVP] que avalia a erradicação do vírus na 12ª semana de tratamento); o tratamento deve ser descontinuado naqueles pacientes que não alcancem a RVP parcial na 12ª semana, no entanto a resposta deve ser individualizada de acordo com a tolerância à terapia, a gravidade da doença hepática, e a demonstração de algum grau de resposta bioquímica e/ou virológica; indivíduos em que o tratamento completar 48 semanas, e nos quais a detecção qualitativa do HCV RNA estiver à 48ª semana negativa, deverão ser re-testados para HCV RNA após 24 semanas do término do tratamento a fim de documentar a RVS.

Nos genótipos 2 e 3 do vírus HCV a AASLD recomenda: o tratamento do interferon peguilado associado à ribavirina deve ser administrado por 24 semanas,

usando a ribavirina numa dose de 800mg; indivíduos em que o tratamento completar 24 semanas, e nos quais a detecção qualitativa do HCV RNA estiver à 24ª semana negativa, deverão ser re-testados para HCV RNA após 24 semanas do término do tratamento a fim de documentar a RVS.

Recomendações para re-tratamento em indivíduos que falharam ao responder à terapia anti-viral prévia, pela AASLD, incluem: re-tratamento com IFN peguilado mais ribavirina deve ser considerado para não respondedores ou em indivíduos que recidivaram a doença, mediante a constatação de fibrose ou cirrose hepáticas e que usaram INF convencional em regime anterior; re-tratamento com INF peguilado mais ribavirina com o objetivo de erradicação do HCV não está indicado em pacientes que falharam em responder a um curso anterior de INF peguilado mais ribavirina, mesmo se outro tipo de INF peguilado foi administrado.

As recomendações então abordadas são baseadas em estudos populacionais em amostras selecionadas. Grupos especiais como co-infectados pelo HIV, transplantados, nefropatas, hepatopatas descompensados e crianças são objetos atuais de vários estudos, havendo, em tempo, ausência de consenso estrito em seus cuidados particulares; portanto, não serão contemplados nesta exposição sobre o princípio do tratamento para hepatite C.

A terapia combinada do INF peguilado com a ribavirina tem os índices de sucesso - RVS - avaliados em estudos recentes. Há, como anteriormente descrito, distinção de resposta ao tratamento entre os genótipos virais. Os reconhecidos estudos de Manns e colaboradores (2001, p.7) e Fried e colaboradores (2002, p.7), em indivíduos tratados com INF peguilado mais ribavirina, encontraram índices aproximados de RVS: no genótipo 1 de 42% a 46%; e nos genótipos 2 e 3 de 76% a 82%. Estudo de grande impacto que veio somar-se àqueles foi o de Hadziyannis (2004, p.9), que encontrou RVS em 52% dos pacientes de genótipo 1 tratados; e de 80% naqueles com genótipo 2 e 3.

O sucesso no tratamento anti-viral é mobilizado por vetores que potencialmente influenciam o desfecho: correção no uso da dose das drogas, aderência à plena duração da terapia, aderência aos cuidados na administração da droga e existência de efeitos colaterais. Os efeitos colaterais, inerentes à terapia específica do INF peguilado associado à ribavirina, assumem relevante participação tanto na qualidade de vida quanto na aderência do paciente ao tratamento.

### 1.1.7 Os efeitos colaterais associados ao tratamento

Apresentaremos breve revista dos efeitos colaterais gerais relacionados ao tratamento em associação do INF peguilado com a ribavirina. Posteriormente apresentaremos os efeitos colaterais neuropsiquiátricos relacionados especificamente ao INF, sublinhados por representar conteúdo de interesse maior no universo conceitual de nosso estudo. Adiante, descreveremos, ainda com maior extensão e rigor, em momento oportuno, em eleição, o efeito colateral que é o tema fundamental de nosso estudo: a depressão induzida por interferon - sustentada em revisão sistemática ampliada.

#### 1.1.7.1 Os efeitos colaterais gerais associados ao INF e à ribavirina

Os *flu-like* sintomas ou sintomas similares aos de uma gripe são muito comuns durante o tratamento com INF. A maior incidência desta sintomatologia ocorre nas primeiras semanas de tratamento anti-viral. Há tendência de maior gravidade nas primeiras 48 horas após a administração do INF. A orientação ao paciente, quanto a alta probabilidade de melhora com a continuidade do tratamento, deve ser objeto de busca desde as primeiras consultas.

Os sintomas da síndrome *flu-like* têm estimadas porcentagens de ocorrência: desconforto abdominal (68%); desconforto articular (64%); dor generalizada (57%); cefaléia (56%); desconforto muscular (54%); e náusea (52%). O manejo dos sintomas é realizado com analgésico sintomático (acetominofeno) e hidratação oral (DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS HEPATITIS C RESOURCE CENTER, 2006; LANG et al., 2006).

Eventos adversos hematológicos são descritos e consideravelmente incidentes durante o tratamento.

A anemia tem etiologia causada principalmente por propriedades hemolíticas da ribavirina, entretanto mecanismos supressivos do INF à medula óssea coadjuvam o efeito adverso. Estudos demonstraram o surgimento de anemia - com o registro de hemoglobina menor que 10g/dl - em índices que variaram de 9% a 16% dos indivíduos tratados com a terapia anti-viral (HADZIYANNIS et al. 2004; MANNS et

al., 2001). A base da abordagem da anemia induzida pela ribavirina é a redução na dose da droga administrada (STRADER, 2004).

A mesma supressão de medula óssea, que impõe obstáculo na correção da anemia hemolítica advinda da ribavirina, permite o desenvolvimento do efeito colateral comumente associado ao interferon: a neutropenia. O G-CSF (fator estimulador de colônia de granulócitos) é reservado para incomuns neutropenias graves - descritas ocorrendo em aproximadamente 0,66% dos pacientes submetidos ao INF peguilado (FRIED et al., 2002) - que aumentam em demasia o risco de infecções oportunistas.

A série plaquetária, que tem freqüentemente sua contagem reduzida pela redução de trombopoetina e pelo sequestro esplênico oriundos da própria fisiopatologia da hepatite C (DE ALMEIDA et al., 2009) - é também afetada pelo INF. Interferências geradoras de trombocitopenia induzida que justifiquem a redução na dose de INF peguilado ocorrem em até 3% a 4% dos pacientes (FRIED et al., 2002; MANNS et al., 2001).

Dispnéia e tosse não produtivas podem aparecer como efeitos indesejados da terapia anti-viral. Todavia não são freqüentes - tendo possíveis causalidades associações outras como dispnéia de uma síndrome anêmica correlata (MANNS et al., 2001).

Retinopatia isquêmica, glaucoma e visão borrada (por lesão de nervo óptico) são possíveis complicações de uso de INF na oftalmologia. A incidência destas manifestações nos estudos é inconclusiva. Uma relação etiológica, entretanto ainda não foi bem definida (KWON; CHOE; CHIN, 2001; MANESIS et al., 1998;).

Pacientes com doença auto-imune diagnosticada devem ter a administração do INF individualizada, pois há referências de exacerbação de auto-imunidade e descompensação destas patologias durante o uso do INF. Vitiligo, sarcoidose, dermatite herpetiforme e psoríase são exemplos destas doenças (BORGHI-SOAZEC et al., 2004; GEORGETSON et al., 1993; RAMOS-CASALS et al., 2005; SIMSEK et al., 1996).

Alopecia como resultado do INF ocorre em até 20% dos pacientes tratados (TOSTI et al., 1992). A reação local à injeção do INF é menos comum que o *rash* cutâneo. Este *rash* - ribavirina dose dependente-, que comumente é acompanhado de prurido, pode ser tratado com anti-histamínicos com boa resolutividade.

A hepatite C é doença que parece influenciar no acréscimo à incidência de casos de diabetes (NOTO; RASKIN, 2006). O tratamento anti-viral *per se* parece ter o poder de desregular o equilíbrio glicídico, cabendo monitorização e orientação aos pacientes durante o tratamento.

Distúrbios tireoidianos são relatados em pacientes submetidos à terapia anti-viral. Tireoidite indolor, doença de Graves, hipotireoidismo e elevação de anticorpos anti-tireoidianos são algumas manifestações possíveis. Em Marazuela e colaboradores (1996, p.7), em 207 pacientes HCV positivo, na ausência de tratamento anti-viral, encontrou-se prevalência de disfunção tireoidiana de 7,7% - sendo 4,8% a prevalência de indivíduos com hipotireoidismo; 142 pacientes sem desordem tireoidiana da amostra inicial foram submetidos à terapia combinada (INF convencional) e observou-se 5,6% de disfunção tireoideana - sendo 2,8% de hipotireoidismo. Os pacientes submetidos à terapia anti-viral têm recomendação de monitorização tireoideana.

Efeitos colaterais outros, menores em incidência, são enxaqueca - provavelmente associada à ribavirina (BRAU et al., 2003) - e perda auditiva por mecanismo não completamente definido (FORMANN et al., 2004).

#### 1.1.7.2 Os efeitos colaterais neuropsiquiátricos relacionados ao INF

Os efeitos colaterais neuropsiquiátricos relacionados especificamente ao INF serão revistos nos próximos parágrafos.

Os distúrbios cognitivos podem se relacionar tanto primariamente à infecção pelo HCV quanto pelo efeito do tratamento com INF. Estudos científicos futuros são necessários para uma melhor compreensão destes distúrbios. Além disso, os efeitos colaterais neuropsiquiátricos, quando observados sob a congruência de uma síndrome depressiva, tornam esta distinção complicada.

A dificuldade de concentração e a lentidão psicomotora são manifestações neuropsiquiátricas possíveis, mas podem estar presentes simplesmente como parte do efeito colateral mais amplo, sob escopo de nosso estudo, que é a síndrome depressiva (VALENTINE; MEYERS, 1995).

Estudos pesquisaram, com maior valor, prejuízos cognitivos específicos possivelmente relacionados ao INF. Em Kraus e colaboradores (2005, p.10), tempos

reacionais se tornaram mais lentos após 3 meses de terapia, assim como houve involução na capacidade de evocação verbal imediata, em Lieb e colaboradores (2006, p.6) - sendo que ambos os estudos não apresentaram correlação significativa com depressão concomitante. As alterações cognitivas podem repercutir em queixas e sequelas que perduram para após o término do tratamento.

Há especulação teórica pelos autores de que o transtorno cognitivo estaria ligado à distúrbios funcionais de regiões encefálicas como o hipocampo e o córtex pré-frontal. Avaliações eletroencefalográficas demonstram hipofunção de lobo frontal (SUTER et al., 1984); e regiões cerebrais como o It-angular e It-temporal - associadas à memória e linguagem - estão hipoperfundidas em amostra de pacientes submetidos ao tratamento (TANAKA et al., 2006).

Em Richenberg e colaboradores, a incidência de anormalidades cognitivas foi de 30% dos pacientes observados. Queixas cognitivas - como dismnésia e prejuízos na concentração - ocorrem mais freqüentemente entre a 12ª semana e a 24ª semana de tratamento e em metade dos incidentes para prejuízos cognitivos houve permanência da sintomatologia após o término do tratamento (REICHENBERG; GORMAN; DIETERICH, 2005).

A sensação de fadiga é considerada manifestação neuropsiquiátrica independente. Uma miríade de pacientes submetidos ao tratamento anti-viral apresenta a queixa de fadiga (considerado sintoma neuro-vegetativo) na ausência de outras queixas emocionais - que poderiam determinar o espectro de uma síndrome depressiva - como tristeza, desesperança, culpa ou perda de prazer na vida (CONSTANT et al., 2005).

A fadiga tende a persistir durante todo o tratamento, iniciando logo nas primeiras duas semanas de tratamento, entretanto é entre a quarta e a oitava semana em que se mostra de maior vulto (MADDOCK et al., 2005). A fadiga é considerada por alguns autores o efeito colateral comportamental mais prevalente nesta população; e com potencial associação na redução de aderência ao tratamento e implicações na resposta virológica terapêutica (BERNSTEIN et al., 2002).

A irritabilidade, assim como as outras manifestações neuropsiquiátricas, também pode se confundir como sintoma contido em uma síndrome depressiva. A irritabilidade, em contramão, também pode advir de uma síndrome maníaca. Irritabilidade grave é considerada sintoma de fenômeno maníaco, sendo



reconhecido em estudos como acontecimento que pode ser induzido pelo tratamento anti-viral (HOSODA et al., 2000; KANNO et al., 1999; STRITE; VALENTINE; MEYERS, 1997).

Eventuais distúrbios do sono, ideação suicida e sintomas psicóticos são estudados como características neuropsiquiátricas, todavia estão intimamente relacionados à síndrome depressiva relacionada ao tratamento, havendo poucas evidências científicas que expuseram seu desenvolvimento como manifestação isolada.

### 1.1.7.3 Sintomas depressivos induzidos pelo INF

A apresentação das relações da síndrome depressiva com a hepatite C e com o INF será objeto do item 1.3 - depressão e INF na hepatite C - onde serão contempladas as características dessa vinculação, dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, da epidemiologia aos desdobramentos em especificidades.

## 1.2 DEPRESSÃO

### 1.2.1 Conceitos

A síndrome depressiva é caracterizada, como toda síndrome, por um conjunto de sintomas atrelados à subjetividade do paciente e sintomas objetivos - ou sinais - atrelados à objetividade da percepção do examinador. A depressão é terminologia que comporta, em nomenclatura, manifestações psicopatológicas distintas: a) estado de humor deprimido não patológico; b) síndrome depressiva menor; c) síndrome depressiva maior idiopática - o transtorno depressivo maior; d) síndrome depressiva maior secundária à efeitos de medicamentos; e) síndrome depressiva maior relacionada à uma condição médica não psiquiátrica (por exemplo, o câncer) ou à uma condição médica psiquiátrica como o transtorno bipolar do humor.

Estudos epidemiológicos demonstram, em populações adultas, índices de prevalência de depressão maior de 3% a 5% em homens e 8% a 10% em mulheres (KESSLER et al., 2005; MURPHY et al., 2000). À observação desta prevalência ao

longo da vida, estes índices tendem a dobrar de valor (KESSLER et al., 2005). No Brasil, em populações urbanas, evidências apontam para uma prevalência de 2% a 10% (ALMEIDA-FILHO et al., 1997).

A depressão provoca prejuízos funcionais e sofrimento nos pacientes acometidos de modo semelhante ou superior à maioria das doenças clínicas (HAYS et al., 1995). É responsável por um grau de incapacitação social superior ao de qualquer outro transtorno mental e do que a maioria das outras patologias não psiquiátricas (MURRAY; LOPEZ, 1997).

A *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders* (DSM-IV) - Manual diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (4ª edição) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002) define o critério diagnóstico de Episódio Depressivo Maior: Dos sintomas abaixo relacionados, 5 ou mais devem estar presentes:

- (1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável;
- (2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros):
- (3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados:
- (4) insônia ou hipersonia quase todos os dias:
- (5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento):
- (6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias:
- (7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente):
- (8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros):

- (9) *pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.*

Além disso é obrigatório que humor deprimido (1) e/ou anedonia (2) - perda de interesse e/ou prazer – devem estar incluídos em 1 destes 5 sintomas cardinais. A síndrome deve estar presente por pelo menos 14 dias, representando uma alteração a partir do funcionamento anterior.

Os autores definem que para adequar-se ao critério de episódio depressivo maior, é obrigatório que se observe ainda que:

- a) Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto;
- b) Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo;
- c) Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex: hipotireoidismo);
- d) Os sintomas não são melhor explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Para caracterizar o Transtorno Depressivo Maior, segundo a DSM-IV, é definido que o paciente apresente um curso clínico caracterizado por um ou mais Episódios Depressivos Maiores, sem história de Episódios Maníacos, Mistos ou Hipomaníacos. Portanto o Transtorno depressivo maior caracteriza-se pela recidiva de um Episódio Depressivo Maior anterior.

A DSM-IV define critério, ainda, para os episódios de Transtorno do Humor Induzido por Substância (devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma droga de abuso, um medicamento ou exposição a uma toxina) ou de Transtorno do Humor Devido a uma Condição Médica Geral. Estes não contam para um diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior.

Para CID-10 (Classificação Internacional de doenças - 10ª versão), documento composto por descrições clínicas e diretrizes diagnósticas, os Episódios depressivos são descritos segundo observações gerais (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993).

Nos episódios típicos de cada um dos três graus de depressão: leve, moderado ou grave, segundo a CID-10, o paciente apresenta: *um rebaixamento do humor, redução da energia e diminuição da atividade. Existe alteração da capacidade de experimentar o prazer, perda de interesse, diminuição da capacidade de concentração, associadas em geral à fadiga importante, mesmo após um esforço mínimo. Observam-se em geral problemas do sono e diminuição do apetite. Existe quase sempre uma diminuição da auto-estima e da autoconfiança e freqüentemente idéias de culpabilidade e ou de indignidade, mesmo nas formas leves. O humor depressivo varia pouco de dia para dia ou segundo as circunstâncias e pode se acompanhar de sintomas ditos "somáticos", por exemplo perda de interesse ou prazer, despertar matinal precoce, várias horas antes da hora habitual de despertar, agravamento matinal da depressão, lentidão psicomotora importante, agitação, perda de apetite, perda de peso e perda da libido. O número e a gravidade dos sintomas permitem determinar três graus de um episódio depressivo: leve, moderado e grave.*

A compreensão do construto da síndrome depressiva marca a percepção de universos conceituais que podem ser didaticamente subdivididos. Distúrbios emocionais, ideativos e neuro-vegetativos são um trinômio possível. Sintomas cognitivos e comportamentais são outro agrupamento plausível. Vejamos, a seguir, subdivisão notável da literatura.

A categorização de Thompson, (THOMPSON, 1989) na análise de instrumentos neuropsicológicos - psicométrica -, apresentou os seguintes grupos de sintomas: categoria do humor (sentimentos de tristeza, humor deprimido, perda de interesse e/ou prazer, crises de choro e variabilidade do humor durante o dia); categoria vegetativa ou somática (perturbações no padrão do sono - insônia ou hipersonia -, no apetite e no peso corpóreo, redução de libido, alterações no hábito intestinal e fadiga); motores (retardamento motor - mais comum - ou agitação motora e inquietação); sociais (apatia, isolamento social, dificuldade de realização de tarefas do dia-a-dia); cognitivos (culpa, desesperança, inutilidade, desamparo, ideação suicida, indecisão); ansiedade (psíquica, somática e fóbica); e irritabilidade (hostilidade auto-dirigida e hetero-dirigida).

### 1.2.2 Psicometria na depressão

Avaliar sintomas depressivos é fundamental para diagnóstico, acompanhamento e evolução de resposta à intervenção terapêutica (CALIL; PIRES, 1998). A operacionalização através de critérios norteia a busca pela correta abordagem do diagnóstico de depressão. A DSM-IV e a CID-10 estabelecem esta sistematização e procuram oferecer parâmetros concretistas dentro dos contornos subjetivos da psicologia humana.

Escalas de avaliação de depressão são a reprodução da tentativa da ciência de mensurar, de quantificar, de ordenar, de classificar, de objetivar os fenômenos. Estes instrumentos ajudam na avaliação dos sintomas depressivos e na elaboração do próprio diagnóstico, além de auxiliarem no acompanhamento dos pacientes diante, inclusive, da resposta à terapêuticas desenvolvidas (CALIL; PIRES, 1998).

A necessidade de mensuração imposta pelos rigores do método científico fez com que a elaboração de instrumentos proliferasse no século passado. Preocupações metodológicas, principalmente no que concerne à confiabilidade e à validade destes instrumentos, são motivos de estudos em larga reprodução atualmente (CALIL; PIRES, 1998).

As escalas psicométricas para depressão podem ser divididas em escalas de auto-avaliação; escalas aplicadas por observadores; ou mistas. As escalas de auto-avaliação são economicamente mais viáveis, pois envolvem menos custos para aplicação pela equipe de saúde. Além disso, permitem que o indivíduo testado tenha subsídios para fornecer as informações de maneira particular - independem de observação ou julgamento de outro - sobre seus sentimentos, comportamentos e humor (MURPHY; PICKAR; ALTERMAN, 1982). As desvantagens são que a administração pressupõe algum grau de educação do testado, cooperação do testado, e ausência de psicopatologia que subverta a compreensão e o julgamento do testado (CALIL; PIRES, 1998).

Abrimos espaço para apresentar 2 critérios fundamentais de avaliação dos instrumentos de medida. Para considerarmos os instrumentos como geradores de boas medidas a que se definir seus valores de confiabilidade ou fidedignidade e de validade ou validez - propriedades psicométricas dos instrumentos. Medidas confiáveis são replicáveis e consistentes, isto é geram os mesmos resultados.

Medidas válidas são representações precisas das características que se pretende medir (MARTINS, 2005).

Confiabilidade é a coerência do teste determinada através da constância dos resultados, ou seja, a confiança que a medida inspira. Confiabilidade refere-se à consistência ou estabilidade de uma medida. Uma medida confiável ou fidedigna fornece uma medida estável desta variável (MARTINS, 2005).

A validade, em linhas gerais, se refere ao grau em que um instrumento realmente mede a variável que pretende medir. Validade é um critério de significância com diferentes tipos de evidências - validade aparente, validade de conteúdo, validade de critério, e validade de construto. Um instrumento pode ser consistente nos resultados que produz, porém não medir aquilo que pretende - validade reduzida (MARTINS, 2005).

### **1.2.3 Psicometria da depressão na hepatite C**

Estudos investigacionais específicos que avaliam sintomas depressivos nos portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com INF são matéria de estudo desde a década de 80; nos últimos anos, percebe-se o vultuoso interesse científico sobre o tema, que se traduz no considerável número de publicações na literatura recente (SCHAFER et al., 2007).

A definição de depressão, na revisão de literatura sobre o tema, é controversa. Estudos avaliam a “depressão” induzida por INF baseados em substratos teóricos diferentes: o critério de abordagem categórico e o critério de abordagem sintomático.

O critério categórico define, a partir de pressuposto dicotômico, a presença ou ausência de determinado diagnóstico de “depressão: Transtorno depressivo maior – através da DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002) – presente ou ausente; Depressão clínica – através de avaliação médica pessoal não normatizada – presente ou ausente. O critério sintomático, baseado em instrumentos (escalas) de mensuração, permite medidas objetivas, descrevendo a presença e a gravidade (intensidade) de sintomas depressivos.

A literatura mostra a amplitude da variabilidade de utilização de diferentes critérios para investigação da depressão. Baseados na revisão sistemática de

Schafer e colaboradores (2007, p.15), apresentamos os principais métodos utilizados na avaliação da depressão induzida por INF:

- BDI (*Beck Depression Inventory*);
- CES-D (*Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale*);
- DSM-III-R (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, terceira edição revisada);
- DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quarta edição);
- HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*);
- HAM-D (*Hamilton Rating Scale for Depression*);
- MADRS (*Montgomery–Asberg Depression Rating Scale*);
- MMPI (*Minnesota Multiphasic Personality Inventory*);
- SCID (*structured interview for DSM-III-R*);
- SCL-90 R (*Symptom Checklist 90 Items revised*);
- SF-36 (*Short-form 36 Health Survey*);
- ZSRDS (*Zung Self-rating Depressive Scale*).

Apesar do relevante número de estudos publicados em diversidade metodológica na avaliação de depressão, até o momento, nenhum destes instrumentos foi validado para utilização neste contexto – portadores de hepatite C submetidos à terapia com INF (SCHAFER et al., 2007).

Vantagens e desvantagens da utilização de critério categórico ou critério de sintomas depressivos das escalas de depressão – a psicometria – serão abordadas na discussão desta dissertação.

#### 1.2.4 CES-D e BDI

Escalas psicométricas que se propõe a avaliar determinado fenômeno psicológico devem ser submetidas à adaptação cultural. A adaptação cultural inclui a tradução do instrumento respeitando peculiaridades da língua da população em que o instrumento vai ser utilizado. A partir deste processo, a versão é estudada quanto a suas propriedades psicométricas – como validade e confiabilidade.

A CES-D (RADLOFF, 1977) e o BDI (BECK et al., 1961) sofreram adaptação cultural e têm suas versões brasileiras estudadas quanto a suas propriedades psicométricas, sendo adaptadas previamente em nosso meio.

Apresentaremos breve revisão e os fundamentos psicométricos das escalas CES-D e BDI.

#### 1.2.4.1 CES-D

A CES-D (RADLOFF, 1977) - *Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale* (Escala de Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos) - é um instrumento composto de 20 itens. Escala auto-aplicável desenvolvida em 1977 por Radloff (1977, p.16), a CES-D têm como finalidade original detectar sintomas depressivos em populações adultas. A sintomatologia depressiva investigada no instrumento inclui alguns universos: humor deprimido, culpa, inutilidade, auto-estima, desamparo, desesperança, distúrbios do sono e apetite e retardo psicomotor.

