



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

Estudo da frequência do episódio depressivo maior em pacientes portadores do vírus HTLV-I

ALESSANDRO ROCHA MILAN DE SOUZA

Prof. Dra. Marzia Puccioni Sohler

Prof. Dr. José Ramón Rodríguez Arras López

ORIENTADORES

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2007



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

Dissertação apresentada ao término do Curso de Pós-Graduação *Stricto-sensu* em Neurologia, Área de Concentração Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2007

616.8 Souza, Alessandro Rocha Milan de,
S729e Estudo da frequência do episódio depressivo maior em pacientes portadores do vírus HTLV-I. Rio de Janeiro, 2007.

X, 74f.

Orientadores: Prof^a. Dr^a. Marzia Puccioni Sohler e Prof. Dr. José Ramón Rodrigues Arras López.

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia, 2007.

1. Depressão maior. 2. Vírus HTLV-I. I. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. II. Solher, Marzia Puccioni. III. Lopez, José Ramón Rodríguez Arras.



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

Estudo da freqüência do episódio depressivo maior em pacientes portadores do vírus HTLV-I

Por

ALESSANDRO ROCHA MILAN DE SOUZA

Dissertação de Mestrado

BANCA EXAMINADORA

Professora Dra. Marzia Puccioni Sohler

Professor Dr. José Ramón Rodríguez Arras López

Professor Dr. Wagner Martignoni de Figueiredo

Professor Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer

Conceito:.....

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo amparo e direção a mim concedidos em cada pequeno passo que trilhei, pelas portas que se abriram quando eu mais precisava e por ter colocado em meu caminho pessoas fundamentais para o meu aprendizado enquanto médico e ser humano. A Ele toda glória e honra.

Aos meus pais e irmão pelo , amor, incentivo, confiança..., por terem criado um terreno fértil que propiciou um amadurecimento sobre bases firmes que servirão de alicerce para toda a vida.

À minha esposa Èvlin pelo carinho, apoio, compreensão, por suportar as várias noites em que fiquei separado dela e do meu filho, para que eu pudesse escrever a tese em um ambiente tranquilo.

Ao meu filho Giovani, amor da minha vida, que apesar de ainda não compreender o motivo das separações semanais sempre me recebeu com o sorriso mais lindo do mundo.

À Professora Marzia , pelo incentivo dado mesmo nos momentos mais áridos, pela paciência, pela compreensão na minha dificuldade de ter tempo. Porque cada atribuição a mim delegada contribuiu muito para a formação profissional sem que inicialmente eu notasse. Hoje, se consigo andar com as próprias pernas devo isso também a ela.

Ao professor Ramón, amigo de outros trabalhos, pessoa simples, que me ensinou a olhar para as tarefas difíceis de forma mais objetiva. Aquele a quem recorri primeiro quando tive vontade de ingressar no mestrado e que me ajudou a

montar uma idéia de pesquisa. Obrigado pela paciência diante de tantas dúvidas e pela prestatividade em esclarecê-las, obrigado mais uma vez.

À Professora Regina Alvarenga, pelas boas risadas, pela implicância discreta e por me ensinar que ser mestre é muito mais do que “dar aulas”. Aprendi que o ensino é um processo dinâmico.

Ao Luiz, secretário da neurologia, a única pessoa capaz de prontamente me informar “o que eu estava perdendo”. Valeu a ajuda em todos os momentos!