A CES-D foi desenvolvida com itens que contemplam categorias de humor, comportamento e percepção. A partir de estudos clínicos observados por Radloff, o instrumento traz, inserido na sua criação e desenvolvimento, a contribuição de outras notáveis escalas de avaliação de sintomas depressivos como Zung (1965, p.7), BDI (BECK et al., 1961) e Raskin e colaboradores (1969, p.11). Os estudos indicam convergência considerável com as outras escalas de depressão e boa capacidade discriminativa em relação à escalas não análogas (WEISSMAN et al., 1977).

No Brasil, a CES-D teve sua adaptação cultural e estudo de propriedades psicométricas realizada por Silveira e Jorge (1998, p.10). Este estudo aponta para o melhor desempenho da escala quando se utiliza o ponto de corte 15 para identificação de “casos” de depressão. Os quatro fatores – categorias - originalmente propostos por Radloff – dimensões psicopatológicas – foram também estudados.

A versão brasileira adaptada da CES-D e seus resultados apontaram para uma confiabilidade igualada e mesma estrutura fatorial - categorias - quando comparada a estudos realizados em população geral (SILVEIRA; JORGE, 1998). A CES-D mostrou-se instrumento sensível para rastreamento de depressão em populações jovens tanto clínicas quanto não clínicas (SILVEIRA; JORGE, 1998), entretanto, como tem por finalidade mensurar depressão sindrômica, demonstra-se



frágil para diagnóstico de depressão nosológica (presença ou ausência de transtorno depressivo).

O instrumento, acima referido, utilizado em nosso estudo encontra-se no anexo A.

#### 1.2.4.2 BDI

O BDI (BECK et al., 1961) - *Beck Depression Inventory* (Inventário de Depressão de Beck) – é o instrumento de auto-avaliação mais amplamente utilizado tanto em pesquisa como em clínica (DUNN; SHAM; HAND, 1993). Traduzido em vários idiomas e validado em diferentes países, a escala é estruturada em 21 itens que contemplam sintomas como: tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto-depreciação, auto-acusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, e diminuição de libido (GORESTEIN; ANDRADE, 1998).

Segundo seu criador, não era intenção dos autores construir um instrumento para diagnóstico de quadros específicos, mas criar desenvolver uma medida escalar, com itens descritivos de atitudes e sintomas que podem ser encontrados em diferentes categorias nosológicas. Inicialmente direcionou-se a pacientes psiquiátricos, sendo depois estudado e mostrando-se útil também na população geral. Naquela população há recomendação de pontos de corte que permitiriam classificação de sintomas depressivos conforme a gravidade: a) menor que 10 seriam indivíduos sem depressão; b) de 10 a 18 seriam indivíduos com depressão de leve a moderada; c) de 19 a 29 seriam indivíduos com depressão de moderada a grave; d) de 30 a 63 seriam indivíduos com depressão grave.

No Brasil, o BDI teve sua adaptação cultural e estudo de propriedades psicométricas realizada por Gorestein e Andrade (1996, 1998). Estes estudos demonstraram um padrão de resposta semelhante ao obtido na versão original, teve alta consistência interna corroborando a validade de construto do instrumento. Em análise fatorial, categorias - dimensões psicopatológicas - foram estudadas e

mostraram-se semelhantes aos obtidos na avaliação das escalas originais (GORESTEIN; ANDRADE, 1998).

O instrumento, acima referido, utilizado em nosso estudo encontra-se no anexo B.

### 1.3 DEPRESSÃO E INTERFERON NA HEPATITE C - REVISÃO DE LITERATURA

Apresentaremos, nos próximos parágrafos, a revisão da literatura de autores que estudaram, nos portadores de hepatite C, a depressão associada ao INF. A disposição de itens sobre a revisão permitirá o encontro de questões associadas e fundamentais para discussão posterior de nosso estudo.

#### 1.3.1 Mecanismos fisiopatológicos

##### 1.3.1.1 Depressão e HCV

O vírus da hepatite C pode, por si, ser capaz de alterar o metabolismo cerebral, contribuindo para o desenvolvimento de depressão e outras alterações cognitivas. Mecanismos fisiopatológicos morfológicos e funcionais do sistema nervoso central (SNC), sugeridos por alguns autores, apontam para uma desordem no equilíbrio serotonina-dopamina, que acarretaria efeitos conseqüentes: relação de N-acetil-aspartato/creatinina reduzida; redução dos níveis de N-acetil-aspartato e aumento de colina; e hipometabolismo na região do córtex pré-frontal - vistos na espectroscopia com ressonância magnética cerebral (FORTON et al., 2005; MCANDREWS et al., 2005; WEISSENBORN et al., 2004).

Algumas teorias somam-se às fisiopatológicas na busca da compreensão da prevalência aumentada de depressão em indivíduos HCV positivo. Para Agelino e colaboradores (ANGELINO; TREISMAN, 2005), a presença de depressão ou de estresse pós-traumático - que fomenta comportamentos de risco como sexo não seguro ou uso de drogas ilícitas endovenosas - pode ser um fator causador de maior probabilidade de infecção pelo HCV. Seria um processo de seleção natural de

indivíduos, onde os transtornos depressivos estão associados a comportamentos que levam a alto risco de contágio pelo HCV.

Uma outra visão prevê que possuir uma doença crônica como a hepatite C é fator de injúria e estresse psicológico. A convivência com o diagnóstico e a doença seriam geradores de medo e estigmatização, o que acarretaria na maior prevalência de depressão entre estes indivíduos (FOSTER; GOLDIN; THOMAS, 1998).

#### 1.3.1.2 Depressão e INF na hepatite C

O interferon parece ter a capacidade de influenciar na permeabilidade da barreira hemato-encefálica no SNC às citocinas inflamatórias. Além disso, parece haver interação direta do INF com a célula neuronal. A permissividade, sustentada no aumento da permeabilidade, à passagem do INF e citocinas pró-inflamatórias induzidas pelo INF, desencadearia alterações na função neuronal. A citocina inflamatória induzida pelo INF interleucina-6 está sendo associada ao desenvolvimento de depressão durante a terapia anti-viral na hepatite C (WICHERS et al., 2006).

Outros autores, investigando o equilíbrio do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes com melanoma, encontraram prevalência aumentada de sintomas depressivos no decorrer do tratamento em indivíduos com níveis de hormônio cortisol adreno-corticotrópico e de interleucina -6 elevados após a primeira dose da injeção do INF. Outra investigação em pacientes com melanoma, demonstrou redução no nível sérico de 5-hidroxitriptofano e serotonina durante a terapia com INF. A degradação do triptofano parece contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos, o que aponta para uma correlação forte entre utilização de INF e incremento no grau de sintomas depressivos apurados durante a exposição (CAPURON et al., 2003a, 2003b).

#### 1.3.2 Epidemiologia da depressão na hepatite C

Os índices de incidência e prevalência de depressão em portadores de hepatite C crônica em vigência ou ausência de terapia com INF são motivo de

considerável interesse na comunidade científica nos recentes anos (SCHAFER, 2007). É fundamento da compreensão epidemiológica destes estudos a percepção de que há na literatura abordagens metodológicas distintas para caracterização da definição de depressão. Critérios categóricos dicotômicos e instrumentos psicométricos distintos são motivação para confusão na interpretação dos resultados numa visão ampliada.

### 1.3.2.1 Epidemiologia: depressão e HCV

Evidências epidemiológicas apontam para a prevalência aumentada de sintomas depressivos em pacientes infectados pelo HCV na ausência de terapia anti-viral baseada no INF.

Estudo caso-controle de 2002, realizado com veteranos da guerra do Vietnã, reportou maior prevalência de distúrbios psiquiátricos e de abuso de álcool e drogas na população infectada pelo HCV. Pelo menos um terço destes pacientes infectados tinham distúrbio psiquiátrico em atividade. A prevalência de transtorno depressivo maior – pela classificação do CID-10 – foi de 50%, enquanto que na população não infectada pelo HCV a prevalência foi de 39% (EL-SERAG, 2002).

Lang e colaboradores (2006, p.9) em pesquisa realizada numa amostra de 188 pacientes HCV positivos sem tratamento com INF, a prevalência de queixa de depressão alcançou índices de 70%; outros sintomas associados ao HCV nesta população foi a queixa de cansaço, irritabilidade, cansaço mental e dor abdominal. Os resultados, no entanto, devem ser observados sob restrições metodológicas pois houve consulta pontual em questionamento aos sintomas determinados.

Kraus e colaboradores (2000, p.7), de importante grupo de pesquisadores de depressão e hepatite C, encontraram à avaliação em estudo transversal, elevados índices de sintomas psicopatológicos em portadores de hepatite C - sem progressão grave ou descompensação da hepatopatia - que não podiam ser submetidos ao tratamento com INF. A média de escores pela HADS foi de 8,93 com desvio padrão de 5,34, sendo que uma considerável porcentagem de pacientes teve escores positivos para depressão (22,4%), demonstrando que portadores de hepatite C parecem ter maior risco de depressão mesmo quando são mantidos sem terapia com INF por contra-indicações à droga. Além disso, Kraus observou que pacientes

com diagnóstico recente de hepatite C tinham escores de depressão significativamente menores que aqueles pacientes diagnosticados com hepatite C há mais de 5 anos ( $p = 0,003$ ). Neste estudo, foi observado ainda que indivíduos com idades superiores à 50 anos, infectados pelo HCV sem tratamento com INF, apresentavam-se significativamente mais deprimidos que os jovens adultos com idade inferior a 50 anos ( $p = 0,024$ ).

Discussão acerca da prevalência de depressão em indivíduos portadores de hepatite C não submetidos à terapia com INF promoveu pesquisas que estudaram os grupos de risco e a associação com sintomas depressivos. Percebeu-se à análise destes estudos sobre populações que a prevalência de infecção pelo HCV parece ser maior em determinados grupos. Usuários de drogas ilícitas endovenosas, indivíduos com doenças mentais e presidiários são grupos onde a prevalência de infecção pelo HCV é mais elevada (DINWIDDIE; SCHICKER; NEWMAN, 2003; GARFEIN et al., 1996; LOFTIS; MATTHEWS; HAUSER, 2006). Estes grupos onde a prevalência de hepatite C é elevada são concorrentemente e independentemente grupos de risco para psicopatologias como a depressão.

#### 1.3.2.2 Epidemiologia: depressão e INF na hepatite C

A incidência de depressão induzida por INF apresenta índices extremamente variados na literatura. Estudos primários realizados nos últimos anos sugerem que o tratamento para hepatite C com INF pode induzir o aparecimento de depressão (BERNSTEIN et al., 2002; BONACCORSO et al., 2002; CASTERA et al., 2002; DAN et al., 2006; DAVIS et al., 1998; FONTANA et al., 2008; HAUSER et al., 2002; HORIKAWA et al., 2003; HUNT et al., 1997; KRAUS, 2003, 2005; LOFTIS et al., 2004; MAJER et al., 2008; MALAGUARNERA et al., 1998; MARTÍN-SANTOS et al., 2008; MCHUTCHISON et al., 1998; MIYAOKA et al., 1999; PARIANTE et al., 1999; QUARANTINI et al., 2007; RAISON et al., 2005; REICHENBERG, GORMAN, DIETERICH, 2005; SCALORI et al., 2000, 2005; SCHÄFER et al., 2003; WICHERS et al., 2005).

Revisão sistemática recente, realizada por Schafer e colaboradores (2007, p.15), aponta para uma concordância de que realmente parece haver, em significativa parcela dos indivíduos portadores de hepatite C, depressão induzida

pelo tratamento com INF. A força desta associação, não está, entretanto, esclarecida.

Os índices de depressão induzida por INF são discrepantes na revisão da literatura. Mulder e colaboradores (2000, p.3) recrutaram 63 pacientes, para avaliação através de entrevista psiquiátrica - SCID e SCL-90 -, em monitorização durante intervenção com INF convencional. Concluíram que o uso do INF não esteve associado à piora de sintomatologia depressiva (0% dos indivíduos tratados tiveram sintomas depressivos relevantemente incidentes).

Os estudos anteriores e posteriores à Mulder, no entanto, encontraram resultados mais homogêneos e consideravelmente distintos da conclusão de inexistência de associação.

Ao extremo oposto, a incidência máxima do desfecho foi observada por Reichenberg e colaboradores (2005, p.4). Resultados demonstraram que 82% dos portadores de hepatite C tratados com INF convencional desenvolveram sintomas depressivos graves o suficiente para que preenchessem o critério de possível transtorno depressivo maior - segundo o instrumento CES-D.

Os principais estudos que tiveram como objetivo a avaliação da depressão induzida por INF ou de sintomas depressivos associados à infecção pelo HCV – baseados em Schafer e colaboradores (2007, p.5) e na busca ativa nas bases de dados eletrônicas (PubMed) - serão apresentados a seguir, ilustrados no gráfico 1.

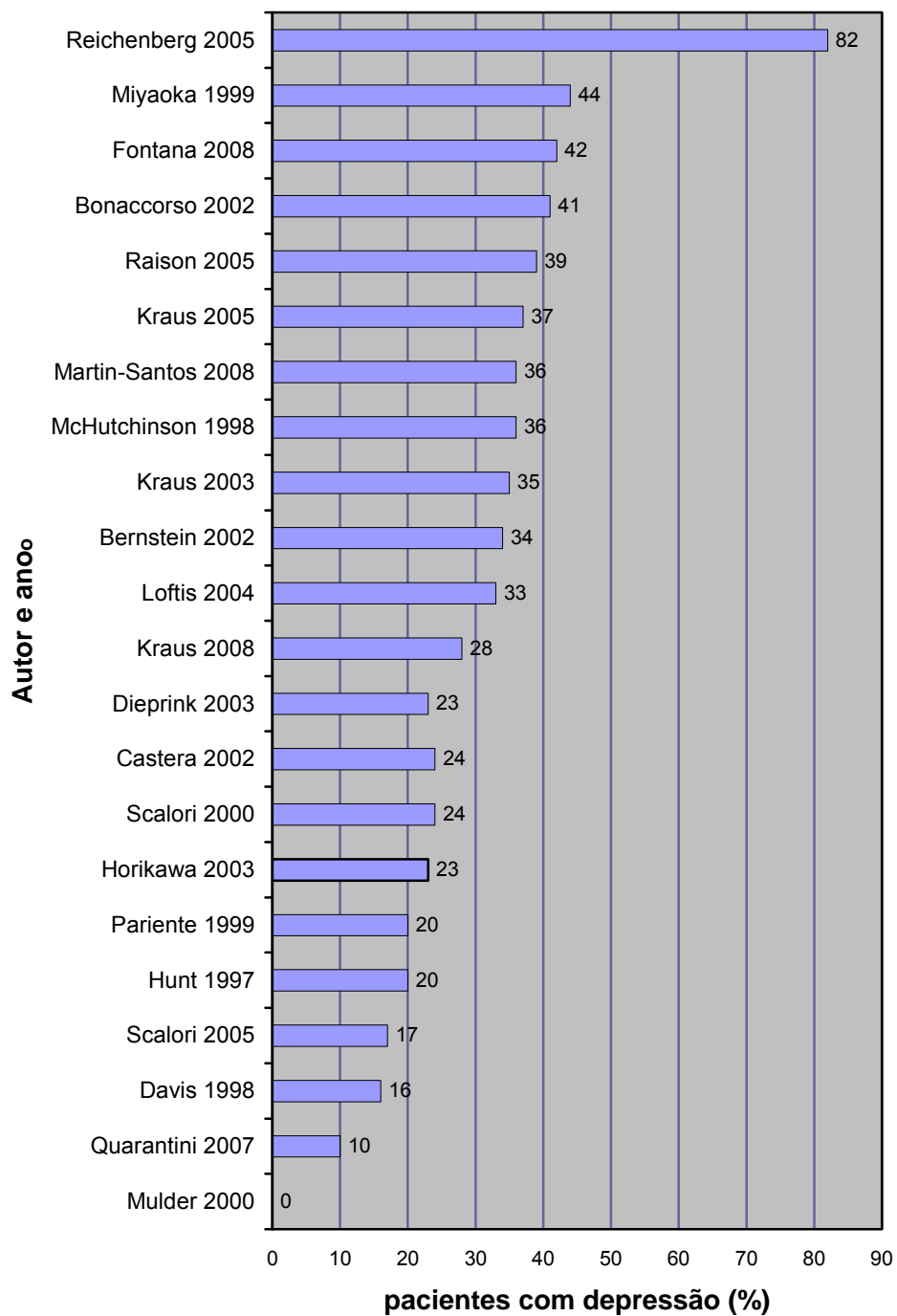


Gráfico 1: Frequência de depressão induzida por INF (distintos instrumentos de avaliação, distintas populações estudadas, distintas metodologias)

Representados em revisão histórica nos parágrafos a seguir, os estudos descritos respeitaram critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Os critérios de inclusão foram: depressão induzida ou associada ao INF deveria ser desfecho primário ou secundário no objetivo do estudo; descrição de métodos e sustentação metodológica - privilégio para estudos com instrumentos psicométricos de avaliação, critério de depressão definidos e desenho do estudo discriminado); tamanho de amostra de pelo menos 10 pacientes; medidas em série - pesquisa longitudinal - com pelo menos 1 avaliação anterior ao início do tratamento e 1 avaliação durante o tratamento. Os critérios de exclusão: Pacientes tratados com INF para outras patologias que não a hepatite C; utilização de citocinas outras que não o INF alfa (beta ou gama); artigos em outras línguas que não a inglesa.

As casuísticas das populações estudadas nesta revisão histórica da literatura mostraram um número de indivíduos incluídos que variou de 16 a 912 participantes. A relevância destas casuísticas, na interpretação dos resultados e na conclusão destes estudos, deve ser julgada com interesse às metodologias desenvolvidas e, principalmente, à utilização de instrumentos psicométricos heterogêneos.

Os primeiros estudos primários investigaram populações HCV positiva que incluíam amostras submetidas à monoterapia com INF convencional. Hunt e colaboradores (1997, p.4), avaliaram prospectivamente, em estudo longitudinal, os efeitos adversos da monoterapia com interferon convencional. A amostra foi discreta, de apenas 26 pacientes e utilizando instrumento psicométrico de avaliação - HADS e BDI - Hunt observou 20% dos pacientes apresentando depressão leve induzida por INF convencional; e depressão moderada a grave com índice avaliado pelo BDI que alcançou 12% dos pacientes.

Estudos de dois autores distintos, ainda na década de 90, utilizaram-se de casuísticas consideráveis e investigaram a freqüência de depressão. A avaliação de depressão baseou-se na percepção médica e nos relatos dos pacientes - não observa-se claro o critério psicométrico de avaliação de depressão. McHuntchinson e colaboradores (1998, p.7) e Davis e colaboradores (1998, p.6) avaliaram prospectivamente o desfecho secundário dos índices de depressão em 912 e 345 pacientes, respectivamente. No primeiro estudo, 37% dos indivíduos submetidos à monoterapia com INF convencional desenvolveram depressão e 36% dos indivíduos submetidos à terapia combinada (INF e ribavirina) desenvolveram depressão. No



segundo estudo, em 11% dos pacientes tratados com monoterapia e em 16% dos pacientes tratados com terapia combinada houve incidência de humor deprimido.

O DSM-III, em 1999, foi o instrumento para confirmação de diagnóstico de depressão no estudo de 2 autores e seus colaboradores: Miyaoka (1991, p.1) e Pariante (1991, p.2). Ambos se utilizaram ainda de instrumentos psicométricos - HAM-D e SCID. Miyaoka objetivando primariamente avaliar efeitos colaterais do INF em monoterapia, observou 44% de novos casos de depressão em proporção cumulativa - numa extensão temporal de 6 meses (0,4,12 e 24 semanas de tratamento). Pariante, também observando pacientes em monoterapia com INF convencional, encontrou taxa de 20% de depressão leve a grave nos pacientes tratados.

Estudo italiano observou efeitos adversos psiquiátricos em indivíduos submetidos a 4 diferentes subtipos de INF convencional. A ZSRD foi utilizada para medição. Em todos os pacientes avaliados houve incremento de sintomas depressivos de leves para moderados segundo este instrumento. Houve maior incidência de gravidade de sintomatologia depressiva no primeiro mês de tratamento (MALAGUARNERA et al., 1998).

Scalori (2000, p.4) realizou estudo prospectivo que teve por objetivo a determinação da sensibilidade e confiabilidade do MMPI para identificação precoce de portadores de hepatite C sob risco de desenvolver depressão. Secundariamente Scalori observou que da amostra inicial de 67 pacientes, 24,1% tornaram-se deprimidos – em comparação com o *baseline* - após 3 meses de monoterapia com INF ( $p < 0,001$ ).

O BDI aparece como instrumento de medida na avaliação de portadores do HCV submetidos à terapia combinada - de INF peguilado associado à ribavirina - em 2002. Bernstein e colaboradores baseados em dados secundários - de estudo internacional, multi-cêntrico, randomizado que comparou sucesso de RVS entre indivíduos tratados com INF convencional versus INF peguilado – estudaram prospectivamente os casos e observaram a presença de sintomas depressivos leves a graves em 33,7% dos pacientes tratados (BERNSTEIN et al., 2002).

Hauser e colaboradores, em estudo longitudinal e prospectivo que teve como desfecho primário a avaliação de sintomatologia depressiva pelo MADRS e o SCID, observaram 39 indivíduos tratados com INF convencional e ribavirina. A frequência

de depressão encontrada neste estudo foi de 33% de novos casos de transtorno depressivo maior durante a terapia anti-viral (HAUSER et al., 2002).

Elevação significativa dos escores de depressão, à avaliação através do MADRS e pelo DSM-IV, foi o resultado do estudo em 30 indivíduos submetidos à monoterapia com INF convencional. Pelo critério DSM-IV, 40,7% destes pacientes desenvolveram transtorno depressivo maior (BONACCORSO et al., 2002). Castera e colaboradores, sustentados no mesmo instrumento MADRS, porém estabelecendo o critério diagnóstico pela versão anterior DSM-III-R, encontraram, na décima segunda semana de tratamento, o desfecho de transtorno depressivo maior em 12% dos indivíduos tratados, sendo que 24% dos indivíduos desenvolveram sintomas depressivos pelo MADRS (CASTERA e al., 2002).

Kraus e colaboradores, em 2003, realizaram estudo prospectivo de desenho longitudinal em que avaliaram a presença de depressão como objetivo primário no estudo. Pacientes HCV positivo submetidos à terapia com INF convencional associado ou não à ribavirina (n=84) e grupo controle de pacientes HCV positivo sem uso de INF (n=20). Os autores descreveram resultados de elevação significativa de depressão no grupo tratado comparado ao controle ( $p < 0,001$ ) quando avaliados pelo HADS e pelo SCL-90. A proporção de pacientes deprimidos pelos instrumentos antes do tratamento - de 15,5% - elevou-se para 35% durante o tratamento (KRAUS et al., 2003). Outro estudo de 2003, avaliou o impacto do INF convencional prospectivamente em 55 indivíduos HCV positivo em que houve controle de 13 pacientes não tratados com INF. A utilização de vários instrumentos psicométricos, entre eles o BDI, mostrou 23% de incidência do que classificou como depressão maior. Os pacientes do grupo controle eram indivíduos que negaram-se a aceitar o tratamento anti-viral, optaram por postergar o tratamento, ou falharam na resposta a terapia com INF anterior (DIEPERINK et al., 2003).

Pacientes submetidos, em 2003, ainda à monoterapia com INF convencional, foram estudados prospectivamente quanto à depressão e fatores preditivos de depressão antes do tratamento. As escalas HAM-D, SCID e o DSM-IV foram os instrumentos psicométricos utilizados pelos pesquisadores. Transtorno depressivo maior foi observado em 23,2% dos pacientes durante a terapia com INF convencional (HORIKAWA et al., 2003).

Pesquisa alemã de 2003, estudou prospectivamente a aderência ao tratamento com INF convencional e ribavirina em população sob risco de doenças

psiquiátricas; além disso, pode observar a subjacência de efeitos colaterais ditos mentais nesta população. Schafer, em seus resultados, concluiu que não foi possível comprovar o suposto aumento de risco de efeitos colaterais mentais associados ao INF tampouco o aumento do risco de abandono de tratamento nestes pacientes psiquiátricos - na presença de cuidados interdisciplinares e assistência farmacológica com antidepressivo. Pela DSM-IV a ocorrência de transtorno depressivo maior incidente apresentou-se em 16% - com prevalência total de transtorno depressivo maior de 25,9% nos pacientes tratados (SCHÄFER et al., 2003).

Através do BDI, em 2004, Loftis e colaboradores avaliaram os sintomas depressivos em uma coorte de pacientes submetidos ao INF convencional. Da amostra total, segundo o autor, 33% dos pacientes desenvolveram transtorno depressivo maior. Os pacientes deprimidos, na avaliação de Loftis, foram tratados com antidepressivos. Houve em conclusão, sugestão de que a depressão induzida pelo INF pudesse ser um fator preditor de melhor resposta virológica à terapia, uma vez que este grupo apresentou superioridade de RVS quando comparados aos “não deprimidos” (LOFTIS et al., 2004).

Em 2005, Kraus e colaboradores estudaram, numa amostra de 98 pacientes, utilizando os instrumentos psicométricos HADS e SCL-90, comparativamente a presença de sintomas depressivos em dois grupos distintos: portadores de hepatite C submetidos a tratamento com INF convencional e ribavirina; e portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina. Não houve diferença significativa entre os grupos. A prevalência de sintomas depressivos de relevância clínica foi de 33,3% no grupo tratado com INF peguilado e 40% com INF convencional (KRAUS et al., 2005).

Sintomas depressivos foram avaliados utilizando o SDS em 162 pacientes submetidos a tratamento com INF peguilado e doses distintas de ribavirina. Os achados revelaram índices de SDS, quando comparados a antes do tratamento, onde 39% apresentaram sintomatologia depressiva de moderada a severa (RAISON et al., 2005).

Wichers e colaboradores (2005, p.8), estudaram 16 pacientes que foram submetidos aos instrumentos psicométricos MADRS e ao critério da DSM-IV. Questionando-se sobre a relação de sintomas vegetativos precoces relacionados a incremento no risco de posterior desenvolvimento de depressão durante o

tratamento com terapia combinada de INF peguilado e ribavirina. Encontraram elevação de sintomas depressivos na semana 8 de tratamento e perceberam a presença precoce de sintomas vegetativos de depressão como preditores de maior risco de posterior desfecho depressivo no decorrer do tratamento.

Reichenberg e colaboradores, em estudo anteriormente citado por apresentar o extremo de índice de ocorrência de depressão mais pronunciado, avaliou através da escala CES-D, prospectivamente em 72 semanas os sintomas depressivos desenvolvidos e alterações cognitivas anexas. Descreveu o achado de possível transtorno depressivo maior em 82% dos pacientes tratados com INF peguilado e ribavirina. As queixas cognitivas - memória, atenção e concentração - estiveram presentes em 30% dos pacientes tratados, sendo que não houve padrão de associação entre sintomas depressivos e as queixas cognitivas subjetivas apresentadas durante o período do estudo (REICHENBERG; GORMAN; DIETERICH, 2005).

O MMPI, desenvolvido por Scalori anteriormente, foi utilizado pelo mesmo autor para avaliação de depressão induzida por INF convencional associado à ribavirina. Avaliando conveniência do MMPI na população e a eficácia de intervenção de tratamento antidepressivo em pacientes que desenvolviam síndrome depressiva, Scalori observou 17% de ocorrência do desfecho “transtorno psiquiátrico” (SCALORI et al., 2005).

Dan e colaboradores (2006, p.7) estudaram as associações entre a variável da qualidade de vida, sintomas depressivos - através da CES-D - e anemia nos portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina. Dan observou aumento significativo nos escores de sintomas depressivos durante o tratamento e a depressão foi considerada um fator preditor para o desenvolvimento de transtorno na qualidade de vida relacionado à saúde.

Estudo desenvolvido no Brasil, em 2007, por Quarantini e colaboradores, avaliou, através de entrevista estruturada baseada no critério DSM-IV, 30 indivíduos submetidos à terapia combinada de INF peguilado e ribavirina em pacientes não respondedores a tratamento anti-viral anterior. Observaram incidência de casos novos de transtorno depressivo maior em 10% dos pacientes envolvidos na pesquisa – sendo que 16,6% desenvolveram efeitos colaterais ditos psiquiátricos. Os autores imprimiram sugestão de que possivelmente o re-tratamento não pareceu representar risco para incidência mais pronunciada de sintomas depressivos quando

comparada a incidência em pacientes virgens de tratamento anti-viral (QUARANTINI et al., 2007).

Majer e colaboradores, em 2008, estudaram 32 pacientes para avaliação de associação entre sintomas de retardo motor e sintomas depressivos - através da MADRS - e de fadiga. Houve seleção de grupo controle não submetido à terapia anti-viral. Nos pacientes submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina houve aparecimento de significativo índice de retardamento motor. A velocidade de resposta motora decrescida foi correlacionada ao aumento na sintomatologia depressiva e fadiga -  $R = 0.47$ ,  $p < 0,05$  e  $R = 0.48$ ,  $p < 0,05$ , respectivamente. A média do MADRS elevou-se de forma significativa durante o tratamento ( $p < 0.05$ ) quando comparado com o grupo controle (MAJER et al., 2008).

Martin-Santos e colaboradores estudaram a incidência e os fatores de risco associados a depressão e ansiedade durante o tratamento com INF peguilado e ribavirina. Uma coorte prospectiva de 176 pacientes foi avaliada utilizando-se o HADS, o critério DSM-IV e um questionário de avaliação de qualidade de vida. A incidência de depressão foi de 36% dos pacientes. Apenas 1 paciente descontinuou o tratamento por motivo de transtorno depressivo maior (MARTÍN-SANTOS et al., 2008).

Recente estudo avaliou 201 não respondedores a tratamento anti-viral anterior. Distúrbios do humor foram estudados através do BDI e houve busca de correlação entre possíveis fatores preditores - inclusive níveis séricos de cortisol e serotonina - e desenvolvimento de depressão. Na semana 24 de tratamento 23% dos indivíduos desenvolveram depressão e na semana 48 42% dos indivíduos desenvolveram depressão. Não houve correlação entre os níveis séricos de cortisol e serotonina e a depressão induzida por INF (FONTANA et al., 2008).

Estudo de 2008 teve como objetivo principal avaliar a eficácia de tratamento antidepressivo em indivíduos que desenvolviam depressão induzida por INF segundo a avaliação do instrumento HADS. Numa amostra inicial de 100 pacientes observou-se  $HADS \geq 9$  - o que caracterizava para o autor a presença de depressão - em 28% dos indivíduos (KRAUS et al., 2008).

### 1.3.3 Depressão e interferon na hepatite C: observações

#### 1.3.3.1 INF peguilado *versus* INF convencional

As diferenças farmacodinâmicas e de distribuição corporal preveem que o INF peguilado e INF convencional teriam, em bases teóricas, discordâncias quanto a potencialidade de desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos. Os estudos de comparabilidade, no entanto, não comprovaram este pressuposto teórico.

Kraus e colaboradores encontraram ausência de diferença significativa quando avaliaram 98 pacientes, longitudinalmente, separados em 2 grupos: terapia com INF peguilado e ribavirina ou terapia com INF convencional e ribavirina. O primeiro grupo apresentou índices de depressão de 40% e o segundo grupo de 33%, todavia esta diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,49$ ) (LOFTIS et al., 2004).

Estudo randomizado de 2002 (FRIED et al., 2002) encontrou índices gerais de depressão de 31% e 29% nos indivíduos tratados respectivamente com INF peguilado alfa 2a e 2b (este em doses inferiores). O grupo tratado com INF convencional teve o resultado de 34% de taxa de depressão. A diferença não foi estatisticamente significativa. A única pesquisa a encontrar diferença estatisticamente significativa nos índices de depressão entre o INF convencional e o INF peguilado (22% e 30%, respectivamente, com  $p=0,01$ ) foi Neri e colaboradores (2006, p.7). Entretanto, este estudo tem restrições metodológicas claras quanto ao não cegamento para os participantes sobre a intervenção que estavam submetidos – provavelmente pacientes que receberam INF peguilado estavam mais propensos a desenvolver sintomatologia psicológica por este representar uma terapia experimental.

Há importância de registro sobre os estudos que apontam para indiferença estatística de índices de depressão induzida por subtipos distintos de INF peguilado: o alfa 2a e o alfa 2b (MCHUTCHISON; SULKOWSKI, 2008).

### 1.3.3.2 Ribavirina e depressão

As conclusões acerca da contribuição e da força da associação do uso de ribavirina na manifestação de sintomas depressivos em portadores de hepatite C é de determinação dificultosa e afirmação incerta.

A principal evidência que auxilia no entendimento desta associação é baseada em Raison e colaboradores (RAISON et al., 2005). Estudando o papel da ribavirina no desenvolvimento de sintomas depressivos, a pesquisa revelou em seus resultados que o índice de depressão avaliado pela escala SDS dobrava quando a ribavirina era utilizada em doses maiores (equivalência com peso corporal versus dose fixa) - com odds ratio de 2,4 (intervalo de confiança [IC] 95%: 1,1-5,4;  $p < 0,01$ ); o que sugeriu uma contribuição da ribavirina na existência de depressão durante o tratamento combinado com o INF.

Outros estudos de menor impacto sobre este tema, como o de Kraus e colaboradores, observaram que os índices de depressão nas coortes prospectivas do estudo, também se elevavam à adição de ribavirina ao tratamento. A ribavirina parece ocupar um papel inferior na gênese da depressão induzida pelo tratamento. Inferências de maior relevância sobre o papel da ribavirina secundariamente no surgimento de sintomas depressivos em portadores da infecção pelo HCV, estão prejudicadas: tanto devido à inabilidade de justificativa de possíveis mecanismos fisiopatológicos de efeitos colaterais da droga envolvidos quanto à carência na literatura de estudos específicos e de nível de evidência mais contundente sobre o tema.

### 1.3.3.3 Fatores de risco

Fatores de risco para o desenvolvimento de depressão induzida por INF são sugeridos na literatura científica.

O gênero - que não é exatamente um fator de risco por definição, mas uma característica de risco - não se mostrou capaz de representar alteração no risco de desenvolvimento de sintomas depressivos durante o tratamento com INF (BONACCORSO et al., 2002; LOFTIS et al., 2004; MIYAOKA et al., 1999; QUARANTINI et al., 2007; SCHÄFER et al., 2003). A prevalência de depressão na

população geral predomina no sexo feminino – 2 a 3 vezes maior em mulheres que em homens (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001), entretanto na depressão induzida por INF esta tendência não se confirmou.

O uso de drogas ilícitas pode ser considerado um fator que poderia elevar o risco de desenvolvimento de sintomas depressivos durante a terapia com INF. Estudo de Schafer e colaboradores (2003, p.8) avaliou indivíduos com história pregressa de dependência de drogas ilícitas, não encontrando diferença significativa no desfecho de sintomas depressivos incidentes quando comparou com grupo controle. O uso de intervenção multi-disciplinar e farmacologia anti-depressiva pode influenciar no desfecho favorável – de menor incidência de sintomas depressivos. Em pacientes “de difícil manejo terapêutico” também não foi observada diferença significativa nos escores de sintomas depressivos durante o tratamento (SCHAEFER et al., 2007) - à comparação de indivíduos com história pregressa de uso álcool ou drogas.

Autores concordam quanto à afirmação de que uma história pregressa de abuso de álcool ou droga - mediante abstinência absoluta durante a intervenção anti-viral - não parece aumentar o risco de depressão induzida por INF (FONTANA et al., 2002; HAUSER et al., 2002; KRAUS et al., 2003).

Histórico de depressão pretérito parece marcar um fator de risco para a posterior depressão induzida pelo INF, mas não há consenso sobre o fato (HAUSER et al., 2002; MCHUTCHISON; SULKOWSKI, 2008; PARIANTE et al., 1999; RAISON et al., 2005). Raison e colaboradores (2005, p.7) sugerem que o risco incluído no histórico de depressão pregressa está provavelmente atrelado a escores de sintomas depressivos mais exuberantes imediatamente antes do início do tratamento. Pesquisa que estudou o uso de profilaxia com antidepressivos em indivíduos HCV positivos retratados, demonstrou forte associação entre o histórico de depressão induzida por INF em tratamento prévio e o posterior desenvolvimento desta mesma síndrome à submissão de nova intervenção com INF (KRAUS et al., 2005).

Uma justificativa para o uso do tratamento antidepressivo tem bases em conhecimentos moleculares e genéticos. Estudos reconheceram possíveis associações entre marcadores genéticos como características de risco para a depressão induzida por INF. Polimorfismo de gene relacionado a recepção de serotonina nas sinapses (C-1019G do gene HTR1A) pode sustentar entendimentos



fisiopatológicos de metabolismo intra-cerebral de serotonina e interação com o INF (KRAUS et al., 2005).

Por último, o fator de risco com maior força preditiva para o desenvolvimento de sintomas depressivos durante a intervenção anti-viral é o *status* de sintomas depressivos imediatamente antes do início do tratamento - avaliação pré-tratamento. Indivíduos com alterações do humor, mesmo menores, imediatamente avaliadas antes do início do tratamento estão sob um risco consideravelmente mais elevado para o surgimento de síndrome depressiva clinicamente significativa durante o curso do INF (FONTANA et al., 2002; HAUSER et al., 2002; MIYAOKA et al., 1999; RAISON et al., 2005; QUARANTINI et al., 2007; REICHENBERG; GORMAN; DIETERICH, 2005; SCALORI et al., 2005).

#### 1.3.3.4 Curso temporal dos sintomas depressivos

A sintomatologia depressiva induzida por INF parece guardar um curso temporal de aparecimento ou intensificação característico. A 12ª semana de tratamento é, na maioria dos estudos, o momento em que a sintomatologia se torna mais evidente, tanto clinicamente quanto na avaliação prospectiva através de instrumentos psicométricos variados. Shafer e colaboradores observaram um progressivo aumento de sintomas depressivos no 1º mês, alcançando o pico aos 3 meses e uma tendência a redução dos níveis aos 6 meses de tratamento. (KRAUS et al., 2005; RAISON et al., 2005; SCHAEFER et al., 2007).

Outros estudos desenharam um perfil temporal com pico de frequência de sintomas depressivos na semana 18 de tratamento que se mantinham altos até a semana 48, retornando a linha de base apenas 12 semanas após o término do tratamento (JAKICHE et al., 2007).

Os efeitos colaterais presentes durante o tratamento anti-viral tem distribuição em distintos momentos. Os sintomas *influenza-like* tendem a aparecer precocemente, nos primeiros dias do tratamento, sendo comum o curso da melhora ou desaparecimento do decorrer das semanas. A anemia costuma aparecer antes da semana 12 de tratamento. Os distúrbios tireoideanos são mais freqüentes após meses de tratamento, com tendência à piora conforme evolução e manutenção da terapêutica anti-viral.

### 1.3.3.5 Uso de antidepressivo durante o tratamento anti-viral

O uso de antidepressivo no tratamento da depressão induzida por INF apresenta evidências favoráveis em estudos recentes. Os inibidores de recaptção seletiva de serotonina são considerados os mais efetivos agentes terapêuticos na abordagem do agravo ao humor nesta população. As prerrogativas fisiopatológicas e a sustentação em reconhecido estudo prospectivo, controlado e randomizado recente baseiam o benefício da intervenção (KAPURON et al., 2003; MANNNS et al., 2001; Kraus et al., 2008)

A estratégia de identificação, mesmo antes do tratamento, dos pacientes sob risco de desenvolvimento de depressão durante o tratamento anti-viral pode melhorar o cuidado a esta população. O citalopram mostra-se até o momento a opção farmacológica mais indicada – apresenta bons índices de eficácia, rapidez no início do efeito desejado (1 a 2 semanas; em distinção às 4 semanas da depressão não induzida por INF), mínima hepato-toxicidade, e potencial reduzido de interações medicamentosas. Os estudos, no entanto, não apresentaram resultados que recomendem o uso indiscriminado de forma preventiva a totalidade os pacientes que iniciarão tratamento anti-viral (HAUSER et al., 2002; KRAUS et al., 2005; KRAUS et al., 2008). O tratamento antidepressivo deve ser mantido e não deve ser retirado até o fim do tratamento anti-viral. Pacientes com histórico de depressão induzida por INF em tratamento anti-viral prévio parecem se beneficiar da administração de antidepressivo profilático anterior ao início da intervenção com INF.

## 2 O ESTUDO

### 2.1 JUSTIFICATIVA

A hepatite C é um problema de saúde pública mundial. O potencial dramático de evolução para hepatopatia avançada, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, tornam o tratamento, sustentado na terapia com INF, intervenção fundamental para a modificação favorável na história natural da doença.

Pesquisas recentes avaliaram a prevalência de sintomas depressivos associados ao INF - o surgimento ou progressão em incremento de intensidade durante o tratamento - e a associação com variáveis específicas: aderência ao tratamento, índices de RVS (eficácia) e qualidade de vida do paciente tratado.

A aderência à terapia parece estar reduzida em pacientes que desenvolvem sintomas depressivos em comparação com aqueles não afetados durante a exposição ao INF (MARTÍN-SANTOS et al., 2008). Raison e colaboradores (2005, p.7) e Maddock e colaboradores (2005, p.1) observaram que os indivíduos que apresentavam sintomatologia depressiva em curva de agravamento durante o tratamento obtinham menor chance de atingir a resposta virológica durante a terapia.

Entretanto, corroborando os resultados de Schafer (2007, p.7), com a detecção precoce da síndrome depressiva e o correto manejo terapêutico – cuidado interdisciplinar e farmacologia antidepressiva apropriada - parece não haver prejuízos de aderência ao tratamento e comprometimento de resposta viral.

A síndrome depressiva associada ao INF pode trazer ao indivíduo, assim como a depressão primária, grande sofrimento psíquico e importantes prejuízos emocionais. Os desdobramentos na redução de qualidade de vida dos pacientes são, portanto, nesta circunstância, inevitáveis. Depressão foi considerada o maior motivo de perda de qualidade de vida em estudo que avaliou 271 pacientes submetidos ao tratamento anti-viral. Através de instrumento aferidor dos índices de qualidade de vida – o HRLQ (*The short-form 36 (SF-36) health survey and chronic liver disease questionnaire* [CLDQ]), os efeitos específicos da depressão mostraram-se fortemente associados com a redução de qualidade de vida (DAN et al., 2006).

As desordens neuropsiquiátricas associadas ao uso do IFN são as principais causas de atraso ou interrupção no tratamento da hepatite C. A depressão induzida pelo INF é considerada uma condição clínica que deve ser encarada com seriedade,

na medida em que pode ser grave e incapacitante, se não for reconhecida e tratada. A presença de humor deprimido marca um obstáculo reconhecido na aderência ao tratamento e repercute no maior ou menor sucesso da erradicação do vírus de forma sustentada.

O subdiagnóstico e subtratamento da depressão induzida por IFN em portadores da hepatite C trazem conseqüências decisivas no êxito da abordagem da doença. O conhecimento dos índices de freqüência de sintomas depressivos associados ao uso do INF e de possíveis preditores de risco deste desfecho, através de instrumentos psicométricos adaptados a nossa língua e cultura, é sustentação para o auxiliar no adequado gerenciamento dos doentes.

O gerenciamento do portador da hepatite C deve estar baseado na busca pelo melhor cuidado com máxima qualidade de vida possível para o paciente, num ambiente em que se tenha por objetivo alcançar os melhores resultados na implementação terapêutica específica com o IFN.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

- Avaliar a incidência de sintomas depressivos em pacientes com hepatite C submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a magnitude de sintomas depressivos em pacientes com hepatite C em distintos momentos ao longo do tratamento;

- Avaliar as possíveis associações de variáveis demográficas, biomédicas e sociais, com a incidência de sintomas depressivos durante o tratamento;

- Descrever a variação de sintomas depressivos durante o tratamento segundo o instrumento de avaliação psicométrica CES-D;

- Descrever a variação de sintomas depressivos durante o tratamento segundo o instrumento de avaliação psicométrica BDI;

- Correlacionar o comportamento da sub-escala psicomotora CES-D e a CES-D total na avaliação longitudinal da variabilidade dos sintomas depressivos durante o tratamento;

- Correlacionar o comportamento da sub-escala somática BDI e a BDI total na avaliação longitudinal da variabilidade dos sintomas depressivos durante o tratamento;

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo epidemiológico observacional analítico prospectivo concorrente primário.

### 4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

No período de abril de 2007 à fevereiro de 2009, estudou-se de forma consecutiva, uma amostra de conveniência de portadores de hepatite C acompanhados no Ambulatório de Doenças do Fígado do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

Os participantes portadores de hepatite C foram submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina. Os pacientes participantes do estudo tinham acompanhamento prévio e mantiveram o adequado seguimento ambulatorial dos médicos responsáveis.

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle aprovou o protocolo de pesquisa e todos os pacientes ou responsáveis tomaram ciência do conteúdo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo seguiu os termos da resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde. O pesquisador responsável pelo estudo não foi subvencionado. Não há nenhum interesse, particular ou financeiro, por parte do autor ou de seu orientador na indicação de qualquer tratamento ou conduta médica que não seja consenso já estabelecido e recomendado pela literatura científica mundial e que esteja de acordo com a rotina do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

### 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram definidos os seguintes critérios para inclusão no estudo:

- Detecção de infecção pelo HCV, caracterizada pela presença de HCV RNA detectável no sangue, por método sensível baseado em reação de cadeia-polimerase (*Amplicor®*, Roche Diagnostics, Branchburg, NJ, USA), por mais de 6 meses;
- Idade igual ou superior a 18 anos de idade;
- Doença hepática compensada (bilirrubina sérica total < 1,5 g/dl; INR < 1,5; albumina sérica >3,4 g/dl; contagem de plaquetas > 75.000 cels/mm<sup>3</sup>; e ausência de evidência de ascite ou encefalopatia hepática);
- Índices hematológicos e bioquímicos autorizadores (hemoglobina > 13g/dl para homens e > 12 g/dl para mulheres; contagem de neutrófilos > 1500 cels/mm<sup>3</sup>; creatinina < 1,5 mg/dl).

### 4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram definidos os seguintes critérios para exclusão do estudo:

- Presença de co-infecção com HIV (comprovação laboratorial por método sensível);
- Presença de co-infecção com hepatite B (comprovação laboratorial por método sensível);
- Presença de carcinoma hepatocelular (comprovação por método ultrassonográfico e nível sérico de alfafetoproteína);
- Uso nos últimos 6 meses de drogas ilícitas endovenosas;
- Uso nos últimos 6 meses de álcool;
- Uso nos últimos 6 meses de medicamentos psicotrópicos estritos (incluem as classes: antidepressivos, benzodiazepínicos, hipnóticos, anti-convulsivantes, estabilizadores do humor, opióides, antiparkinsonianos, antipsicóticos, anticolinesterásicos);

- Pacientes com diagnóstico médico recente (nos últimos 6 meses) de depressão;
- Pacientes com diagnóstico médico remoto de depressão que permaneça atualmente ainda sob cuidados médicos por este motivo.

#### 4.5 A INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA

Todos os pacientes foram submetidos à terapia combinada de INF peguilado alfa 2b (1,5mcg/kg – 1 vez por semana por via subcutânea) e ribavirina (750 a 1250mg por dia – de acordo com o peso corporal - por via oral).

Os pacientes com genótipo tipo 2 e 3 tiveram o planejamento terapêutico de duração de 6 meses. Os pacientes com genótipo tipo 1 tiveram o planejamento terapêutico de duração de 12 meses. Uma parcela dos pacientes não completou o período originalmente planejado de tratamento, em virtude de: a) interrupção por ordens médicas devido a efeitos colaterais; b) interrupção por ordens médicas devido à ausência de RVP – falha terapêutica; c) ou abandono por parte dos pacientes devido a efeitos colaterais ou a desconhecimento do plano terapêutico.

#### 4.6 PROCEDIMENTOS

A avaliação da frequência e da magnitude dos sintomas depressivos foi realizada através da aplicação de instrumentos psicométricos, pré-determinados, em entrevistas. Foram realizadas ao menos 1 entrevista antes do tratamento e 1 entrevista na semana 12 após início da terapia com INF peguilado e ribavirina.

##### 4.6.1 Os momentos das entrevistas

O planejamento dos momentos de realização das entrevistas será exposto a seguir. Os pacientes infectados pelo genótipo 2 e 3 tinham definidas a realização de entrevista no momento anterior ao tratamento, na 12<sup>a</sup> semana após o início do tratamento e na 24<sup>a</sup> semana após o início do tratamento. Aqueles infectados pelo



genótipo 1 tinham definidas a realização de entrevista no momento anterior ao tratamento, na 12ª semana do início do tratamento, na 24ª semana do início do tratamento e na 48ª semana do início do tratamento. As entrevistas realizadas no momento anterior do tratamento têm sua definição temporal: imediatamente antes do início do tratamento – até 7 dias antes do início do tratamento.

A escolha pré-definida destes momentos de avaliação estão sustentadas nas evidências científicas disponíveis do curso temporal da sintomatologia depressiva – em que observa-se tendência a pico de magnitude de incidência de sintomas depressivos na 12ª semana (KRAUS et al., 2005; SCHAEFER et al., 2007). As semanas de eleição seguintes foram escolhidas para efeito de amparo à possíveis discussões com estudos anteriores que privilegiaram estas semanas em suas metodologias.

#### **4.6.2 Os instrumentos psicométricos**

A avaliação de depressão induzida por INF em nosso estudo contemplou o critério sintomático. O critério categórico - que avalia presença ou ausência de diagnóstico - não foi objetivo de nosso estudo. A utilização de instrumentos psicométricos - escalas - de mensuração de sintomas depressivos permite estimar, quantificando, a magnitude - de gravidade - de sintomas depressivos em avaliações prospectivas.

Optou-se pela eleição de 2 instrumentos de avaliação de sintomas depressivos: a CES-D e o BDI. São escalas de auto-avaliação. Os motivos da eleição destes 2 instrumentos encontra justificativa nos parágrafos a seguir.