LISTA DE ABREVIATURAS

- HTLV-I : Human T-cell lymphotropic virus type I
- DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, fourth edition
- CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Décima Revisão.
- HUGG: Hospital Universitário Gaffrée e Guinle
- HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
- HAM/TSP : HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis
- LCR: Líquido céfalo-raquídeo
- RNM: Ressonância nuclear magnética
- LLcTA : linfoma/leucemia de células T do adulto
- SNC: Sistema nervoso central
- AVC: Acidente vascular cerebral
- LES: Lupus eritematoso sistêmico
- HSV: herpes simplex vírus
- HIV: Human Immunodeficiency Vírus
- HCV: hepatitis C vírus
- MMSE: Mini exame do estado mental

LISTA DE QUADROS

| | página |
|--|--------|
| Quadro 1 - Prevalência de portadores do vírus HTLV por Estado Brasileiro (Catalan-Soares-2005)----- | 8 |
| Quadro 2 - Critérios clínicos (OMS-1989)----- | 16 |
| Quadro 3 - Prevalência da depressão maior em diferentes populações----- | 21 |

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

| | página |
|--|--------|
| Gráfico 1 ----- | 40 |
| Gráfico 2 ----- | 40 |
| Gráfico 3 ----- | 41 |
| Gráfico 4 ----- | 42 |
| Gráfico 5 ----- | 43 |
| Tabela 1 - Tabela de dados epidemiológicos dos pacientes deprimidos----- | 44 |
| Gráfico 6 ----- | 44 |
| Gráfico 7 ----- | 45 |
| Gráfico 8 ----- | 46 |
| Gráfico 9 ----- | 46 |

RESUMO

Sintomas depressivos são comuns durante ou após infecções virais. Estes sintomas fazem parte dos critérios diagnósticos para o episódio depressivo maior. Sua frequência em pacientes ambulatoriais está em torno de 40%. Contudo a importância deste fato não está esclarecida. **Objetivo:** avaliar a frequência do transtorno depressivo maior em pacientes portadores do vírus HTLV-I. **Método:** Foram estudados prospectivamente 36 pacientes portadores do vírus HTLV-1 atendidos no ambulatório de neuroinfecção do HUGG. O diagnóstico para depressão foi realizado através do DSM-IV e CID-10. Aqueles diagnosticados como portadores do episódio depressivo maior foram submetidos à escala de Hamilton (HAM-D 21 itens) e ao Inventário de Beck. Também foi aplicado o miniexame do estado mental (**Folstein et al-1975**), exceto àqueles analfabetos. **Resultado:** Foi estudado um total de 36 pacientes sendo 10 homens (28%) e 26 mulheres. A mediana da idade foi de 53 anos. Treze (36%) eram assintomáticos e o restante possuía HAM/TSP. Sessenta e um por cento tinha pelo menos um sintoma depressivo. Dez (28%) estavam deprimidos sendo nove mulheres e um homem. Todos aqueles classificados como deprimidos obtiveram pontuação na escala de HAM-D 21 itens > 7 confirmando a presença do episódio depressivo maior. Um paciente apresentou pontuação ≥ 25 caracterizando-o como deprimido grave, três com depressão moderada (18-24) e cinco com depressão leve (7-17). **Conclusão:** Sintomas depressivos bem como o episódio depressivo maior foram mais frequentes nos pacientes portadores do vírus HTLV-I se comparados à população geral.

ABSTRACT

Depressive symptoms are common following viral illness. These symptoms are part of the diagnostic criteria for the major depressive episode. Its frequency in ambulatory patients is around 40%. Although the importance of this fact or its clinical implications is not elucidated. **Objective:** to evaluate the frequency of the major depressive episode in patients carrying HTLV-I virus. **Method:** thirty six patients carrying HTLV-1 virus had been followed in the neuroinfection department of the University Hospital Gaffrée e Guinle. The diagnosis for major depression was carried through DSM-IV and CID-10. Those depressive patients had been submitted to the Hamilton (HAM-D 21 item) scale and to the Beck Inventory. Also the minimal (**Folstein et al-1975**) was applied to the all patients except the illiterate's one. **Result:** Ten men (28%) and twenty six women had been studied. The medium age was 53 years. Thirteen patients (36%) were asymptomatic and the remain had HAM/TSP. Sixty one percent of the patients had at least one depressive symptom. Ten patients (28%) were depressed being nine women and one man. All get seven or more points in the HAM-D scale, confirming the presence of the major depressive disorder. One patient presented much than 25 points, classified like severe depression, three patients with moderate depression (18-24) and five with light depression (7-17). **Conclusion:** Depressive symptoms as well as the major depressive disorder had been more frequent in the patients carrying HTLV-I virus than general population.