A CES-D é escala que foi utilizada em recentes estudos de qualidade metodológica que avaliaram a depressão induzida pelo INF peguilado (DAN et al., 2006; REICHENBERG; GORMAN; DIETERICH, 2005), que é a composição de droga utilizada na intervenção em nosso estudo. A CES-D é a única escala, em sua versão original de língua inglesa, estudada especificamente para a população portadora de hepatite C - apresentando-se como instrumento válido e confiável nestas circunstâncias, no entanto, sem estudos mais precisos de sensibilidade e especificidade ou pontos de corte (CLARK et al., 2002).

O BDI é a escala de auto-avaliação mais utilizada tanto em pesquisa como em clínica (DUNN; SHAM; HAND, 1993). É instrumento de avaliação muito prevalente em estudos de depressão e INF na hepatite C, tendo fundamentação psicométrica estudada em populações diversas, em diferentes culturas; mostrando-se válido e confiável em várias circunstâncias, desde sua criação em 1961.

A CES-D (RADLOFF, 1977) e o BDI (BECK et al., 1961) sofreram adaptação cultural e têm suas versões brasileiras estudadas quanto à suas propriedades psicométricas, sendo adaptadas previamente em nosso meio. No Brasil, a CES-D teve sua adaptação cultural e estudo de propriedades psicométricas realizada por Silveira e Jorge (SILVEIRA; JORGE, 1998); mostrando-se adequada no referente a fundamentos psicométricos para utilização em nosso estudo. O BDI, no Brasil, teve sua adaptação cultural e estudo de propriedades psicométricas realizada por Gorestein e Andrade (1998, 1996); mostrando-se adequada no referente a fundamentos psicométricos para utilização em nosso estudo.

Como instrumentos psicométricos, antes de categorizar diagnóstico de depressão, as escalas objetivaram quantificar os sintomas depressivos ao longo do tratamento. Todavia, são propostos pontos de corte que foram utilizados na análise dos resultados. Na CES-D, Silveira e Jorge (1998, p.10) apontam para o melhor desempenho da escala quando se utiliza o ponto de corte 15 para identificação de “casos” de depressão. No BDI, há recomendação de pontos de corte para indivíduos com transtorno afetivo que permitiriam a classificação de sintomas depressivos conforme a gravidade: menor que 10 seriam indivíduos sem depressão; de 10 a 18 seriam indivíduos com depressão de leve a moderada; de 19 a 29 seriam indivíduos com depressão de moderada a grave; de 30 a 63 seriam indivíduos com depressão grave (GORESTEIN; ANDRADE, 1998, 1996).

As versões brasileiras do CES-D e do BDI, acima expostas, propuseram a organização dos itens em fatores ou categorias - dimensões psicopatológicas - (DUNN; SHAM; HAND, 1993; GORESTEIN; ANDRADE, 1998). Sub-escalas psicomotoras, ou somáticas ou vegetativas foram selecionadas tomando-se a organização proposta por estes autores brasileiros.

Na CES-D, de acordo com Silveira e Jorge (1998, p.10), a atividade somática - sub-escala psicomotora - foi composta dos seguintes itens: item 1 - Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam; item 2 - Tive pouco apetite; item 5 - Senti dificuldade em me concentrar no que fazia; item 7 - Senti que

tive de fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais; item 11 - Meu sono não foi repousante; item 13 - Falei menos que o habitual; item 20 - Não consegui levar adiante minhas coisas.

No BDI, de acordo com Gorestein e Andrade (1998, p.5), a dimensão somática foi composta dos seguintes itens: item 16 - relativo ao sono; item 17 - relativo ao cansaço; item 18 - relativo ao apetite; item 20 - relativo à percepção de saúde e doença.

A administração dos instrumentos respeitou critério padronizado, homogêneo e que se repetiu para todos os 50 participantes.

Os questionários foram administrados, devido a elevada prevalência de analfabetismo absoluto e analfabetismo funcional na população brasileira (RIBEIRO, 1997) usando em concorrência o auxílio da leitura em voz alta, por parte do examinador, das instruções e de todos os itens dos questionários.

Na CES-D, primeiramente, apresentamos oralmente as instruções: "Segue abaixo uma lista de tipos de sentimentos e comportamentos. Solicitamos que você assinale a frequência com que tenha se sentido dessa maneira durante a semana passada." Posteriormente, o examinador, a fim de se certificar da capacidade de que o examinando estivesse compreendendo as questões do instrumento, procedia à leitura, em voz alta, do item, com a afirmação e todas as opções de respostas. Em cada item foi repetido o mesmo processo de leitura oral por parte do examinando, respeitando o tempo para reflexão. Caso o examinando demonstrasse dúvida de compreensão no item, o procedimento de leitura oral, por parte do examinando, era repetido de forma completa com apresentação oral da afirmação e de todas as opções de respostas. Se o examinando respondesse ao item antes do término da apresentação oral da afirmação ou das respostas, solicitava-se que aguardasse e procedia-se a leitura oral da afirmação e de todas as opções de resposta.

As respostas a cada uma das questões são dadas segundo a frequência com que cada sintoma esteve presente na semana precedente à aplicação do instrumento: "raramente ou nunca" corresponde à pontuação zero; "durante pouco ou algum tempo" corresponde à pontuação 1; "ocasionalmente ou durante um tempo moderado" corresponde à pontuação 2; e "durante a maior parte do tempo ou todo o tempo" corresponde à pontuação 3. A pontuação pode, portanto, variar entre zero e sessenta (pontuação de zero a três em cada um dos vinte itens).

No BDI, primeiramente, apresentamos oralmente as instruções: “Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de lermos cuidadosamente cada grupo, você fará um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tomaremos o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes que faça a sua escolha. O examinador, então, a fim de se certificar da capacidade de que o examinando compreenderia as afirmações do instrumento, procedia à leitura, em voz alta, do item, apresentando todas as afirmativas. Em cada item foi repetido o mesmo processo de leitura oral por parte do examinando, respeitando o tempo para reflexão. Caso o examinando demonstrasse dúvida de compreensão no item, o procedimento de leitura oral, por parte do examinando, era repetido de forma completa com apresentação oral de todas as afirmações. Se o examinando respondesse ao item antes do término da apresentação oral das afirmações, solicitava-se que aguardasse e procedia-se à leitura oral de todas as afirmações.

A escala original consiste de 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. A pontuação pode, portanto, variar de 0 a 63 (pontuação de 0 a 3 em cada 1 dos 21 itens).

#### **4.6.3 Variáveis demográficas, biomédicas e sociais**

A avaliação de variáveis demográficas e biomédicas se deu através de entrevista inicial. Na entrevista foram coletados os dados de identificação, dados demográficos e dados de exames complementares - documentação comprobatória - previamente realizados por motivo de cuidado à saúde no acompanhamento regular anterior no ambulatório de doenças do fígado.

A investigação epidemiológica de fatores de risco para infecção pelo HCV incluiu as seguintes possibilidades de resposta: transfusão de sangue, uso de drogas ilícitas endovenosas, inalação nasal de cocaína, terapia de diálise, exposição ocupacional à sangue ou hemoderivados, receptação de órgão transplantado de doador HCV positivo, *piercing* e tatuagem. Na ausência de preenchimento de

qualquer das possibilidades de resposta, a exposição a fator de risco foi considerada indeterminada (ou desconhecida).

A história patológica pregressa de diagnóstico médico de depressão ou tratamento médico prévio para depressão foi investigada através da seguinte questão: “o sr(a) alguma vez durante a vida teve diagnóstico de depressão feito por um médico? O sr(a) alguma vez durante a vida fez algum tratamento com remédio anti-depressivo receitado por médico?”. A resposta positiva para qualquer uma das duas perguntas nos fez considerar história patológica pregressa de depressão.

A história social foi investigada no referente a: uso prévio de drogas ilícitas e abuso de álcool prévio.

A investigação de uso prévio de drogas ilícitas foi realizada através do seguinte questionamento: “o sr(a), alguma vez durante a vida, usou algum tipo de droga ilícita (não permitida por lei)?”.

A investigação de abuso de álcool prévio foi realizada através do instrumento CAGE. Este instrumento de *screening* de abuso de álcool foi validado no Brasil para língua portuguesa por Mansur e Monteiro (1983, p.3). É considerado positivo para “abuso de álcool” um escore  $\geq 2$  no total de 4 perguntas. O CAGE não discrimina, com seu método, abuso de álcool atual ou antigo. Em nosso estudo, O CAGE foi utilizado como instrumento de investigação de abuso de álcool prévio – uma vez da existência do critério de exclusão da pesquisa de uso de álcool nos últimos 6 meses. O instrumento CAGE utilizado em nosso estudo encontra-se no anexo C.

#### **4.6.4 Incidência de depressão induzida por INF segundo a avaliação conjunta de CES-D e BDI**

Para considerarmos a incidência de depressão induzida por INF em um indivíduo adotamos o seguinte critério:

- Analisamos em particularidade cada um dos 50 pacientes incluídos no estudo. Observamos os escores das médias de sintomas depressivos nos distintos momentos do tratamento (pré-tratamento e nos momentos durante o tratamento) pela CES-D e pelo BDI;

- Para considerar-se o desenvolvimento de **incidência de depressão induzida por INF** presente, o indivíduo obrigatoriamente deveria apresentar

evidência de efeito negativo (ou deletério) nas médias de sintomas depressivos na avaliação tanto pela CES-D quanto pelo BDI. Foram adotados critérios, para determinarmos a presença de evidência de efeito negativo, específicos para CES-D e específicos para o BDI.

- Evidência de efeito negativo pela CES-D consistiu em: aumento no valor da média de sintomas depressivos acima do ponto de corte ( $CES-D \geq 15$ ) em qualquer momento avaliatório durante o tratamento – condicionado à presença de média  $< 15$  no pré-tratamento; ou aumento no valor da média de sintomas depressivos  $\geq 1$  desvio padrão em relação a média do momento em que foi avaliado - naqueles indivíduos com média no pré-tratamento  $\geq 15$ .

- Evidência de efeito negativo pelo BDI constituiu em: aumento no valor da média de sintomas depressivos acima do ponto de corte ( $BDI \geq 10$ ) em qualquer momento avaliatório durante o tratamento – condicionado à presença de média  $< 10$  no pré-tratamento; ou aumento no valor da média de sintomas depressivos que implicasse na mudança para nível superior de classificação de sintomas depressivos de gravidade (conforme apresentado no item 1.2.4.2).

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram utilizados tabelas e gráficos apropriados para a apresentação dos resultados. Utilizamos intervalo de confiança de 95% no cálculo de proporção de distribuição genotípica, de prevalência de sintomas depressivos por momentos de avaliação e de incidência de depressão induzida por INF. Teste Exato de Fisher na comparação de variáveis categóricas; Teste de Friedman na comparação entre as médias de sintomas depressivos nos distintos momentos de avaliação; Teste de Wilcoxon com correção de Bonferroni na comparação entre dois momentos; Coeficiente de Correlação de Spearman na correlação entre BDI, CES-D e sub-escalas; Teste  $\chi^2$  de McNemar na comparação de proporções entre momentos distintos da avaliação e na verificação de concordância entre BDI e CES-D das evidências negativas nos sintomas depressivos durante o tratamento anti-viral. Foi utilizado o pacote estatístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) - versão 13.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E BIOMÉDICAS

A amostra de conveniência final incluiu 50 portadores de hepatite C acompanhados no Ambulatório de Doenças do Fígado do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

A amostra inicial totalizava 57 pacientes. Destes: 3 pacientes foram excluídos pois usavam pelo menos 1 medicamento psicotrópico imediatamente antes do tratamento sendo que 1 destes tinha diagnóstico médico de depressão; 1 paciente foi excluído por interrupção precoce do tratamento por decisão pessoal antes de completar 3 semanas; 2 pacientes foram excluídos por perda de seguimento em momento posterior de avaliação; 1 paciente foi excluído por indisponibilidade de medicamento logo nas primeiras semanas de tratamento.

Este item apresentará os resultados da observação das características da amostra que foi estudada.

As variáveis de idade e sexo da amostra de pacientes incluídos em nosso estudo são apresentadas na tabela 1 e no gráfico 2.

**Tabela 1: Pacientes portadores de hepatite C segundo idade e sexo**

Idade	Total	Sexo	
		Masculino	Feminino
	n (%)	n (%)	n (%)
25 a 49 anos	23 46,0	14 28,0	9 18,0
50 a 66 anos	27 54,0	11 22,0	16 32,0
Total	50 100,0	25 50,0	25 50,0
Média (DP)	50,0 (9,0)	47,6 (9,6)	52,4 (7,7)

A média de idade dos pacientes incluídos em nosso estudo foi de 50 anos - com desvio padrão de 9 anos. A distribuição da amostra por sexo se deu, por acaso, de forma equânime, com exatos 50% dos pacientes sendo do sexo masculino e 50% dos pacientes do sexo feminino.

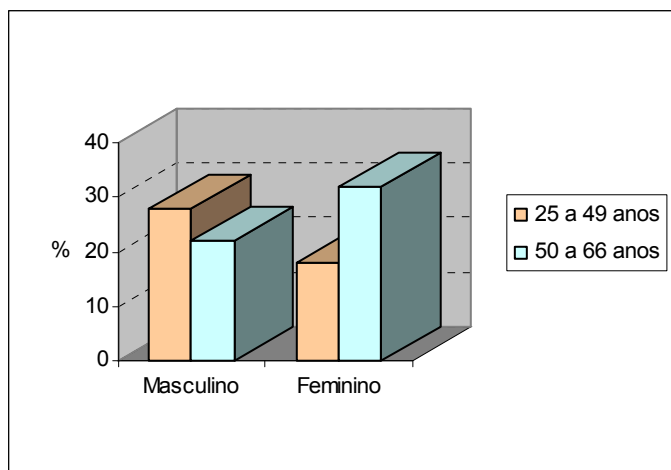


Gráfico 2: Portadores de hepatite C segundo idade e sexo

A caracterização de nossa amostra conforme a distribuição genotípica mostrou prevalência pronunciada de infecção pelo HCV genótipo 1. A tabela 2 mostra a discriminação desta variável por intervalo de confiança de 95% (IC95%).

**Tabela 2: Pacientes portadores de hepatite C segundo o genótipo**

Genótipo	n	%	IC95%
<b>Tipo 1</b>	41	82,0	69,5% - 90,9%
<b>Tipo 2</b>	2	4,0	0,7% - 12,6%
<b>Tipo 3</b>	7	14,0	6,3% - 25,7%
Total	50	100,0	

Nota: IC95% = Intervalo de Confiança de 95%

Nota-se pelo gráfico 3 que a soma das prevalências de genótipo 2 e 3 da amostra não representa nem um quarto dos pacientes envolvidos na análise.

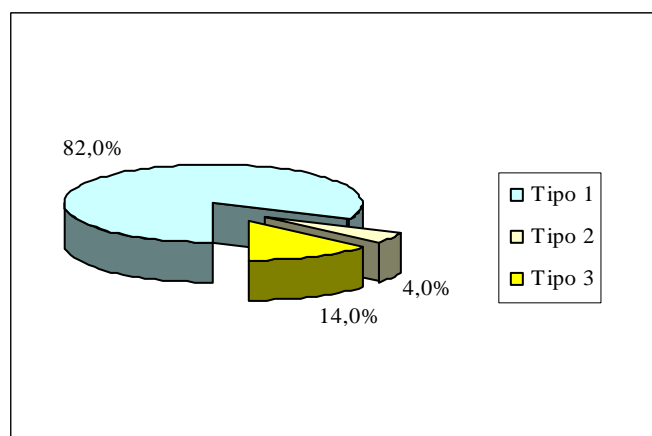


Gráfico 3: Portadores de hepatite C segundo o genótipo



Exploramos os resultados na tabela 3 descrevendo a distribuição de variáveis - ou características - demográficas e biomédicas de acordo com o genótipo. À avaliação da tabela 3, notamos que não há relação estatisticamente significativa entre as variáveis dispostas e os genótipos; exceto na variável retratamento, onde há significância estatística. Os pacientes de genótipo 1 foram tipicamente virgens de tratamentos anti-virais anteriores, enquanto que 77,8% dos pacientes de genótipo 2 e 3 haviam tentado tratamento anterior com INF convencional. Entretanto, a amostra de pacientes de genótipo 2 e 3 é discreta – apenas 9 indivíduos -, e foram, para o fim de tratamento com INF peguilado, propositalmente selecionados entre a população geral de genótipo 2 e 3 do ambulatório de doenças do fígado.

**Tabela 3: Pacientes portadores de hepatite C por genótipo e segundo características demográficas e biomédicas**

Características	Total n (%)	Genótipo		p-valor*
		1 n (%)	2/3 n (%)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	25 (50,0)	18 (43,9)	7 (77,8)	0,138
Feminino	25 (50,0)	23 (56,1)	2 (22,2)	
<b>Idade</b>				
25 a 49 anos	23 (46,0)	21 (51,2)	2 (22,2)	0,152
50 a 66 anos	27 (54,0)	20 (48,8)	7 (77,8)	
<b>Cor</b>				
Branca	29 (58,0)	21 (51,2)	8 (88,9)	0,061
Parda/Negra	21 (42,0)	20 (48,8)	1 (11,1)	
<b>Origem da hepatite C</b>				
Desconhecida	19 (38,0)	16 (39,0)	3 (33,3)	1,000
Conhecida**	31 (62,0)	25 (61,0)	6 (66,7)	
<b>Metavir***</b>				
< 2	9 (18,0)	7 (17,1)	2 (22,2)	0,670
>= 2	37 (74,0)	31 (75,6)	6 (66,7)	
<b>Retratamento</b>				
Não	41 (82,0)	39 (95,1)	2 (22,2)	< 0,001
Sim	9 (18,0)	2 (4,9)	7 (77,8)	
Total	50 (100,0)	41 (100,0)	9 (100,0)	

\* Teste Exato de Fisher

\*\* origem conhecida incluiu: histórico de transfusão de sangue, uso de droga endovenosa, tatuagem e inalação nasal de cocaína

\*\*\* escore histopatológico de grau de fibrose hepática

4 pacientes sem informação para Metavir

A maioria dos pacientes apresentaram escore Metavir maior ou igual a 2 (74%). Este índice histopatológico é critério não obrigatório para início de tratamento anti-viral, porém auxilia na decisão da melhor indicação da terapia (STRADER et al., 2004).

O gráfico 4, abaixo apresentado, esclarece, epidemiologicamente, a prevalência de fatores de risco para infecção pelo HCV apresentados pelos pacientes em nossa amostra. Nota-se que 38% tinham histórico de exposição de risco desconhecida. Dos pacientes que tinham fatores de risco, a preponderância se deu para o histórico passado de transfusão de sangue. Do total de nossa amostra, 52% dos pacientes tinham histórico prévio de transfusão de sangue.

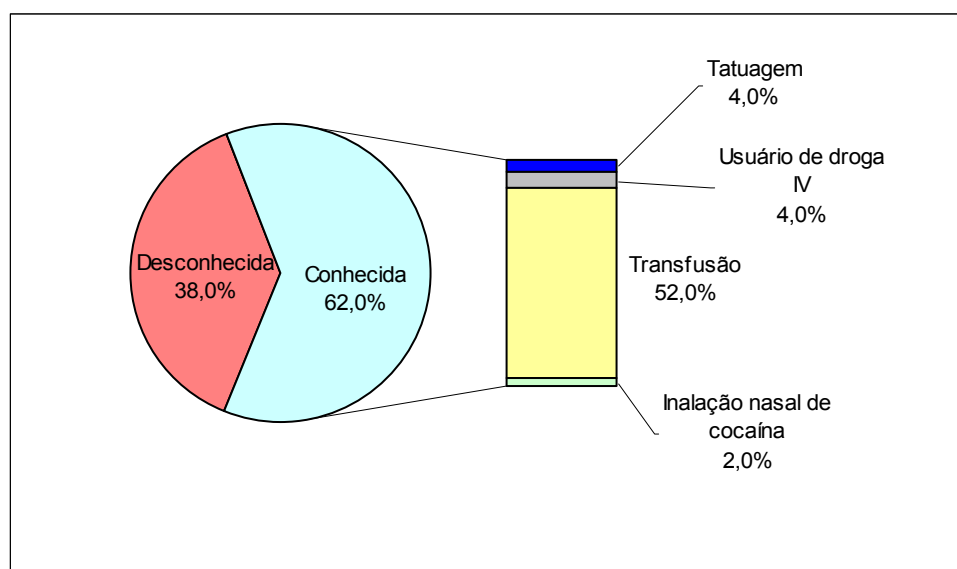


Gráfico 4: Pacientes portadores de hepatite C segundo exposição à fatores de risco

Observamos na tabela 4 e no gráfico 5 a prevalência de históricos sociais: o uso de droga ilícita e o abuso de álcool. Nota-se uma prevalência considerável de histórico de depressão pregressa.

**Tabela 4: Pacientes portadores de hepatite C segundo variáveis de história social e depressão pregressa**

Condições	n	%
Abuso de álcool (CAGE)	5	10,0
HS de drogas ilícitas	5	10,0
HPP de depressão	9	18,0

CAGE  $\geq 2$  - abuso de álcool

HS = história social

HPP = história patológica pregressa

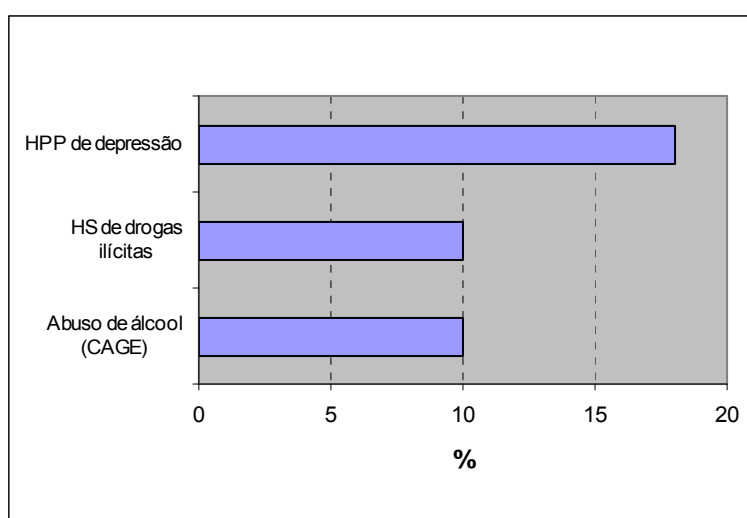


Gráfico 5: Portadores de hepatite C segundo variáveis de história social e depressão pregressa

## 5.2 ESTATÍSTICAS DESCRITIVAS DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS PELAS ESCALAS CES-D E BDI

A caracterização através da estatística descritiva do comportamento dos sintomas depressivos avaliados pelas escalas CES-D e BDI durante os distintos momentos do tratamento (tabela 5 e 6) são ilustrados nos gráficos 6 e 7.

A média de sintomas depressivos, pela escala CES-D, durante o tratamento, conforme pode ser observado na curva representativa do gráfico 6, teve crescimento na semana 12. A semana 24 assistiu o pico da média de sintomas depressivos e, após, houve descenso da curva. Na semana 48, a média ainda era superior à média do pré-tratamento.

Tabela 5: Estatística descritiva da escala CES-D segundo os distintos momentos do tratamento

Escala CES-D	Momento	Estatísticas descritivas					
		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
CES-D Total	Pré	50	10,9	7,8	0,0	8,5	28,0
	12ª semana	50	17,6	12,3	0,0	15,0	47,0
	24ª semana	47	18,6	13,0	1,0	17,0	47,0
	48ª semana	24	15,1	12,6	0,0	14,0	40,0

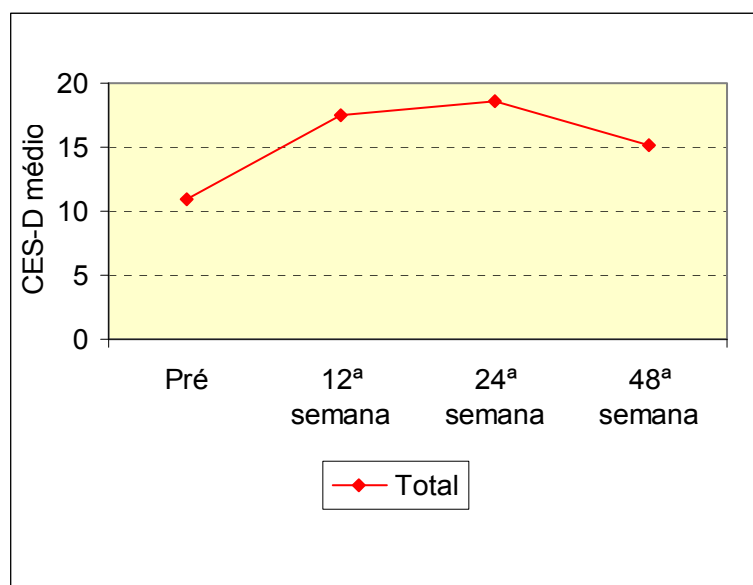


Gráfico 6: Comportamento das médias do CES-D durante os distintos momentos do tratamento

As estatísticas descritivas pelo BDI mostram comportamento da média, vista na tabela 6 e ilustrada no gráfico 7, de sintomas depressivos, ao longo do tratamento, semelhante à avaliação registrada pela CES-D.

Tabela 6: Estatística descritiva da escala BDI segundo distintos os momentos do tratamento

Escala BDI	Momento	Estatísticas descritivas					
		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
BDI Total	Pré	50	6,5	5,3	0,0	5,0	24,0
	12ª semana	50	14,8	10,3	3,0	11,0	46,0
	24ª semana	47	16,1	10,2	2,0	15,0	41,0
	48ª semana	23	13,0	9,3	1,0	12,0	30,0

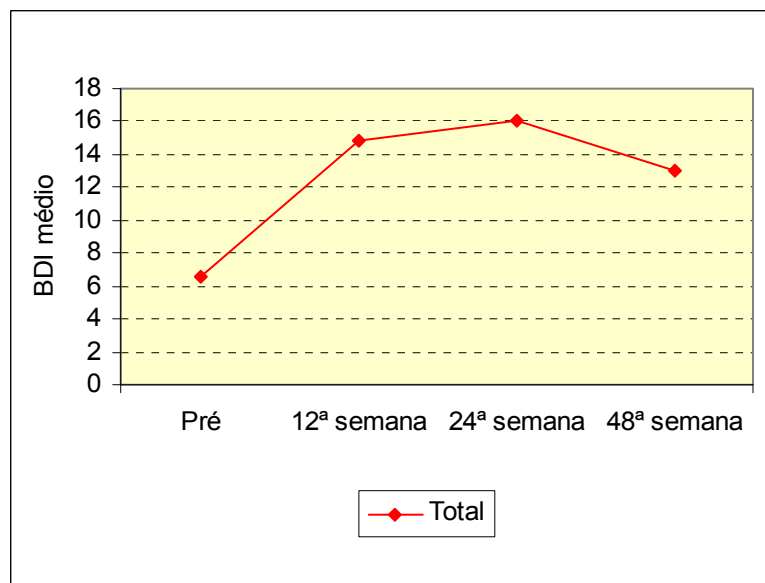


Gráfico 7: Comportamento das médias do BDI durante os distintos momentos do tratamento

Importante notar nas tabelas 5 e 6 que o n (número total de pacientes avaliados) foi se reduzindo no decorrer do tratamento. O número inicial de participantes no pré-tratamento era de 50. Apenas 1 paciente abandonou o tratamento. O abandono teve motivação na apresentação de sintomas depressivos associados à sintomas psicóticos, que não apresentaram remissão mesmo após cuidado psiquiátrico especializado com uso de medicamento antidepressivo e anti-psicótico. Após a 12ª semana, 2 pacientes interromperam o tratamento por ausência de resposta virológica precoce - e foram considerados como falha terapêutica. Após a 24ª semana 11 pacientes interromperam o tratamento por ausência de resposta virológica adequada - falha terapêutica. Outros 9 pacientes, genótipos 2 e 3, trataram somente até a 24ª semana pela recomendação terapêutica consensual pré-determinada. Os 4 pacientes restantes ainda estavam em vigência corrente da terapia ao término da coleta de dados de nosso estudo.

As tabelas 7 e 8 apresentam a descrição estatística da observação dos sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento.

Estão representados na observação, primeiramente, os resultados da avaliação prospectiva dos pacientes HCV positivo exclusivamente de genótipo 1. Posteriormente apresentamos os resultados da avaliação prospectiva dos pacientes HCV positivo exclusivamente genótipos 2 e 3.

Observa-se nas tabelas 7 e 8, a variação da média ao longo dos distintos momentos. Quando se avalia os 22 pacientes que completaram as avaliações dos 4 momentos, há variação estatisticamente significativa de escores médios (CES-D com p-valor = 0,010 e BDI com p-valor < 0,001). Pela avaliação das escalas CES-D e BDI, a média dos sintomas de depressão parece, com o tratamento, aumentar de intensidade.

**Tabela 7: Estatísticas descritivas pela CES-D de sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 1**

Estatísticas Descritivas	Momento do estudo				Diferenças em relação ao pré		
	Pré	12ª sem	24ª sem	48ª sem	12ª sem	24ª sem	48ª sem
n	41	41	38	22	41	38	22
Média	11,3	17,2	18,3	15,5	5,9	7,0	3,0
Desvio-padrão	7,8	12,1	12,9	13,1	12,0	13,0	13,5
Mínimo	0,0	0,0	1,0	0,0	-16,0	-15,0	-27,0
Mediana	10,0	14,0	15,5	14,5	5,0	5,0	2,0
Máximo	28,0	47,0	47,0	40,0	37,0	35,0	26,0
P-valor do teste de Wilcoxon*					0,005	0,004	0,172

Nota: p-valor do teste de Friedman = 0,010 (n=22)

\*Pela correção de Bonferroni, só considerar como estatisticamente significativo quando o valor de p for inferior a 0,017 (=0,05/3)

**Tabela 8: Estatísticas descritivas pelo BDI de sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 1**

Estatísticas Descritivas	Momento do estudo				Diferenças em relação ao pré		
	Pré	12ª sem	24ª sem	48ª sem	12ª sem	24ª sem	48ª sem
n	41	41	38	22	41	38	22
Média	6,7	15,0	16,1	13,1	8,3	9,7	6,5
Desvio-padrão	4,9	10,7	10,6	9,5	10,0	9,8	8,3
Mínimo	0,0	3,0	2,0	1,0	-9,0	-7,0	-5,0
Mediana	6,0	11,0	14,0	12,5	7,0	7,0	4,5
Máximo	23,0	46,0	41,0	30,0	37,0	33,0	27,0
P-valor do teste de Wilcoxon*					< 0,001	< 0,001	0,001

Nota: p-valor do teste de Friedman < 0,001 (n=22)

\*Pela correção de Bonferroni, só considerar como estatisticamente significativo quando o valor de p for inferior a 0,017 (=0,05/3)

As tabelas 7 e 8 apresentam, também, a observação comparativa das semanas avaliadas em relação ao pré-tratamento. Na semana 12, em 41 pares de observação, a média do escore por CES-D aumentou 5,9 pontos em relação ao pré-tratamento e a média do escore por BDI aumentou 8,3 pontos. Pela avaliação da escala CES-D (tabela 7) há variação estatisticamente significativa dos escores

médios na semana 12 e na semana 24 em relação ao pré-tratamento. Na 48ª semana, onde a amostra analisada foi de 22 indivíduos, observa-se a diferença, no entanto com p-valor insignificante estatisticamente. A mesma descrição estatística aponta, na avaliação pelo BDI, para diferenças estatisticamente significativas nos 3 momentos durante o tratamento em relação ao escore da média do pré-tratamento. Em termos de significância estatística, o BDI se mostrou mais forte que a CES-D nos resultados.

O gráfico 8 apresenta as curvas representativas das médias de sintomas depressivos, onde novamente repara-se pico de incidência de médias mais altas registradas na 24ª semana. Observa-se o mesmo padrão de variação das médias.

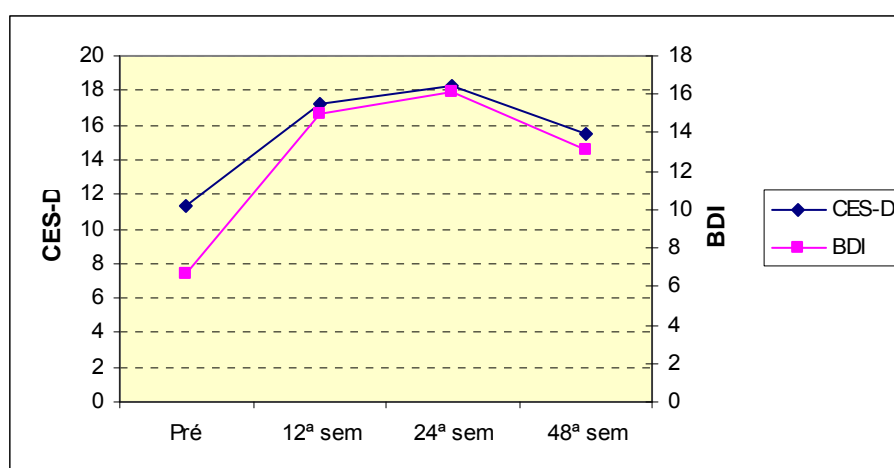


Gráfico 8: Escores médios da CES-D e BDI segundo distintos momentos do tratamento em portadores de hepatite C genótipo 1

Em pacientes HCV positivo genótipo 1, o achado de diferenças, significativas estatisticamente, de escores médios entre o pré-tratamento e durante o tratamento para sintomas depressivos foi observado. Através da avaliação dos instrumentos CES-D e BDI, este resultado aponta para um provável efeito negativo (ou deletério) do INF no aumento de intensidade de sintomas depressivos.

As tabelas de descrição estatística dos sintomas depressivos, nos pacientes HCV positivo genótipo 2/3, à observação durante o tratamento e com relação ao pré-tratamento – encontram-se a seguir.

**Tabela 9: Estatísticas descritivas pela CES-D de sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 2 e 3**

Estatísticas Descritivas	Momento do estudo			Diferenças em relação ao pré	
	Pré	12ª sem	24ª sem	12ª sem	24ª sem
n	9	9	9	9	9
Média	9,1	19,0	19,6	9,9	10,4
Desvio-padrão	7,9	14,0	14,1	15,8	12,0
Mínimo	2,0	7,0	1,0	-17,0	-6,0
Mediana	6,0	16,0	17,0	8,0	6,0
Máximo	24,0	45,0	39,0	42,0	36,0
P-valor do teste de Wilcoxon*				0,066	0,033

Nota: p-valor do teste de Friedman = 0,013 (n=9)

\*Pela correção de Bonferroni, só considerar como estatisticamente significativo quando o valor de p for inferior a 0,025 (=0,05/2)

**Tabela 10: Estatísticas descritivas pelo BDI de sintomas depressivos durante o tratamento com relação ao pré-tratamento em pacientes portadores de hepatite C genótipo 2 e 3**

Estatísticas Descritivas	Momento do estudo			Diferenças em relação ao pré	
	Pré	12ª sem	24ª sem	12ª sem	24ª sem
n	9	9	9	9	9
Média	5,8	14,2	15,9	8,4	10,1
Desvio-padrão	7,4	8,8	9,1	13,6	10,8
Mínimo	0,0	5,0	3,0	-19,0	-6,0
Mediana	4,0	13,0	16,0	7,0	8,0
Máximo	24,0	32,0	30,0	31,0	29,0
P-valor do teste de Wilcoxon*				0,086	0,030

Nota: p-valor do teste de Friedman = 0,022 (n=9)

\*Pela correção de Bonferroni, só considerar como estatisticamente significativo quando o valor de p for inferior a 0,025 (=0,05/2)

A observação das médias ao longo do tratamento, de maneira global, com n = 9, mostrou variação estatisticamente significativa (p-valor = 0,022). No entanto, as diferenças das médias das semanas em relação ao pré-tratamento foram insignificantes estatisticamente.

O gráfico 9 mostra variação das médias após a intervenção terapêutica.



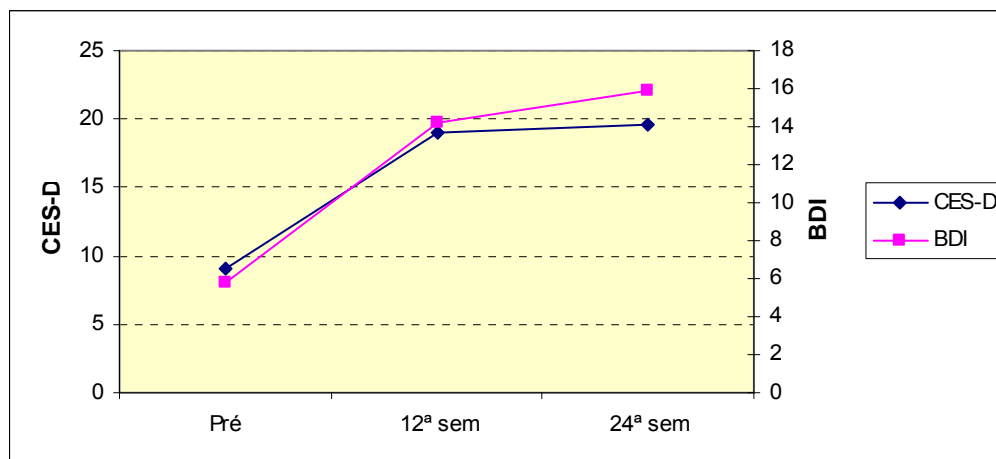


Gráfico 9: Escores médios da CES-D e BDI segundo distintos momentos do tratamento em portadores de hepatite C genótipo 2/3

### 5.3 PROPORÇÕES DE SINTOMAS DEPRESSIVOS SEGUNDO OS MOMENTOS DO TRATAMENTO

A prevalência de sintomas depressivos, quando observamos os pontos de corte comentados na introdução da dissertação (1.2.4), é apresentada na tabela 10.

**Tabela 11: Prevalências de sintomas depressivos segundo CES-D e BDI em distintos momentos**

Momento	Escala	
	CES-D* (IC95%)	BDI** (IC95%)
Pré	<b>34,0%</b> (21,9%-47,8%)	<b>22,0%</b> (12,2%-35,0%)
12ª semana	<b>50,0%</b> (36,3%-63,7%)	<b>58,0%</b> (44,1%-71,0%)
24ª semana	<b>51,1%</b> (36,2%-65,1%)	<b>70,2%</b> (56,1%-81,9%)
48ª semana	<b>45,8%</b> (27,0%-65,7%)	<b>56,4%</b> (36,1%-75,4%)

\*CES-D  $\geq$  15

\*\*BDI  $\geq$  10

A escala CES-D apresentou prevalência maior - acima do ponto de corte estabelecido - de sintomas depressivos no pré-tratamento quando comparada ao BDI. O BDI mostrou variação de maior intensidade na prevalência destes sintomas depressivos ao decorrer do tratamento. O gráfico 10 demonstra as prevalência observadas com os respectivos intervalos de confiança.

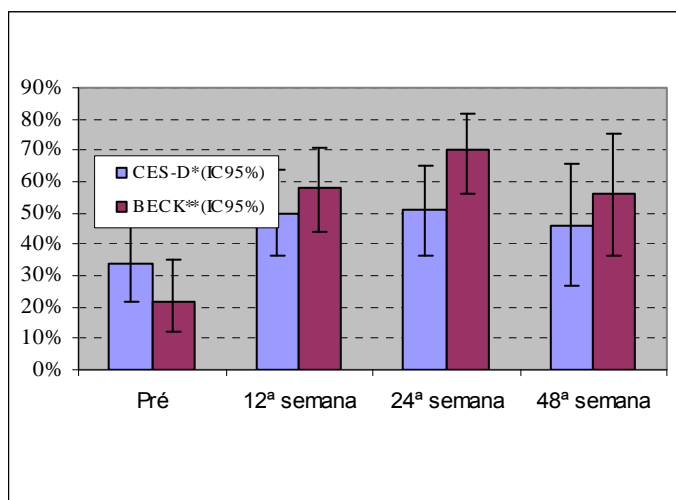


Gráfico 10: Prevalências de sintomas depressivos segundo as escalas CES-D e BDI em distintos momentos do tratamento

A tabelas 12 e 13 exploram, a partir da dicotomização proporcionada pelo ponto de corte, as proporções de sintomas depressivos nos distintos momentos do tratamento em referência aos escores do pré-tratamento. A tabela demonstra a variação destes escores em relação às classificações pré-estabelecidas e em acordo com os distintos momentos.

Observamos que na avaliação do CES-D pré-tratamento, 33 pacientes – ou 66% da amostra estudada – possuíam CES-D menor que 15 pontos. Destes 33 pacientes previamente “negativos”, 18 pacientes – 36% da amostra – mantiveram-se “negativos” na 12ª semana. Dos 34% que já eram “positivos” no pré-tratamento, à evolução para 12ª semana, 10 destes pacientes mantiveram os escores que os classificaram como “positivos”.

**Tabela 12: Comparações das proporções de sintomas depressivos pela CES-D\* nos distintos momentos em relação ao pré-tratamento**

Escalas CES-D durante o tratamento	CES-D pré-tratamento		Total	P-valor do teste $\chi^2$ de McNemar	
	Negativo (< 15)	Positivo ( $\geq$ 15)			
	n (%)	n (%)	n (%)		
12ª semana	Negativo (< 15)	18 (36,0)	7 (14,0)	25 (50,0)	0,134
	Positivo ( $\geq$ 15)	15 (30,0)	10 (20,0)	<b>25 (50,0)</b>	
	Total	33 (66,0)	<b>17 (34,0)</b>	50 (100,0)	
24ª semana	Negativo (< 15)	18 (38,3)	5 (10,6)	23 (48,9)	0,096
	Positivo ( $\geq$ 15)	13 (27,7)	11 (23,4)	<b>24 (51,1)</b>	
	Total	31 (66,0)	<b>16 (34,0)</b>	47 (100,0)	
48ª semana	Negativo (< 15)	10 (41,7)	3 (12,5)	13 (54,2)	1,000
	Positivo ( $\geq$ 15)	4 (16,7)	7 (29,2)	<b>11 (45,8)</b>	
	Total	14 (58,3)	<b>10 (41,7)</b>	24 (100,0)	

\*CES-D  $\geq$  15

**Tabela 13: Comparações das proporções de sintomas depressivos pelo BDI nos distintos momentos em relação ao pré-tratamento**

Escalas BDI durante o tratamento	BDI pré-tratamento		Total	P-valor do teste $\chi^2$ de McNemar	
	Negativo (< 10)	Positivo ( $\geq$ 10)			
	n (%)	n (%)	n (%)		
12ª semana	Negativo (< 10)	16 (32,0)	5 (10,0)	21 (42,0)	0,001
	Positivo ( $\geq$ 10)	23 (46,0)	6 (12,0)	<b>29 (58,0)</b>	
	Total	39 (78,0)	<b>11 (22,0)</b>	50 (100,0)	
24ª semana	Negativo (< 10)	13 (27,7)	1 (2,1)	14 (29,8)	< 0,001
	Positivo ( $\geq$ 10)	25 (53,2)	8 (17,0)	<b>33 (70,2)</b>	
	Total	38 (80,9)	<b>9 (19,1)</b>	47 (100,0)	
48ª semana	Negativo (< 10)	10 (43,5)	0 (0,0)	10 (43,5)	0,008
	Positivo ( $\geq$ 10)	8 (34,8)	5 (21,7)	<b>13 (56,5)</b>	
	Total	18 (78,3)	<b>5 (21,7)</b>	23 (100,0)	

\*BECK  $\geq$  10

Comparando as proporções – em negrito nas tabelas – verificamos que não há variação estatisticamente significativa, pela avaliação da CES-D, entre a “positividade” – CES-D  $\geq$  15 – para sintomas depressivos nos distintos momentos do tratamento. Entretanto, na avaliação pelo BDI, verificamos que a “positividade” – BDI

≥ 10 – para sintomas depressivos mostrou variação estatisticamente significativa ao longo do tratamento.

As 4 categorizações de níveis de intensidade de sintomas depressivos pelo BDI são demonstradas em descrição na tabela 13. Observamos que no momento pré-tratamento 39 pacientes apresentavam-se no BDI<10. Na 12ª semana apenas 16 pacientes se mantiveram neste patamar e na 24ª semana apenas 13 foram avaliados com manutenção dos escores do pré-tratamento. Na 24ª semana, nota-se que 7 pacientes apresentaram escores do BDI maiores que 30 pontos.

**Tabela 14: Comparações das proporções de sintomas depressivos pelo BDI segundo a classificação de gravidade em relação ao pré-tratamento**

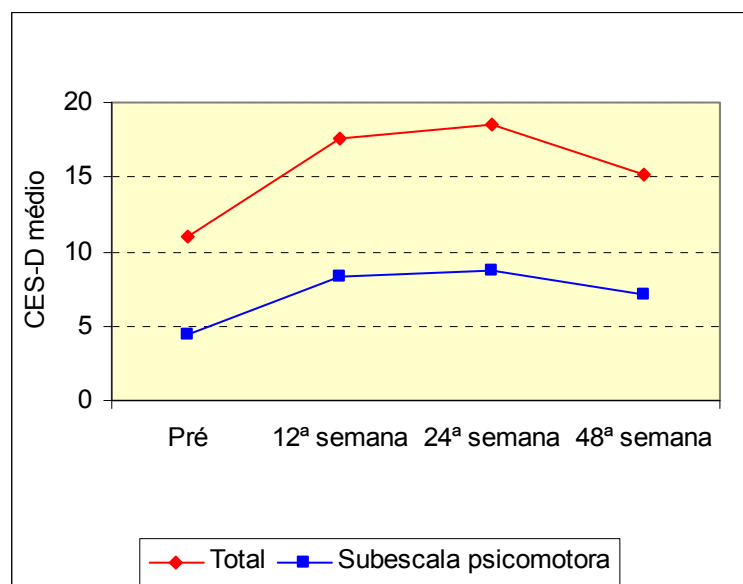
	Escalas BECK durante o tratamento	Escala BECK pré-tratamento			Total n (%)
		< 10	10 a 18	19 a 29	
<b>12ª semana</b>	< 10 (sem depressão)	16	4	1	21 (42,0)
	10 a 18 (leve)	14	2	0	16 (32,0)
	19 a 29 (moderada)	6	0	0	6 (12,0)
	30 a 63 (grave)	3	3	1	7 (14,0)
	Total	39 (78,0%)	9 (18,0%)	2 (4,0%)	50 (100,0)
<b>24ª semana</b>	< 10 (sem depressão)	13	1	0	14 (29,8)
	10 a 18 (leve)	15	3	0	18 (38,3)
	19 a 29 (moderada)	5	1	2	8 (17,0)
	30 a 63 (grave)	5	2	0	7 (14,9)
	Total	38 (80,8%)	7 (14,9%)	2 (4,3%)	47 (100,0)
<b>48ª semana</b>	< 10 (sem depressão)	10	0	0	10 (43,5)
	10 a 18 (leve)	5	2	0	7 (30,4)
	19 a 29 (moderada)	1	1	1	3 (13,0)
	30 a 63 (grave)	2	1	0	3 (13,0)
	Total	18 (78,3%)	4 (17,4%)	1 (4,3%)	23 (100,0)

#### 5.4 SUB-ESCALAS PSICOMOTORAS OU SOMÁTICAS

A tabela 15 apresenta a estatística descritiva observada da sub-escala psicomotora confrontada com a CES-D total. A análise gráfica desta confrontação, percebemos que a sub-escala CES-D psicomotora reproduz o comportamento padrão das médias nos distintos momentos indicadas pela CES-D total.

**Tabela 15: Estatística descritiva da sub-escala "CES-D psicomotora" segundo distintos momentos do tratamento**

Escala CES-D	Momento	Estatísticas descritivas					
		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
<b>CES-D Total</b>	Pré	50	10,9	7,8	0,0	8,5	28,0
	12 <sup>a</sup> semana	50	17,6	12,3	0,0	15,0	47,0
	24 <sup>a</sup> semana	47	18,6	13,0	1,0	17,0	47,0
	48 <sup>a</sup> semana	24	15,1	12,6	0,0	14,0	40,0
<b>CES-D subescala psicomotora</b>	Pré	50	4,4	3,5	0,0	4,0	13,0
	12 <sup>a</sup> semana	50	8,4	5,0	0,0	8,0	18,0
	24 <sup>a</sup> semana	47	8,7	5,0	0,0	9,0	18,0
	48 <sup>a</sup> semana	24	7,1	5,2	0,0	8,0	16,0

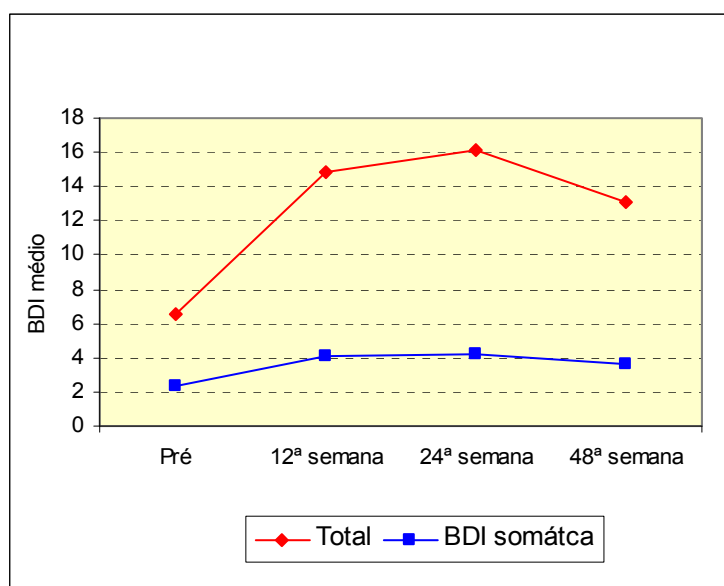


**Gráfico 11: Comportamento das médias da CES-D e da "CES-D psicomotora" durante os distintos momentos do tratamento**

A tabela 16 e o gráfico 12 confrontam a estatística descritiva do BDI e BDI somática. Nota-se que o gráfico correspondente às médias para o BDI somática tem inflexão positiva de menor amplitude que o BDI total. As médias na avaliação do BDI somática apresentam índices de variação de magnitude menos pronunciada que no BDI total. Na BDI total, a média na semana 12 foi mais que o dobro da média no pré-tratamento. Na semana 24 esta discrepância se tornou ainda mais exuberante.

**Tabela 16: Estatística descritiva da sub-escala "BDI somática" segundo distintos momentos do tratamento**

Escala BDI	Momento	Estatísticas descritivas					
		n	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo
BDI Total	Pré	50	6,5	5,3	0,0	5,0	24,0
	12ª semana	50	14,8	10,3	3,0	11,0	46,0
	24ª semana	47	16,1	10,2	2,0	15,0	41,0
	48ª semana	23	13,0	9,3	1,0	12,0	30,0
"BDI somática"	Pré	50	2,3	2,1	0,0	2,0	8,0
	12ª semana	50	4,1	2,9	0,0	4,0	11,0
	24ª semana	47	4,2	2,6	0,0	4,0	10,0
	48ª semana	23	3,7	2,3	0,0	3,0	8,0



**Gráfico 12: Comportamento das médias do BDI e do "BDI somático" durante os distintos momentos do tratamento**

A correlação entre as escalas CES-D e BDI foi explorada e apresenta seus resultados nas tabelas 17, 18, 19 e 20. Observou-se, ainda, através de investigação das respectivas sub-escalas em relação às escalas totais, os coeficientes de correlação entre estas. Foram contemplados cada um dos momentos para as análises correlacionais: pré-tratamento, semana 12, semana 24 e semana 48.

As 4 variáveis foram correlacionadas utilizando-se o coeficiente de correlação de Spearman. A sub-escala CES-D psicomotora está fortemente correlacionada ao CES-D total, apresentando os índices de correlação mais expressivos. Os

instrumentos CES-D e BDI totais também obtiveram coeficientes de correlação próximos a 1, e significantes estatisticamente ( $p$ -valor  $< 0,001$ ) em todos os momentos de avaliação.

**Tabela 17: Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as escalas CES-D e BDI no momento pré-tratamento (n=50)**

Escalas no momento pré		Escalas no momento pré			
		CES-D total	CES-D mot	BDI total	BDI soma
CES-D total	$r_s$ p-valor	1			
CES-D escala psicomotora (CES-D mot)	$r_s$ p-valor	0,831 < 0,001	1		
BDI total	$r_s$ p-valor	0,694 < 0,001	0,562 < 0,001	1	
BDI somática (BDI soma)	$r_s$ p-valor	0,430 0,002	0,493 < 0,001	0,705 < 0,001	1

**Tabela 18: Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as escalas CES-D e BDI após 12 semanas de tratamento (n=50)**

Escalas na 12ª semana		Escalas no momento pré			
		CES-D total	CES-D psi	BDI total	BDI soma
CES-D total	$r_s$ p-valor	1			
CES-D escala psicomotora (CES-D psi)	$r_s$ p-valor	0,897 < 0,001	1		
BDI total	$r_s$ p-valor	0,782 < 0,001	0,732 < 0,001	1	
BDI somática (BDI soma)	$r_s$ p-valor	0,751 < 0,001	0,772 < 0,001	0,872 < 0,001	1

**Tabela 19: Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as escalas CES-D e BDI após 24 semanas de tratamento (n=47)**

Escalas na 24ª semana		Escalas no momento pré			
		CES-D total	CES-D psi	BDI total	BDI soma
CES-D total	$r_s$ p-valor	1			
CES-D escala psicomotora (CES-D psi)	$r_s$ p-valor	0,922 < 0,001	1		
BDI total	$r_s$ p-valor	0,733 < 0,001	0,678 < 0,001	1	
BDI somática (BDI soma)	$r_s$ p-valor	0,687 < 0,001	0,664 < 0,001	0,843 < 0,001	1

**Tabela 20: Coeficientes de correlação de Spearman ( $r_s$ ) entre as escalas CES-D e BDI após 48 semanas de tratamento (n=23)**

Escalas na 48ª semana	Escalas no momento pré			
	CES-D total	CES-D psi	BDI total	BDI soma
<b>CES-D total</b>	$r_s$ p-valor	1		
<b>CES-D escala psicomotora (CES-D psi)</b>	$r_s$ p-valor	0,955 < 0,001	1	
<b>BDI total</b>	$r_s$ p-valor	0,909 < 0,001	0,887 < 0,001	1
<b>BDI somática (BDI soma)</b>	$r_s$ p-valor	0,898 < 0,001	0,844 < 0,001	0,843 < 0,001

### 5.5 INCIDÊNCIA DE DEPRESSÃO INDUZIDA POR INF SEGUNDO A AVALIAÇÃO CONJUNTA DE CES-D E BDI

A tabela 21 apresenta as porcentagens dos pacientes que apresentaram alteração na magnitude das médias de sintomas depressivos durante o tratamento. A definição de presença de alteração (“sim”) foi sustentada no critério de evidência de efeito negativo de cada instrumento - definido na metodologia. Dos 50 pacientes estudados, não houve em 15 pacientes evidência de efeito negativo sobre os sintomas depressivos pela avaliação dos 2 instrumentos. Observa-se que 46% dos pacientes (n = 23) avaliados apresentaram o efeito negativo do tratamento sobre os sintomas depressivos na avaliação concomitante dos 2 instrumentos.

**Tabela 21: Evidência de efeito negativo\* nas médias de sintomas depressivos durante o tratamento**

Evidências de efeitos negativos durante o tratamento pela escala BECK?	Evidências pela escala CES-D?		Total	Kappa	P-valor do teste $\chi^2$ de McNemar
	Não	Sim			
	n (%)	n (%)	n (%)		
<b>Não</b>	15 (30,0)	3 (6,0)	18 (36,0)	0,515	0,146
<b>Sim</b>	9 (18,0)	<b>23 (46,0)</b>	<b>32 (64,0)</b>		
<b>Total</b>	24 (48,0)	<b>26 (52,0)</b>	50 (100,0)		

\* aumento na magnitude das médias de sintomas depressivos durante o tratamento

A tabela 22 apresenta a incidência de sintomas depressivos induzidos pelo INF. A evidência de efeito negativo na magnitude dos sintomas depressivos durante



o tratamento foi obrigatoriamente observada em concomitância pelos 2 instrumentos. Em nosso estudo, pelos critérios definidos, houve incidência de depressão induzida por INF em 46% dos pacientes (IC 95% - 32,6% a 59,9%).

**Tabela 22: Incidência de depressão\* induzida por INF segundo a avaliação conjunta de CES-D e BDI**

Depressão incidente	n	%	IC95%
<b>Sim</b>	23	46,0	32,6% - 59,9%
<b>Não</b>	27	54,0	
Total	50	100,0	

Nota: IC95% = Intervalo de Confiança de 95%

\* Evidência de efeito negativo nas médias de sintomas depressivos em CES-D e BDI concomitantemente

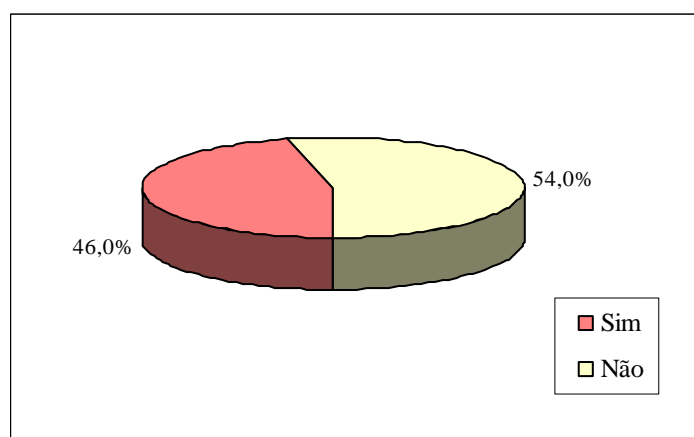


Gráfico 13: Incidência de depressão induzida por INF segundo a avaliação conjunta de CES-D e BDI

O gráfico acima mostra a incidência de depressão induzida por INF. Este índice de morbidade foi estudado na tabela 23 quanto a possíveis relações com características demográficas e biomédicas. Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis e a incidência de sintomas depressivos. O uso de psicotrópico durante o tratamento anti-viral aconteceu em 9 pacientes; não houve associação estatisticamente significativa entre o uso de psicotrópico e a incidência de depressão.

**Tabela 23: Incidência de depressão\* induzida por INF na avaliação conjunta de CES-D e BDI segundo características demográficas e biomédicas**

Características	Total n (%)	Depressão incidente?		p-valor**
		Não n (%)	Sim n (%)	
<b>Sexo</b>				
Masculino	25 (100,0)	12 (48,0)	13 (52,0)	0,395
Feminino	25 (100,0)	15 (60,0)	10 (40,0)	
<b>Idade</b>				
25 a 49 anos	23 (100,0)	13 (56,5)	10 (43,5)	0,741
50 a 66 anos	27 (100,0)	14 (51,9)	13 (48,1)	
<b>Cor</b>				
Branca	29 (100,0)	16 (55,2)	13 (44,8)	1,000
Parda/Negra	21 (100,0)	11 (52,4)	10 (47,6)	
<b>Origem da hepatite C</b>				
Desconhecida	19 (100,0)	11 (57,9)	8 (42,1)	0,773
Conhecida	31 (100,0)	16 (51,6)	15 (48,4)	
<b>Metavir***</b>				
< 2	9 (100,0)	5 (55,6)	4 (44,4)	1,000
>= 2	37 (100,0)	20 (54,1)	17 (45,9)	
<b>Retratamento</b>				
Não	41 (100,0)	22 (53,7)	19 (46,3)	1,000
Sim	9 (100,0)	5 (55,6)	4 (44,4)	
<b>Uso de antidepressivo****</b>				
Não	41 (100,0)	25 (61,0)	16 (39,0)	0,062
Sim	9 (100,0)	2 (22,2)	7 (77,8)	
<b>Genótipo</b>				
1	41 (100,0)	22 (53,7)	19 (46,3)	1,000
2/3	9 (100,0)	5 (55,6)	4 (44,4)	
Total	50 (100,0)	27 (54,0)	23 (46,0)	

\* Evidência de efeito negativo nas médias de sintomas depressivos em CES-D e BDI concomitantemente

\*\* Teste Exato de Fisher

\*\*\* 4 pacientes sem informação para Metavir

\*\*\*\* uso durante o tratamento de antidepressivo/benzodiazepínico/antipsicótico

As variáveis de história social e depressão progressiva foram também avaliadas quanto a possíveis relações com a incidência de depressão induzida pelo INF (tabela 24). Nos grupos com histórico de abuso de álcool (pelo CAGE) e histórico de uso de drogas ilícitas encontra-se associação significativa estatisticamente com a incidência de depressão.

**Tabela 24: Incidência de depressão\* induzida por INF segundo variáveis de história social e depressão pregressa**

Variáveis	Total	Depressão incidente?		p-valor**
		Não	Sim	
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Abuso de álcool CAGE</b>				
Não	45 (100,0)	27 (60,0)	18 (40,0)	0,016
Sim	5 (100,0)	0 0,0	5 (100,0)	
<b>HPP drogas ilícitas</b>				
Não	45 (100,0)	27 (60,0)	18 (40,0)	0,016
Sim	5 (100,0)	0 0,0	5 (100,0)	
<b>HPP de depressão</b>				
Não	41 (100,0)	25 (61,0)	16 (39,0)	0,062
Sim	9 (100,0)	2 (22,2)	7 (77,8)	
Total	50 (100,0)	27 (54,0)	23 (46,0)	

\* Evidência de efeito negativo nas médias de sintomas depressivos em CES-D e BDI concomitantemente

\*\* Teste Exato de Fisher

## 6 DISCUSSÃO

A Hepatite C é um agravo à saúde que repercute com alarme em perspectiva mundial nos dias de hoje. A estimativa da Organização Mundial de Saúde é a de que 170 milhões de pessoas - em torno de 3% da população mundial - esteja infectada com o vírus da Hepatite C.

A terapia anti-viral nos pacientes selecionados com hepatite C crônica tem índices de sucesso entusiasmantes, ainda mais quando se contextualiza a possibilidade de cura frente a uma doença de impacto de morbidade e mortalidade pronunciados. O prognóstico favorável dos pacientes que chegam à erradicação do vírus é possibilitado pelo cumprimento de um protocolo terapêutico sustentado na correta utilização farmacológica e na duração do tratamento. A definição terapêutica atual encontra na associação do interferon peguilado com a ribavirina a opção consagrada dos ensaios clínicos com melhores níveis de evidência: casuística relevante, controlados e randomizados. É objeto de estudo, em progressivo interesse, as características as quais a intervenção com INF peguilado define em eficácia e efeitos adversos.

As desordens neuropsiquiátricas associadas ao uso do IFN podem impor atrasos ou interrupções no tratamento da hepatite C. A depressão induzida pelo INF é condição clínica reverenciada em diversos estudos prospectivos com divergências e convergências metodológicas realizados em diferentes amostras populacionais na intenção de definir a realidade deste desfecho.

Os sintomas depressivos possibilitam agravo à saúde que merece extrema atenção, na medida em que pode ser grave e incapacitante, se não for reconhecido e tratado. A presença de humor deprimido marca um obstáculo na aderência ao tratamento e parece repercutir no maior ou menor sucesso da erradicação do vírus de forma sustentada.

Nosso estudo encontrou índices consideráveis de depressão induzida por INF – incidência de 46% segundo os critérios estabelecidos de avaliação conjunta por CES-D e BDI – e de variação estatisticamente significativa no incremento de escores médios de sintomas depressivos durante a terapia anti-viral.

A metodologia de nosso estudo foi realizada buscando responder ao questionamento se os portadores de hepatite C, quando submetidos ao INF, desenvolviam agravamento de sintomas depressivos. A literatura mostra, nas 2

últimas décadas, a busca por esta resposta através de métodos de investigação reconhecidamente dispares (SCHAFER et al., 2007). Estabelecer, portanto, comparabilidade dos resultados entre os diferentes estudos exige análise cautelosa. Nosso estudo, observando esta ressalva, encontrou incidência de depressão induzida por INF em acordo com a literatura (BERNSTEIN et al., 2002; BONACCORSO et al., 2002; CASTERA et al., 2002; DAN et al., 2006; DAVIS et al., 1998; FONTANA et al., 2008; HAUSER et al., 2002; HORIKAWA et al., 2003; HUNT et al., 1997; KRAUS, 2003, 2005; LOFTIS et al., 2004; MAJER et al., 2008; MALAGUARNERA et al., 1998; MARTÍN-SANTOS et al., 2008; MCHUTCHISON et al., 1998; MIYAOKA et al., 1999; PARIANTE et al., 1999; QUARANTINI et al., 2007; RAISON et al., 2005; REICHENBERG, GORMAN, DIETERICH, 2005; SCALORI et al., 2000, 2005; SCHÄFER et al., 2003; WICHERS et al., 2005).

O critério nosológico e dicotômico de definição de transtorno depressivo maior induzido por INF é a nosso ver uma distorção da definição do conceito da DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2002). O transtorno de humor induzido por uma substância é patologia obrigatoriamente colocada à parte e excluída do universo diagnóstico de transtorno depressivo maior. A caracterização de transtorno também exige a presença de mais de 1 episódio depressivo maior. Além disso, a investigação através da DSM-IV, se por um lado remete ao conceito - subjetivo em psiquiatria - de padrão-ouro, por outro não traz bem definida a padronização do critério diagnóstico. O instrumento psicométrico permite, com bases em validade e confiabilidade, medir o fenômeno sob verificação padronizada. O princípio de nossa avaliação foi utilizar-se de um *critério* sintomático - CES-D e BDI - para observar a síndrome depressiva de forma longitudinal. Não foi nosso objetivo firmar o diagnóstico de episódio ou transtorno depressivo, uma vez que, *per se*, implicaria em falha metodológica.

Nosso estudo tem peculiaridades metodológicas que lhe conferem ineditismo na população brasileira. O único estudo nacional anterior de Quarantini e colaboradores (2007, p.5) estudando 30 pacientes submetidos à re-tratamento anti-viral, através de questionário baseado na DSM-IV, observou transtorno depressivo maior em 10% (3 pacientes) da amostra. A característica da contaminação possivelmente preponderante por uso de injeções de vitaminas endovenosas em contraponto ao baixo índice de uso de drogas ilícitas nesta população pode justificar a incidência reduzida de depressão.

Abrimos espaço para citar alguns estudos que, metodologicamente, podem estar ao lado do nosso para eventuais discussões. Reichenberg e colaboradores, em estudo de 2005, têm convergências metodológicas em relação ao nosso. Neste estudo também foi utilizada a intervenção com INF peguilado e ribavirina. Os pacientes foram avaliados com a CES-D. Um total de 50 pacientes não respondedores a tratamento anti-viral prévio foram submetidos a conseqüentes avaliações psicométricas durante novo ciclo de terapia com INF, observando-se que 82% desenvolveram possível transtorno depressivo maior. Esta nomenclatura foi baseada em ponto de corte sugerido pelo autor – não validado para população HCV positiva – de 20 pontos. Nosso estudo utilizou ponto de corte inferior, pois não objetivou-se o diagnóstico dicotômico e privilegiou-se a observação quantitativa sintomática. Entretanto registramos a moda da prevalência de sintomas depressivos acima de nosso ponto de corte estabelecido de 51,1% (IC95% de 36,2 a 65,1%) na 24ª semana. Nossa prevalência de índice inferior, mesmo com ponto de corte mais baixo, pode ser explicada por nossa amostra possuir característica de menor histórico de uso de drogas ilícitas endovenosas – o que é comum em outras populações de infectados pelo HCV – e parece ser inversamente proporcional a presença de depressão. Outro fato é que, naquele estudo, pela população ser exclusivamente de re-tratamento para hepatite C, a extrapolação para outras populações pode estar prejudicada. Dan e colaboradores (2006, p.8) observaram, à utilização da CES-D, variabilidade significativa estatisticamente de incremento nos escores de sintomas depressivos durante o tratamento.

Através da avaliação pelo BDI, Dieprink e colaboradores (2003, p.9), observando prospectivamente pacientes submetidos à terapia com INF convencional e grupo controle, encontraram 23% de incidência de depressão maior. Este índice aproxima-se daquele observado por Bernstein e colaboradores (2002 p.5) que observaram 33,7% de presença de sintomas depressivos de leves a graves também com auxílio do BDI. Loftis e colaboradores, pelo BDI, observaram que 33% dos pacientes tratados desenvolveram transtorno depressivo maior. Nossos achados dos índices independentes de prevalência são mais expressivos devido o ponto de corte baixo (BDI<10) com IC95% de 56,1 a 81,9%. Não foi entretanto, como será a seguir exposto, objetivo de especificidade de dicotomizar a presença ou ausência de depressão – o uso de nomenclatura transtorno depressivo ou depressão maior sustentada em avaliação do BDI nos parece imprópria.

A amostra investigada teve distribuição de gênero, ao acaso, equânime. A idade dos pacientes submetidos ao tratamento é a faixa etária onde percebe-se a maior prevalência da infecção pelo HCV (ARMSTRONG et al., 2006). O genótipo 1, mais encontrado, reproduziu a prevalência predominante no Brasil. O fator de risco para infecção pelo HCV mais identificado foi o histórico de transfusão sanguínea, justificado provavelmente pela progressão lenta para cronicidade da hepatopatia de indivíduos infectados antes do *screening* nos bancos de sangue; na atualidade a fonte de contaminação mais freqüente reside no uso de drogas ilícitas endovenosas (MURPHY et al., 2000). O extrapolar de nossos achados para outras populações incorre no obstáculo da casuística reduzida e a fonte de contaminação que, à princípio, desprivilegiou as drogas ilícitas. Entretanto no referente às características demográficas e biomédicas a amostra é bem representativa da população infectada pelo HCV.

Os primeiros estudos que avaliaram a depressão associada ao INF peguilado apontaram para um possível menor acontecimento de sintomatologia depressiva em relação ao INF convencional (NERI; PULVIRENTI; BERTINO, 2006; RAISON et al., 2005). No entanto estudos posteriores, em concordância com nosso estudo, encontraram que o tratamento com INF peguilado e ribavirina está também associado a aumento nos índices de sintomatologia depressiva (FRIED et al., 2002; LOFTIS et al., 2004; REICHENBERG, GORMAN, DIETERICH, 2005)

As escalas CES-D e BDI foram bem correlacionadas através do coeficiente de correlação de *Spearman* (com considerável significância estatística), no entanto, apresentaram diferenças no reconhecimento de prevalência de sintomas depressivos durante o tratamento. Estudo anterior de Dieperink e colaboradores observou inter-correlação entre instrumentos (BDI, HAM-D e ZDSRDS) similares aos coeficientes encontrados em nosso estudo – antes e durante o tratamento (DIEPERINK et al., 2003).

Os pontos de corte definidos basearam-se em evidências da literatura de estudos psicométricos em nossa língua e cultura sobre as escalas. Como todo instrumento psicométrico, as escalas utilizadas neste estudo apresentam fragilidades na mensuração de sintomas e conseqüentemente na atribuição de significado nosológico. Os pontos de corte definidos pelos autores são índices gerados a partir da coordenação entre graus de sensibilidade e especificidade. Os estudos que encontraram os maiores índices de depressão induzida por INF foram

aqueles que observaram o fenômeno através de instrumentos psicométricos (KRAUS et al., 2003, 2005; REICHENBERG; GORMAN; DIETERICH, 2005), podendo representar alto índice de falso-positivos.

No BDI o ponto de corte utilizado foi inferior se comparado ao que outros autores, estudiosos de depressão induzida por INF, utilizaram (FONTANA et al., 2008; LOFTIS et al., 2004; BERNSTEIN et al., 2002). Este ponto privilegiou, voluntariamente, a sensibilidade em detrimento à especificidade. O objetivo de nosso estudo foi avaliar longitudinalmente a presença de sintomas quaisquer que poderiam configurar uma síndrome depressiva e não diagnosticar “depressão” sustentado em teste com alta porcentagem de verdadeiros negativos. Este ponto de corte pode ter sobre-estimado a presença de “positividade” para depressão. A demonstração de variabilidade importante nos escores médios de sintomas depressivos foi qualidade do BDI. O BDI além de bons índices de confiabilidade e validade demonstrou-se sensível para detectar esta variabilidade – *responsiveness*. A CES-D teve ponto de corte mais elástico, o que pode ter proporcionado prevalência mais alta no pré-tratamento (34% - IC 95% 21,9% a 47,8%) quando comparada ao BDI.

A sinergia de 2 escalas avaliando o mesmo desfecho foi o objetivo do desenvolvimento de critério para definição de incidência de depressão induzida por INF. A condição de presença de efeito negativo na avaliação de cada paciente em ambas as escalas - BDI e CES-D - pode ter melhorado a especificidade da testagem. A maioria dos estudos anteriores não foi clara quanto à distinção de prevalência e incidência; a análise caso a caso baseada em critério pré-definido permitiu a observação de sintomas novos de depressão segundo ambas as escalas.

Não houve em nosso estudo verificação de associação significativa estatisticamente para alguma das variáveis demográficas ou biomédicas testadas. O gênero é característica que hesita na literatura em encontrar associação com a incidência de sintomas depressivos (BONACCORSO et al., 2002; HORIKAWA et al., 2003; KRAUS et al., 2003; RAISON et al., 2005).

O uso de psicotrópico durante o tratamento poderia ter interferido num rebaixamento da intensidade longitudinal de sintomas depressivos. O resultado, entretanto, não foi estatisticamente significativo. Isso pode significar que indivíduos deprimidos foram classificados por nosso critério de incidência independente da intensidade mais exuberante dos sintomas.



O uso de psicotrópico imediatamente antes do tratamento foi critério de exclusão. Com isso evitou-se o confundimento dos efeitos neuropsiquiátricos do psicotrópico sobre a sintomatologia depressiva associada ao INF. Entretanto, a exclusão destes pacientes pode representar um viés de seleção, pois uma vez que exclui-se pacientes em uso de psicotrópicos - possivelmente deprimidos no pré-tratamento - e pacientes com diagnóstico médico recente de depressão pode-se estar subestimando a incidência de depressão induzida por INF; a depressão no pré-tratamento é considerada fator de risco para a maior incidência dos sintomas depressivos durante o tratamento (HAUSER et al., 2002; MCHUTCHISON; SULKOWSKI, 2008; PARIANTE et al., 1999; RAISON et al., 2005). A história patológica pregressa - há mais de 6 meses no momento pré-tratamento - de depressão, não foi em nosso estudo relacionada com significância estatística à incidência de depressão.

O abuso de álcool foi avaliado através do CAGE. Houve associação de positividade neste teste e o aumento na incidência de depressão ( $p = 0,016$ ), o que vai de encontro a literatura (FONTANA et al., 2002; HAUSER et al., 2002; KRAUS et al., 2003). Todavia, nossa pesquisa utilizou um instrumento de *screening*, validado em nossa língua e cultura com bons índices de sensibilidade e especificidade, para detecção de abuso de álcool (MASUR; MONTEIRO, 1983), o que pode ter melhorado a acurácia da percepção, favorecendo o achado da associação.

A história social de uso de drogas ilícitas, presente em 10% dos pacientes da amostra, foi associada a aumento na incidência de sintomas depressivos. Os estudos anteriores não encontraram associação clara. Há que se ponderar que possivelmente o suporte social e médico para indivíduos ex-usuários de drogas em países desenvolvidos pode favorecer o desfecho favorável nesta população (SCHAEFER et al., 2003) - diferentemente da realidade brasileira.

Como ocorre em outras doenças crônicas, a avaliação de sintomatologia depressiva é dificultada pelo cruzamento de sintomas da própria patologia crônica. Além disso a administração de INF pode causar sintomas físicos que podem confundir-se com o cortejo clínico da síndrome depressiva – fadiga, perda de peso, inapetência, entre outros. Explorando este questionamento, utilizamos sub-escalas psicomotoras tanto em CES-D quanto em BDI – a partir de análises fatoriais dos autores brasileiros (GORESTEIN; ANDRADE, 1998; SILVEIRA; JORGE, 1998).

Observamos coeficientes de correlação de *Spearman* fortes entre as escalas e suas sub-escalas.

O gráfico 11 nos mostra que a sub-escala CES-D psicomotora parece ser uma boa amostra da CES-D total. Há uma equivalência no padrão de comportamento da curva de média de sintomas depressivos ao longo do tempo. Por este desenho, pela CES-D, o INF parece influenciar de maneira homogênea todas as dimensões do instrumento, não sendo a dimensão psico-motora pronunciada divergentemente das outras. O BDI total, no gráfico 12, se mostra menos afetado pela dimensão somática da escala; a BDI somática tem inflexão positiva menos contundente, sugerindo que o INF parece não influenciar tanto nos sintomas somáticos quanto influencia nas outras dimensões. Para Schafer (2007, p.15) a maioria dos estudos com o mesmo objetivo do nosso não atentaram para a importância metodológica de avaliar um possível confundimento motivado pelos sintomas psicmotores na percepção da síndrome depressiva induzida pelo INF. Em nossa pesquisa, após atenção com detalhe a esta possibilidade, observamos que a síndrome depressiva induzida pelo INF, pareceu não sofrer influência relevante de sintomas somáticos ou psicmotores; estes foram representativos semelhantemente da variabilidade geral da escala ou obtiveram influência até menor nos escores totais de depressão. Este achado pode demonstrar, em relação aos efeitos do INF sobre os sintomas depressivos, que as dimensões de humor, de relação inter-pessoal, de bem-estar, de auto-depreciação, de cognição-afeto têm papel tão ou mais importante que a dimensão somática ou psicomotora. Não encontramos estudo na literatura que houvesse abordado sistematicamente, em análise de instrumento psicométrico, a questão da possível influência confundidora de sintomas físicos mais pronunciados no desfecho de escores “positivos” para depressão.

A apresentação temporal de intensidade de sintomatologia depressiva teve o pico de magnitude na 24<sup>a</sup> semana. Os estudos anteriores recentes de melhor abordagem metodológica encontraram resultados diferentes ao nosso; em maioria o pico de intensidade de sintomas depressivos aparece na 12<sup>a</sup> semana, com posterior declínio (KRAUS et al., 2005; RAISON et al., 2005; SCHAEFER et al., 2007). O estudo de Reichenberg e colaboradores (2005, p.9) apresentou pico de prevalência de sintomas depressivos na 8<sup>a</sup> semana com posterior discreto declínio e novo aumento na 40<sup>a</sup> semana. Dan e colaboradores (2006, p.8), também utilizando o CES-D, observaram aumento dos escores desde as primeiras semanas com

manutenção até a metade do tratamento. Uma justificativa possível desta diferença na temporalidade da magnitude dos sintomas depressivos reside no uso discreto de medicamento anti-depressivo em nosso estudo. Na literatura recente o uso de antidepressivo é terapia subsidiada aos pacientes que aumentam os escores de sintomas depressivos durante o tratamento anti-viral e demonstra bons resultados (HAUSER et al., 2002; KRAUS et al., 2005; SCHAEFER et al., 2003, 2007). A intervenção com antidepressivo pode ocasionar a redução na intensidade dos sintomas e acarretar uma melhora nos índices das escalas num momento anterior ao que possivelmente ocorreria na ausência de terapia antidepressiva. Em nosso estudo, apenas 9 pacientes foram submetidos a tratamento psicotrópico – sendo apenas 4 pacientes com a terapia mais recomendada de inibidores específicos de recaptação de serotonina. Este fato pode ter promovido uma maior complacência ao aumento na intensidade de sintomas depressivos com o decorrer do tratamento anti-viral, estendendo o pico de intensidade de sintomas depressivos para a 24<sup>a</sup> semana – o que pode até ser mais próximo da realidade. Importante notar que todos os pacientes com aumento relevante nos escores de sintomas depressivos eram referenciados à avaliação e acompanhamento psiquiátrico – entretanto houve reticência por parte de alguns pacientes em aderir ao referenciamento ou ao tratamento psiquiátrico.

Limitações de nosso estudo foram a não utilização de grupo controle, o que, entretanto, por sua vez, nos foi eticamente inviável, pois a terapia deve ser iniciada em todo o paciente que reúna os pressupostos indicativos para introdução da terapia anti-viral. Em nossa amostragem de conveniência não houve possibilidade prática de inclusão de grupo controle não submetido a tratamento anti-viral por outros motivos. A influência de variações no humor, ao acaso, ao longo do tempo não podem ser descartadas. O grupo controle poderia ser instituído a partir de pacientes sem indicação de tratamento, no entanto, este é desenho que acarretaria na comparação de grupos de pacientes em diferentes estágios de doença, o que poderia gerar erro sistemático nos resultados. Poucos estudos utilizaram-se de grupo controle que não estivesse submetido ao INF. Dieperink e colaboradores (2003, p.9) observaram que estes pacientes não tratados – por motivo de negação pessoal a tratar, por não responderem à terapia anti-viral anterior, ou opção pessoal de postergar o início do tratamento – tinham originalmente escores consideráveis de sintomas depressivos mais que não pioravam ao longo do tempo. Kraus e

colaboradores (2003, p.6) observaram, à administração de INF convencional, com utilização de grupo controle de 20 indivíduos, em contraste ao grupo não tratados, escores significativamente aumentados após a administração do INF (( $p < 0.001$ ).

Nosso estudo, por impedimento de intervalo pré-definido para acompanhamento dos pacientes, também não acompanhou a evolução da sintomatologia em momento posterior ao término do tratamento anti-viral, o que poderia agregar evidências extras à pesquisa. Não podemos também afirmar a exclusividade do INF como causador de incidência de sintomas depressivos; outros fatores, como a influência da ribavirina (RAISON et al., 2005) e a existência de outros sintomas psiquiátricos como maníacos ou de ansiedade, não puderam ser controlados. A prevalência de hipotireoidismo e anemia causados pelo tratamento anti-viral (HADZIYANNIS et al., 2004; MANNIS et al., 2001; MARAZUELA et al., 1996) podem repercutir na incidência de sintomas físicos que potencialmente podem se confundir com a síndrome depressiva; esta variável também não foi controlada em nosso estudo. Os instrumentos utilizados em nosso estudo, assim como dos estudos anteriores, não são baseados em pontos de corte definidos para população portadora de hepatite C, o que pode promover fragilidade nos graus de sensibilidade e especificidade. O tamanho de nossa amostra de 50 pacientes estudados foi relativamente pequeno; estudos com maiores casuísticas e seguindo bases metodológicas de qualidade poderão confirmar nossos resultados.

A alta incidência de depressão induzida por INF em nosso estudo, corroborada pelos achados anteriores de outros autores, formam o cenário que alerta para a necessidade de atenção a este desfecho. A depressão induzida pelo INF pode implicar em condicionamento desfavorável na resposta virológica sustentada - insucesso no tratamento anti-viral - e em prejuízos na qualidade de vida do paciente sob tratamento.

O uso de instrumentos psicométricos que avaliam a existência de sintomas depressivos - para *screening* pré-tratamento e durante os distintos momentos durante o tratamento - pode sustentar o adequado reconhecimento deste agravo à saúde mental destes pacientes. Não há, até o momento, instrumento psicométrico validado para a população portadora de hepatite C e que suporte ponto de corte definido. Todavia, a utilização de escalas como o BDI e a CES-D fornecem bons subsídios para o gerenciamento desta condição mórbida nestes pacientes.

A intervenção correta com medicamento antidepressivo e a atenção do profissional de saúde às demandas psicológicas deste pacientes podem repercutir favoravelmente à qualidade de vida do indivíduo, à aderência ao tratamento anti-viral e à resposta virológica sustentada de erradicação do HCV. Cooperação entre hepatologistas e psiquiatras, neste ambiente, é medida que deve ser estimulada.

O cuidado ao portador de hepatite C durante o tratamento remete a pressupostos de aforisma hipocrático. Alguns pacientes submetidos à terapia com INF peguilado e ribavirina obtém a cura através da resposta virológica sustentada; alívio e conforto através da observação da qualidade de vida, inclusive durante o tratamento anti-viral na possibilidade de síndrome depressiva, são horizontes primordiais para todos os pacientes.

## 7 CONCLUSÃO

A conclusão de nosso estudo é que, na população portadora de hepatite C, o uso do INF peguilado parece realmente agravar a intensidade de sintomas depressivos. O INF peguilado parece interferir para variabilidade com incremento na intensidade destes sintomas depressivos ao longo do tratamento. Espera-se que portadores de hepatite C submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina apresentem incidência aumentada de sintomatologia depressiva.

Sustentado em nossos resultados, concluímos em especificidade a seguir.

Verificou-se que pacientes infectados pelo HCV submetidos ao tratamento com INF peguilado e ribavirina apresentaram alta incidência de depressão (46%).

Verificou-se variação estatisticamente significativa no incremento dos escores das médias de sintomas depressivos nos distintos momentos ao longo do tratamento anti-viral. A moda de intensidade de sintomas depressivos foi identificada, pelos 2 instrumentos psicométricos – CES-D e BDI -, na 24ª semana de tratamento, o que diverge de outros estudos internacionais anteriores que apontaram para semana 12 como o pico de intensidade dos sintomas depressivos.

Não houve qualquer associação entre a incidência de depressão induzida por INF e as variáveis demográficas, biomédicas ou sociais, exceto as variáveis de histórico de abuso de álcool – pelo CAGE - e uso de drogas ilícitas no passado.

O uso dos instrumentos psicométricos como a CES-D e o BDI que avaliam a existência de sintomas depressivos – no *screening* pré-tratamento e durante os distintos momentos durante o tratamento – se mostrou útil para determinar a variabilidade dos escores de depressão, podendo sustentar o adequado reconhecimento deste agravo à saúde mental destes pacientes. O BDI mostrou maior capacidade de detectar a variabilidade dos sintomas depressivos ao longo do tratamento. Não há, até o momento, instrumento psicométrico validado para a população portadora de hepatite C e que suporte ponto de corte definido. Todavia, a utilização de escalas como a CES-D e o BDI para observação objetiva longitudinal pode fornecer bons subsídios para o gerenciamento desta condição mórbida nestes pacientes.

As sub-escalas psicomotoras ou somáticas da CES-D e BDI apresentaram fortes coeficientes de correlação com as escalas respectivas totais da CES-D e BDI. Verificou-se que a síndrome depressiva induzida pelo INF pareceu não sofrer

influência pronunciada ou exagerada de sintomas somáticos ou psicomotores pela avaliação das sub-escalas em relação às escalas totais; o INF parece influenciar de maneira homogênea todas as dimensões do instrumento; a dimensão psicomotora ou somática foi representativa em semelhança da variabilidade geral nas escalas totais.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-FILHO, N; MARI, J DE J; COUTINHO, E; FRANÇA, JF; FERNANDES, J; ANDREOLI, SB; BUSNELLO, ED. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity: methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. [S.l.], v. 171, p. 524-529, 1997.
- ALTER, MJ. Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol*. [S.l.], v. 48, n. 1, p. 2-4, 2008.
- ALTER, MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology*. [S.l.], v. 5, n.1, S93-S98, 2002.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-IV-TRTM*. 4. ed. Porto Alegre, RS: ArtMed, 2002.
- ANGELINO, AF; TREISMAN, GJ. Evidence-informed assessment and treatment of depression in HCV and interferon-treated patients. *Int Rev Psychiatry*. [S.l.], v. 17, n. 6, p. 471-476, 2005.
- ARMSTRONG, GL; ALTER, MJ; MCQUILLAN, GK; MARGOLIS, HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: Implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology*. [S.l.], v. 31, n. 3, p. 777-782, 2000.
- ARMSTRONG, GL; WASLEY, A; SIMARD, EP; MCQUILLAN, GM; KUHNERT, WL; ALTER, MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med*. [S.l.], v. 144, n. 10, p. 705-714, 2006.
- BARRERA, JM; BRUGUERA, M; ERCILLA, MG; GIL, C; CELIS, R; GIL, MP; DEL VALLE ONORATO, M; RODÉS, J; ORDINAS, A. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology*. [S.l.], v. 21, n. 3, p. 639-644, 1995.
- BARRETT, S; GOH, J; COUGHLAN, B; RYAN, E; STEWART, S; COCKRAM, A; O'KEANE, JC; CROWE, J. The natural course of hepatitis C virus infection after 22 years in a unique homogenous cohort: Spontaneous viral clearance and chronic HCV infection. *Gut*. [S.l.], v. 49, n. 3, p. 423-430, 2001.
- BECK, AT; WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. [S.l.], v. 4, p. 561-571, 1961.



BERNSTEIN, D; KLEINMAN, L; BARKER, CM; REVICKI, DA; GREEN, J. Relationship of health-related quality of life to treatment adherence and sustained response in chronic hepatitis C patients. *Hepatology*. [S.l.], v. 35, n. 3, p. 704-708, 2002.

BONACCORSO, S; MARINO, V; BIONDI, M; GRIMALDI, F; IPPOLITI, F; MAES, M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord*. [S.l.], v. 72, n. 3, p. 237-241, 2002.

BORGHI-SCOAZEC, G; MERLE, P; SCOAZEC, JY; CLAUDY, A; TREPO, C. Onset of dermatitis herpetiformis after treatment by interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. [S.l.], v. 40, n. 5, p. 871-872, 2004.

BRAU, N; BINI, EJ; STANCIC, S; FINCH, DA; AYTAMAN, A. Severe migraine headaches are caused by ribavirin but not by interferon alpha-2B in combination therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol*. [S.l.], v. 38, n. 6, p. 871-872, 2003.

BUSEK, S; OLIVEIRA, G. Molecular epidemiology of the hepatitis C virus in Brazil. *Genet Mol Res*. [S.l.], v. 2, n. 1, p. 117-123, 2003.

CALIL, HM; PIRES, MLN. Aspectos gerais das escalas de avaliação de depressão. *Rev Psiquiatr Clin*. [S.l.], v. 25, n. 5, p. 240-244, 1998.

CAMPIOTTO, S; PINHO, JR; CARRILHO, FJ; SILVA, LC; SOUTO, FJ; SPINELLI, V; PEREIRA, LM; COELHO, HS; SILVA, AO; FONSECA, JC; ROSA, H; LACET, CM; BERNARDINI, AP. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. [S.l.], v. 38, n. 1, p. 41-49, 2005.

CAPURON, L; NEURAUTER, G; MUSSELMAN, DL; LAWSON, DH; NEMEROFF, CB; FUCHS, D; MILLER, AH. Interferon-alpha-induced changes in tryptophan metabolism, relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry*. [S.l.], v. 54, n. 9, p. 906-914, 2003.

CAPURON, L; RAISON, C; MUSSELMAN, D; LAWSON, D; NEMEROFF, C; MILLER, AH. Association of exaggerated HPA axis response to the initial injection of interferon-alpha with development of depression during interferon-alpha therapy. *Am J Psychiatry*. [S.l.], v. 160, n. 7, p. 1342-1345, 2003.

CASTERA, L; ZIGANTE, F; BASTIE, A; BUFFET, C; DHUMEAUX, D; HARDY, P. Incidence of interferon alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. [S.l.], v. 35, n. 4, p. 978-979, 2002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Hepatitis C*. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV.htm>. Acesso em: 8 de dez. 2008.

CHOO, QL; KUO, G; WEINER, AJ; OVERBY, LR; BRADLEY, DW; HOUGHTON, M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. [S.l.], v. 244, n. 4902, p. 359-362, 1989.

CLARK, CH; MAHONEY, JS; CLARK, DJ; ERIKSEN, LR. Screening for depression in a hepatitis C population: the reliability and validity of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). *J Adv Nurs*. v. 40, n. 3, p. 361-369, 2002.

COELHO, HSM; SEGADAS, JA; BRANDÃO-MELLO, CE; NABUCO, L. *Hepatites*. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2006.

CONSTANT, A; CASTERA, L; DANTZER, R; COUZIGOU, P; DE LEDINGHEN, V; DEMOTES-MAINARD, J; HENRY, C. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*. [S.l.], v. 66, n. 8, p. 1050-1057, 2005.

DAN, AA; MARTIN, LM; CRONE, C; ONG, JP; FARMER, DW; WISE, T; ROBBINS, SC; YOUNOSSI, ZM. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. [S.l.], v. 44, n. 3, p. 491-498, 2006.

DAVIS, GL. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. *Hepatology*, [S.l.], v. 36, n. 5 Suppl 1, p. S145-151, 2002.

DAVIS, GL; ESTEBAN-MUR, R; RUSTGI, V; HOEFS, J; GORDON, SC; TREPO, C; SHIFFMAN, ML; ZEUZEM, S; CRAXI, A; LING, MH; ALBRECHT, J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med*. [S.l.], v. 339, n. 21, p. 1493-1499, 1998.

DE ALMEIDA, AJ; CAMPOS-DE-MAGALHÃES, M; ANTONIETTI, CL; BRANDÃO-MELLO, CE; DA SILVA, ML; DE OLIVEIRA, RV; DO ESPÍRITO-SANTO, MP; YOSHIDA, CF; LAMPE, E. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection. *Hematology*. [S.l.], v. 14, n. 1, p. 49-58, 2009.

DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS HEPATITIS C RESOURCE CENTER; YEE, HS; CURRIE, SL; DARLING, JM; WRIGHT, TL; YEE, HS. Management and treatment of hepatitis C viral infection: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center program and the National Hepatitis C Program office. *Am J Gastroenterol.* [S.l.], v. 101, n. 10, p. 2360-2378, 2006.

DI BISCEGLIE, AM; GHALIB, RH; HAMZEH, FM; RUSTGI, VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* [S.l.], v. 14, n. 10, p. 721-729, 2007.

DIEPERINK, E; HO, SB; THURAS, P; WILLENBRING, ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics.* [S.l.], v. 44, n. 2, p. 104-112, 2003.

DINWIDDIE, SH; SCHICKER, L; NEWMAN, T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. *Am J Psychiatry.* [S.l.], v. 160, n. 1, p. 172-174, 2003.

DUNN, G; SHAM, P; HAND, D. Statistics and the Nature of Depression. *Psychol Med.* [S.l.], v. 23, n. 4, p. 871-889, 1993.

DUSHEIKO, G; SCHMILOVITZ-WEISS, H; BROWN, D; MCOMISH, F; YAP, PL; SHERLOCK, S; MCINTYRE, N; SIMMONDS, P. Hepatitis C virus genotypes: An investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology.* [S.l.], v. 19, n. 1, p. 13-18, 1994.

EL-SERAG, HB; KUNIK, M; RICHARDSON, P; RABENECK, L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology.* [S.l.], v. 123, n. 2, p. 476-482, 2002.

FARCI, P; ALTER, H; GOVINDARAJAN, S; WONG, DC; ENGLE, R; LESNIEWSKI, RR; MUSHAHWAR, IK; DESAI, SM; MILLER, RH; OGATA, N; et al. Lack of protective immunity against reinfection with hepatitis C virus. *Science.* [S.l.], v. 258, n. 5079, p. 135-140, 1992.

FARCI, P; ALTER, HJ; WONG, D; MILLER, RH; SHIH, JW; JETT, B; PURCELL, RH. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med.* [S.l.], v. 325, n. 2, p. 98-104, 1991.

FATTOVICH, G; GIUSTINA, G; DEGOS, F; TREMOLADA, F; DIODATI, G; ALMASIO, P; NEVENS, F; SOLINAS, A; MURA, D; BROUWER, JT; THOMAS, H; NJAPOUM, C; CASARIN, C; BONETTI, P; FUSCHI, P; BASHO, J; TOCCO, A; BHALLA, A; GALASSINI, R; NOVENTA, F; SCHALM, SW; REALDI, G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: A retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. [S.l.], v. 112, n. 2, p. 463-472, 1997.

FONTANA, RJ; KRONFOL, Z; LINDSAY, KL; BIELIAUSKAS, LA; PADMANABHAN, L; BACK-MADRUGA, C; LOK, AS; STODDARD, AM; HALT-C TRIAL GROUP. Changes in mood states and biomarkers during peginterferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. [S.l.], v. 103, n. 11, p. 2766-2775, 2008.

FONTANA, RJ; SCHWARTZ, SM; GEBREMARIAM, A; LOK, AS; MOYER, CA. Emotional distress during interferon-alpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. [S.l.], v. 43, n. 5, p. 378-385, 2002.

FORMANN, E; STAUBER, R; DENK, DM; JESSNER, W; ZOLLNER, G; MUNDA-STEINDL, P; GANGL, A; FERENCI, P. Sudden hearing loss in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon/ribavirin. *Am J Gastroenterol*. [S.l.], v. 99, n. 5, p. 873-877, 2004.

FORTON, D; ALLSOP, J; COX, I; HAMILTON, G; WESNES, K; THOMAS, HC; TAYLOR-ROBINSON, SD. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. *AIDS*. [S.l.], v. 19, n. 19 Suppl 3, p. S53-S63, 2005.

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*. v. 27, n. 1, p. 209-212, 1998.

FRIED, MW; SHIFFMAN, ML; REDDY, KR; SMITH, C; MARINOS, G; GONÇALES, FL Jr; HÄUSSINGER, D; DIAGO, M; CAROSI, G; DHUMEAUX, D; CRAXI, A; LIN, A; HOFFMAN, J; YU, J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. [S.l.], v. 347, n. 13, p. 975-982, 2002.

GARFEIN, RS; VLAHOV, D; GALAI, N; DOHERTY, MC; NELSON, KE. Viral infections in short-term injection drug users: The prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T- lymphotropic viruses. *Am J Public Health*. [S.l.], v. 86, n. 5, p. 655-661, 1996.

GEORGETSON, MJ; YARZE, JC; LALOS, AT; WEBSTER, GF; MARTIN, P. Exacerbation of psoriasis due to interferon-alpha treatment of chronic active hepatitis. *Am J Gastroenterol.* [S.l.], v. 88, n. 10, p. 1756-1758, 1993.

GORESTEIN, C; ANDRADE, L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clin.* [S.l.], v. 25, n. 5, p. 245-250, 1998.

GORENSTEIN, C; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res.* [S.l.], v. 29, n. 4, p. 453-457, 1996.

HADZIYANNIS, SJ; SETTE, H JR; MORGAN, TR; BALAN, V; DIAGO, M; MARCELLIN, P; RAMADORI, G; BODENHEIMER, H Jr; BERNSTEIN, D; RIZZETTO, M; ZEUZEM, S; POCKROS, PJ; LIN, A; ACKRILL, AM; PEGASYS INTERNATIONAL STUDY GROUP. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* [S.l.], v. 140, n. 5, p. 346-355, 2004.

HALFON, P; BACQ, Y; DE MURET, A; PENARANDA, G; BOURLIERE, M; OUZAN, D; TRAN, A; BOTTA, D; RENOU, C; BRECHOT, MC; DEGOTT, C; PARADIS, V. Comparison of test performance profile for blood tests of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol.* [S.l.], v. 46, n. 3, p. 395-402, 2007.

HAUSER, P; KHOSLA, J; AURORA, H; LAURIN, J; KLING, MA; HILL, J; GULATI, M; THORNTON, AJ; SCHULTZ, RL; VALENTINE, AD; MEYERS, CA; HOWELL, CD. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry.* [S.l.], v. 7, n. 9, p. 942-947, 2002.

HAYS, RD; WELLS, KB; SHERBOURNE, CD; ROGERS, W; SPRITZER, K. Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illness. *Arch Gen Psychiatry.* [S.l.], v. 52, n. 1, p. 11-19, 1995.

HORIKAWA, N; YAMAZAKI, T; IZUMI, N; UCHIHARA, M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *Gen Hosp Psychiatry.* [S.l.], v. 25, n. 1, p. 34-38, 2003.

HOSODA, S; TAKIMURA, H; SHIBAYAMA, M; KANAMURA, H; IKEDA, K; KUMADA, H. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci.* [S.l.], v. 54, n. 5, p. 565-572, 2000.

HU, KQ; TONG, MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus- related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology.* [S.l.], v. 29, n. 4, p. 1311-1316, 1999.

HUNT, CM; DOMINITZ, JA; BUTE, BP; WATERS, B; BLASI, U; WILLIAMS, DM. Effect of interferon-alpha treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci.* [S.l.], v. 42, n. 12, p. 2482-2486, 1997.

JAKICHE, A; PAREDEZ, EC; TANNAN, PK; GEPPERT, C; SONTAG, VL; QUALLS, CR; BLAIR, DA; DETTMER, EL. Trend of depression and the use of psychiatric medications in U.S. Veterans with hepatitis C during interferon-based therapy. *Am J Gastroenterol.* [S.l.], v. 102, n. 11, p. 2426-2433, 2007.

KANNO, A; YAMADA, M; ABE, M; OKAMOTO, Y. A case of interferon alpha-induced manic psychosis in chronic hepatitis C. *Tohoku J Exp Med.* [S.l.], v. 187, n. 1, p. 79-82, 1999.

KESSLER, RC; BERGLUND, P; DEMLER, O; JIN, R; MERIKANGAS, KR; WALTERS, EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* [S.l.], v. 62, n. 6, p. 593-602, 2005.

KESSLER, RC; CHIU, WT; DEMLER, O; MERIKANGAS, KR; WALTERS, EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* v. 62, n. 6, p. 617-627, 2005.

KRAUS, MR; SCHAFER, A; AL-TAIE, O; SCHEURLLEN, M. Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J Viral Hepat.* [S.l.], v. 12, n. 1, p. 96-100, 2005.

KRAUS, MR; SCHÄFER, A; CSEF, H; SCHEURLLEN, M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* [S.l.], v. 11, n. 12, p. 1769-1774, 2005.

KRAUS, MR; SCHÄFER, A; CSEF, H; SCHEURLLEN, M; FALLER, H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. [S.l.], v. 41, n. 5, p. 377-384, 2000.

KRAUS, MR; SCHÄFER, A; FALLER, H; CSEF, H; SCHEURLLEN, M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry*. [S.l.], v. 64, n. 6, p. 64(6):708-714, 2003.

KRAUS MR, SCHÄFER A, WISSMANN S, REIMER P, SCHEURLLEN M. Neurocognitive changes in patients with hepatitis C receiving interferon alfa-2b and ribavirin. *Clin Pharmacol Ther*. [S.l.], v. 77, n. 1, p. 90-100, 2005.

KRAUS, MR; SCHAFFER, A; SCHOTTKER, K; KEICHER, C; WEISSBRICH, B; HOFBAUER, L; SCHEURLLEN M. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. [S.l.], v. 57, n. 4, p. 531-536, 2008.

KWON, YS; CHOE, YH; CHIN, HS. Development of glaucoma in the course of interferon alpha therapy for chronic hepatitis B. *Yonsei Med J*. [S.l.], v. 42, n. 1, p. 134-136, 2001.

LANG, CA; CONRAD, S; GARRETT, L; BATTISTUTTA, D; COOKSLEY, WG; DUNNE, MP; MACDONALD, GA. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. *J Pain Symptom Manage*. [S.l.], v. 31, n. 4, p. 335-344, 2006.

LAU, JY; DAVIS, GL; PRESCOTT, LE; MAERTENS, G; LINDSAY, KL; QIAN, K; MIZOKAMI, M; SIMMONDS, P. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen in tertiary referral centers in the United States. *Ann Intern Med*. [S.l.], v. 124, n. 10, p. 868-876, 1996.

LIEB, K; ENGELBRECHT, MA; GUT, O; FIEBICH, BL; BAUER, J; JANSSEN, G; SCHAEFER, M. Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFNalpha): results from a prospective study. *Eur Psychiatry*. [S.l.], v. 21, n. 3, p. 204-210, 2006.

LOFTIS, JM; MATTHEWS, AM; HAUSER, P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. *Drugs*. [S.l.], v. 66, n. 2, p. 155-174, 2006.

LOFTIS, JM; SOCHERMAN, RE; HOWELL, CD; WHITEHEAD, AJ; HILL, JA; DOMINITZ, JA; HAUSER, P. Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci Lett.* [S.l.], v. 365, n. 2, p. 87-91, 2004.

MADDOCK, C; LANDAU, S; BARRY, K; MAULAYAH, P; HOTOPF, M; CLEARE, AJ; NORRIS, S; PARIANTE, CM. Psychopathological symptoms during interferon-alpha and ribavirin treatment: effects on virologic response. *Mol Psychiatry.* [S.l.], v. 10, n. 4, p. 332-333, 2005.

MAJER, M; WELBERG, LA; CAPURON, L; PAGNONI, G; RAISON, CL; MILLER, AH. IFN-alpha-induced motor slowing is associated with increased depression and fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Brain Behav Immun.* [S.l.], v. 22, n. 6, p. 870-80, 2008.

MALAGUARNERA, M; DI FAZIO, I; RESTUCCIA, S; PISTONE, G; FERLITO, L; RAMPELLO, L. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology.* [S.l.], v. 37, n. 2, p. 93-97, 1998.

MANESIS, EK; MOSCHOS, M; BROUZAS, D; KOTSIRAS, J; PETROU, C; THEODOSIADIS, G; HADZIYANNIS, S. Neurovisual impairment: a frequent complication of alpha-interferon treatment in chronic viral hepatitis. *Hepatology.* [S.l.], v. 27, n. 5, p. 1421-1427, 1998.

MANNS, MP; MCHUTCHISON, JG; GORDON, SC; RUSTGI, VK; SHIFFMAN, M; REINDOLLAR, R; GOODMAN, ZD; KOURY, K; LING, M; ALBRECHT, JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: A randomised trial. *Lancet.* [S.l.], v. 358, n. 9286, p. 958-65, 2001.

MARAZUELA, M; GARCÍA-BUEY, L; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, B; GARCÍA-MONZÓN, C; ARRANZ, A; BORQUE, MJ; MORENO-OTERO, R. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* [S.l.], v. 44, n. 6, p. 635-42, 1996.

MARCELLIN P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease. *J Hepatol.* [S.l.], v. 31, n. 31Suppl 1, p. 9-16, 1999.

MARTINS, GA. Sobre confiabilidade e validade. *RBGN.* [S.l.], v. 8, n. 20, p. 1-12, 2005.



MARTÍN-SANTOS, R; DÍEZ-QUEVEDO, C; CASTELLVÍ, P; NAVINÉS, R; MIQUEL, M; MASNOU, H; SOLER, A; ARDEVOL, M; GARCÍA, F; GALERAS, JA; PLANAS, R; SOLÀ, R. De Novo Depression and Anxiety Disorders and Influence on Adherence During Peginterferon-Alpha-2a and Ribavirin Treatment in Patients With Hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* [S.l.], v. 27, n. 3, p. 257-265, 2008.

MASUR, J; MONTEIRO, MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res.* [S.l.], v. 16, n. 3, p. 215-218, 1983.

MCANDREWS, M; FARCNIK, K; CARLEN, P; DAMYANOVICH, A; MRKONJIC, M; JONES, S; HEATHCOTE, EJ. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology.* [S.l.], v. 41, n. 4, p. 801-808, 2005.

MCHUTCHISON, J; SULKOWSKI, M. Scientific rationale and study design of the individualized dosing efficacy vs flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy (IDEAL) trial: determining optimal dosing in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* [S.l.], v. 15, n. 7, p. 475-481, 2008.

MCHUTCHISON, JG; GORDON, SC; SCHIFF, ER; SHIFFMAN, ML; LEE, WM; RUSTGI, VK; GOODMAN, ZD; LING, MH; CORT, S; ALBRECHT, JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med.* [S.l.], v. 339, n. 21, p. 1485-1492, 1998.

MIYAOKA, H; OTSUBO, T; KAMIJIMA, K; ISHII, M; ONUKI, M; MITAMURA, K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry.* [S.l.], v. 156, n. 7, p. 1120, 1999.

MULDER, RT; ANG, M; CHAPMAN, B; ROSS, A; STEVENS, IF; EDGAR, C. Interferon treatment is not associated with a worsening of psychiatric symptoms in patients with hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* [S.l.], v. 15, n. 3, p. 300-303, 2000.

MURPHY, DL.; PICKAR, D; ALTERMAN, IS. Methods for the Quantitative Assessment of Depressive and Manic Behavior. In: E. Burdock, A. Sudilovsky, S. Gershon (Org.), *The Behavior of Psychiatric Patients: Quantitative Techniques for Evaluation.* New York: Marcel Dekker, 1982. p. 355-392.

MURPHY, EL; BRYZMAN, SM; GLYNN, SA; AMETI, DI; THOMSON, RA; WILLIAMS, AE; NASS, CC; OWNBY, HE; SCHREIBER, GB; KONG, F; NEAL, KR; NEMO, GJ. Risk Factors for Hepatitis C Virus Infection in United States Blood Donors. NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Hepatology*. [S.l.], v. 31, n. 3, p. 756-762, 2000.

MURPHY, JM; LAIRD, NM; MONSON, RR; SOBOL, AM; LEIGHTON, AH. A 40-year perspective on the prevalence of depression: the Stirling County Study. *Arch Gen Psychiatry*. v. 57, n. 3, p. 209-215, 2000.

MURRAY, CJL; LOPEZ, AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. [S.l.], v. 349, n. 9063, p. 1436-1442, 1997.

NERI, S; PULVIRENTI, D; BERTINO, G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig*. [S.l.], v. 26, n. 11, p. 655-662, 2006.

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PROGRAM. *Management of Hepatitis C: 2002*. Disponível em: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>. Acesso em: 8 de dez. 2008.

NOTO, H; RASKIN, P. Hepatitis C infection and diabetes. *J Diabetes Complications*. [S.l.], v. 20, n. 2, p. 113-120, 2006.

OHTO, H; TERAZAWA, S; SASAKI, N; SASAKI, N; HINO, K; ISHIWATA, C; KAKO, M; UJIIE, N; ENDO, C; MATSUI, A; et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med*. [S.l.], v. 330, n. 11, p. 744-750, 1994.

OLIVEIRA, ML; BASTOS, FI; SABINO, RR; PATZOLD, U; SCHREIER, E; PAULI, G; YOSHIDA, CF. Distribution of HCV genotypes among different exposure categories in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. [S.l.], v. 32, n. 3, p. 279-282, 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Tradução: Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1993.

OSTAPOWICZ, G; WATSON, KJR; LOCARNINI, SA; DESMOND, PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology*. [S.l.], v. 27, n. 6, p. 1730-1735, 1998.

PARIANTE, CM; ORRU, MG; BAITA, A; FARCI, MG; CARPINIELLO, B. Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet*. [S.l.], v. 354, n. 9173, p. 131-132, 1999.

PEREIRA, BJ; MILFORD, EL; KIRKMAN, RL; LEVEY, AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med*. [S.l.], v. 325, n. 7, p. 454-460, 1991.

PLANAS, R; BALLESTE, B; ALVAREZ, MA; RIVERA, M; MONTOLIU, S; GALERAS, JA; SANTOS, J; COLL, S; MORILLAS, RM; SOLÀ, R. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol*. [S.l.], v. 40, n. 5, p. 823-830, 2004.

POWELL, EE; EDWARDS-SMITH, CJ; HAY, JL; CLOUSTON, AD; CRAWFORD, DH; SHORTHOUSE, C; PURDIE, DM; JONSSON, JR. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology*. [S.l.], v. 31, n. 4, p. 828-833, 2000.

POYNARD, T; BEDOSSA, P; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINICIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. [S.l.], v. 349, n. 9055, p. 825-832, 1997.

QUARANTINI, LC; BRESSAN, RA; GALVÃO, A; BATISTA-NEVES, S; PARANÁ, R; MIRANDA-SCIPPA, A. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon-alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int*. [S.l.], v. 27, n.8, p. 1098-1102, 2007.

RADLOFF, LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. [S.l.], v. 1, n. 3, p. 385-401, 1977.

RAISON, CL; BORISOV, AS; BROADWELL, SD; CAPURON, L; WOOLWINE, BJ; JACOBSON, IM; NEMEROFF, CB; MILLER, AH. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*. [S.l.], v. 66, n. 1, p. 41-48, 2005.

RAMOS-CASALS, M; MANA, J; NARDI, N; BRITO-ZERÓN, P; XAUBET, A; SÁNCHEZ-TAPIAS, JM; CERVERA, R; FONT, J; HISPAMEC STUDY GROUP. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. [S.l.], v. 84, n. 2, p. 69-80, 2005.

RASKIN, A; SCHULTERBRANDT, MS; REATING, N; MCKEON, JJ. Replication of factors of psychopathology in interview, ward behavior and self-report ratings of hospitalized depressives. *J Nerv Ment Dis.* [S.I.], v. 148, n. 1, p. 87-98, 1969.

REGEV, A; BERHO, M; JEFFERS, LJ; MILIKOWSKI, C; MOLINA, EG; PYRSOPOULOS, NT; FENG, ZZ; REDDY, KR; SCHIFF, ER. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* [S.I.], v. 97, n. 10, p. 2614-2618, 2002.

REICHENBERG, A; GORMAN, JM; DIETERICH, DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS.* [S.I.], v. 19, n. Suppl 3, p. S174-S178, 2005.

RIBEIRO, VM. Alfabetismo funcional: referências conceituais e metodológicas para a pesquisa. *Educ Soc.* [S.I.], v. 18, n. 60, p. 144-158, 1997.

SCALORI, A; APALE, P; PANIZZUTI, F; MASCOLI, N; PIOLTELLI, P; POZZI, M; REDAELLI, A; ROFFI, L; MANCIA, G. Depression during interferon therapy for chronic viral hepatitis: early identification of patients at risk by means of a computerized test. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* [S.I.], v. 12, n. 5, p. 505-509, 2000.

SCALORI, A; POZZI, M; BELLIA, V; APALE, P; SANTAMARIA, G; BORDONI, T; REDAELLI, A; AVOLIO, A; PARRAVICINI, P; PIOLTELLI, P; ROFFI, L. Interferon-induced depression: prevalence and management. *Dig Liver Dis.* [S.I.], v. 37, n. 2, p. 102-107, 2005.

SCHAEFER, M; HINZPETER, A; MOHMAND, A; JANSSEN, G; PICH, M; SCHWAIGER, M; SARKAR, R; FRIEBE, A; HEINZ, A; KLUSCHKE, M; ZIEMER, M; GUTSCHE, J; WEICH, V; HALANGK, J; BERG, T. Hepatitis C treatment in "difficult-to-treat" psychiatric patients with pegylated interferon-alpha and ribavirin: response and psychiatric side effects. *Hepatology.* [S.I.], v. 46, n. 4, p. 991-998, 2007.

SCHAFER, M; SCHMIDT, F; FOLWACZNY, C; LORENZ, R; MARTIN, G; SCHINDLBECK, N; HELDWEIN, W; SOYKA, M; GRUNZE, H; KOENIG, A; LOESCHKE, K. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology.* [S.I.], v. 37, n. 2, p. 443-451, 2003.

SCHAFER, A; WITTCHEN, HU; SEUFERT, J; KRAUS, MR. Methodological approaches in the assessment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C: a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res.* [S.I.], v. 16, n. 4, p. 186-201, 2007.

SCHREIBER, GB; BUSCH, MP; KLEINMAN, SH; KORELITZ, JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med.* [S.l.], v. 334, n. 26, p. 1685-1690, 1996.

SEEFF, LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology.* [S.l.], v. 26, n. 3 Suppl 1, p. 21S-28S, 1997.

SHIFFMAN, ML. Pegylated interferons: what role will they play in the treatment of chronic hepatitis C? *Curr Gastroenterol Rep.* [S.l.], v. 3, n. 1, p. 30-37, 2001.

SILVEIRA, DX; JORGE, MR. Propriedades psicométricas da escala de rastreamento populacional para depressão CES-D em populações clínica e não clínica de adolescentes e adultos jovens. *Rev Psiquiatr Clin.* [S.l.], v. 25, p. 251-61, 1998.

SIMMONDS, P; ALBERTI, A; ALTER, HJ; BONINO, F; BRADLEY, DW; BRECHOT, C; BROUWER, JT; CHAN, SW; CHAYAMA, K; CHEN, DS; et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology.* [S.l.], v. 19, n. 5, p. 1321-1324, 1994.

SIMSEK, H; SAVAS, C; AKKIZ, H; TELATAR, H. Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. *Dermatology.* [S.l.], v. 193, n. 1, p. 65-66, 1996.

STRADER, DB; WRIGHT, T; THOMAS, DL; SEEF, LB; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* [S.l.], v. 39, n. 4, p. 1147-1171, 2004.

STRITE, D; VALENTINE, AD; MEYERS, CA. Manic episodes in two patients treated with interferon alpha. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* [S.l.], v. 9, n. 2, p. 273-276, 1997.

SULKOWSKI, M, LAWITZ, E, SHIFFMAN, ML, et al. Final results of the ideal (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIB study (abstract). *J Hepatol.* [S.l.], v. 2, p. S370, 2008.

SUTER, CC; WESTMORELAND, BF; SHARBROUGH, FW; HERMANN, RC Jr. Electroencephalographic abnormalities in interferon encephalopathy: a preliminary report. *Mayo Clin Proc.* [S.l.], v. 59, n. 12, p. 847-850, 1984.

TANAKA, H; MAESHIMA, S; SHIGEKAWA, Y; UEDA, H; HAMAGAMI, H; KIDA, Y; ICHINOSE, M. Neuropsychological impairment and decreased regional cerebral blood flow by interferon treatment in patients with chronic hepatitis: a preliminary study. *Clin Exp Med.* [S.I.], v. 6, n. 3, p. 124-128, 2006.

THEIN, HH; YI, Q; DORE, GJ; KRAHN, MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* [S.I.], v. 48, n. 2, p. 418-431, 2008.

THOMPSON, C. Affective disorders. In: Thompson C. (Org.). *The Instruments of Psychiatric Research.* London: John Wiley & Sons Ltd., 1989, p. 87-126.

TILG, H. New insights into the mechanisms of interferon alfa: An immunoregulatory and anti-inflammatory cytokine. *Gastroenterology.* [S.I.], v. 112, n. 3, p. 1017-1021, 1997.

TOSTI, A; MISCIALI, C; BARDAZZI, F; FANTI, PA; VAROTTI, C. Telogen effluvium due to recombinant interferon alpha-2b. *Dermatology.* [S.I.], v. 184, n. 2, p. 124-125, 1992.

VALENTINE, AD; MEYERS, CA. Successful treatment of interferon-alpha-induced mood disorder with nortriptyline. *Psychosomatics.* [S.I.], v. 36, n. 4, p. 418-419, 1995.

VANDELLI, C; RENZO, F; ROMANO, L; TISMINETZKY, S; DE PALMA, M; STROFFOLINI, T; VENTURA, E; ZANETTI, A. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* [S.I.], v. 99, n. 5, p. 855-859, 2004.

WEISSENBORN, K; KRAUSE, J; BOKEMEYER, M; HECKER, H; SCHÜLER, A; ENNEN, JC; AHL, B; MANN, MP; BÖKER, KW. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol.* [S.I.], v. 41, n. 5, p. 845-851, 2004.

WEISSMAN, M.M.; SHOLOMSKAS, D.; POTTENGER, M.; PRUSOFF, B.A.; LOCKE, B.Z. Assessing Depressive Symptoms in Five Psychiatric Populations: A Validation Study. *Am J Epidemiol.* [S.I.], v. 106, n. 3, p. 203-214, 1977.

WICHERS, MC; KENIS, G; LEUE, C; KOEK, G; ROBAEYS, G; MAES, M. Baseline immune activation as a risk factor for the onset of depression during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry.* [S.I.], v. 60, n. 1, p. 77-79, 2006.

WICHERS, MC; KOEK, GH; ROBAEYS, G; PRAAMSTRA, AJ; MAES, M. Early increase in vegetative symptoms predicts IFN-alpha-induced cognitive-depressive changes. *Psychol Med.* [S.l.], v. 35, n. 3, p. 433-441, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Mental and neurological disorders*, 2001.

Disponível em:

[http://www.who.int/whr/2001/media\\_centre/en/whr01\\_fact\\_sheet1\\_en.pdf](http://www.who.int/whr/2001/media_centre/en/whr01_fact_sheet1_en.pdf). Acesso em: 22 de jul. 2008.

ZEUZEM, S; HERRMANN, E; LEE, JH; FRICKE, J; NEUMANN, AU; MODI, M; COLUCCI, G; ROTH, WK. Viral kinetics in patients with chronic hepatitis C treated with standard or peginterferon alpha2a. *Gastroenterology.* [S.l.], v. 120, n. 6, p. 1438-1447, 2001.

ZUNG, WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry.* [S.l.], v. 12, p. 63-70, 1965.

## ANEXO A - Escala de Rastreamento Populacional para Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos

### Instruções:

Segue abaixo uma lista de tipos de sentimentos e comportamentos. Solicitamos que você assinale a frequência com que tenha se sentido dessa maneira durante a semana passada

DURANTE A ÚLTIMA SEMANA :	Raramente (menos que 1 dia)	Durante pouco tempo (1 ou 2 dias)	Durante um tempo moderado (de 3 a 4 dias)	Durante a maior parte do tempo (de 5 a 7 dias)
01. Senti-me incomodado com coisas que habitualmente não me incomodam				
02. Não tive vontade de comer, tive pouco apetite				
03. Senti não conseguir melhorar meu estado de ânimo mesmo com a ajuda de familiares e amigos				
04. Senti-me, comparando-me às outras pessoas, tendo tanto valor quanto a maioria delas				
05. Senti dificuldade em me concentrar no que estava fazendo				
06. Senti-me deprimido				
07. Senti que tive de fazer esforço para dar conta das minhas tarefas habituais				
08. Senti-me otimista com relação ao futuro				
09. Considerei que a minha vida tinha sido um fracasso				
10. Senti-me amedrontado				
11. Meu sono não foi repousante				
12. Estive feliz				
13. Falei menos que o habitual				
14. Senti-me sozinho				
15. As pessoas não foram amistosas comigo				
16. Aproveitei minha vida				
17. Tive crises de choro				
18. Senti-me triste				
19. Senti que as pessoas não gostavam de mim				
20. Não consegui levar adiante minhas coisas				



## ANEXO B - Inventário de Depressão de Beck

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
  - 1 Eu me sinto triste.
  - 2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.
  - 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
  
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
  - 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
  - 2 Acho que nada tenho a esperar.
  - 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
  
3. 0 Não me sinto um fracasso.
  - 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
  - 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
  - 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
  
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
  - 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
  - 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
  - 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
  
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
  - 1 Eu me sinto culpado às vezes.
  - 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
  - 3 Eu me sinto sempre culpado.
  
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
  - 1 Acho que posso ser punido.
  - 2 Creio que vou ser punido.
  - 3 Acho que estou sendo punido.
  
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
  - 1 Estou decepcionado comigo mesmo.
  - 2 Estou enojado de mim.
  - 3 Eu me odeio.
  
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
  - 1 Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
  - 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
  - 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

- 9.** 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.  
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.  
2 Gostaria de me matar.  
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
- 10.** 0 Não choro mais que o habitual.  
1 Choro mais agora do que costumava.  
2 Agora, choro o tempo todo.  
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
- 11.** 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.  
1 Fico molesto ou irritado mais facilmente do que costumava.  
2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.  
3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
- 12.** 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.  
1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.  
2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.  
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
- 13.** 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.  
1 Adio minhas decisões mais do que costumava.  
2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.  
3 Não consigo mais tomar decisões.
- 14.** 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.  
1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.  
2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.  
3 Considero-me feio.
- 15.** 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.  
1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.  
2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.  
3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
- 16.** 0 Durmo tão bem quanto de hábito.  
1 Não durmo tão bem quanto costumava.  
2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.  
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 17.** 0 Não fico mais cansado que de hábito.  
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.  
2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.  
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.** 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.  
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.  
2 Meu apetite está muito pior agora.  
3 Não tenho mais nenhum apetite.

**19.** 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.

1 Perdi mais de 2,5 Kg.

2 Perdi mais de 5,0 Kg.

3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM ( ) NÃO ( )

**20.** 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.

1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.

2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.

3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

**21.** 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

1 Estou menos interessado por sexo que costumava.

2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.

3 Perdi completamente o interesse por sexo.

**ANEXO C - CAGE**

1. O(A) Senhor(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida alcoólica ou parar de beber?
2. As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de tomar bebidas alcoólicas?
3. O(A) Senhor(a) se sente chateado(a) consigo mesmo(a) pela maneira como costuma tomar bebidas alcoólicas?
4. Costuma tomar bebidas alcoólicas pela manhã para diminuir o nervosismo ou ressaca?