| SUMÁRIO | página |
|--|---------------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 2. OBJETIVO | 4 |
| 2.1. Objetivo Principal | 4 |
| 2.2. Objetivos Secundários | 4 |
| 3. JUSTIFICATIVA | 5 |
| 4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 6 |
| 4.1. O VÍRUS HTLV-I | 6 |
| 4.1.1 Definição | 6 |
| 4.1.2 Epidemiologia | 7 |
| 4.1.3 Modos de Transmissão | 8 |
| 4.1.4 Métodos de Diagnóstico | 10 |
| 4.1.5 Quadro Clínico | 14 |
| 4.1.6 HAM/TSP | 15 |
| 4.1.7 Fisiopatologia | 16 |
| 4.2 DEPRESSÃO MAIOR | 18 |
| 4.2.1 Definição e Subtipos | 18 |
| 4.2.2 Epidemiologia | 19 |
| 4.2.3 Etiologia | 22 |
| 4.2.4 Doenças Associadas | 23 |
| 4.2.5 Problemas com o Diagnóstico da Depressão | 24 |
| 4.2.6 Escalas para Diagnóstico e Quantificação da Depressão | 27 |
| a) Escalas de auto-avaliação | 27 |
| b) Escalas de Heteroavaliação | 28 |

| | |
|--|-----------|
| c) Escalas Usadas no Trabalho | 28 |
| 4.3 INFECÇÕES VIRAIS E DEPRESSÃO MAIOR | 31 |
| 4.3.1 Principais vírus associados à depressão | 31 |
| 4.3.2 Vírus HCV | 34 |
| 4.3.3 Vírus HIV | 35 |
| 4.3.4 <u>Vírus HTLV-I</u> | 36 |
| 5. METODOLOGIA | 38 |
| 5.1 Pacientes | 38 |
| 5.2 Métodos | 38 |
| 5.3 Critérios de inclusão/exclusão | 39 |
| 6. RESULTADOS | 40 |
| 7. DISCUSSÃO | 48 |
| 8. LIMITAÇÕES DO TRABALHO | 55 |
| 9. CONCLUSÃO | 56 |
| 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 58 |

1. INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus associado à leucemia de células T do adulto e a uma mielopatia também conhecida como paraparesia espástica tropical ((Uchiyama et al., 1977 /Osame et al.,1986). No Brasil a prevalência desta infecção varia de 0,04% a 1% entre pacientes doadores de sangue(Catalan-Soares .,2005). Sua transmissão ocorre pela atividade sexual, uso de drogas injetáveis, transfusão de sangue e derivados e por aleitamento materno. O risco de desenvolvimento de complicações neurológicas é de 1-2% das pessoas infectadas((Maloney et al.,1998). A idade do aparecimento dos sintomas neurológicos, em média, é de 40 anos (Cabre et al.,2000). Trata-se de uma doença de progressão lenta, que cursa com sintomas de fraqueza assimétrica nos membros inferiores (paraparesia), lombalgia, incontinência urinária e impotência. O exame neurológico revela espasticidade dos membros inferiores, sinais piramidais como clônus, Babinski e hiperreflexia, além de parestesia e perda da sensibilidade vibratória (parestesia). O diagnóstico é realizado por intermédio do exame físico e laboratorial com a presença de anticorpos anti-HTLV –I no soro e líquido cefalorraquidiano.(OMS.,1989)

O Episódio depressivo maior é definido (DSM-IV.,1994) como humor deprimido e/ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades (anedonia) em um período mínimo de duas semanas. Além disso, pelo menos, quatro dos seguintes sintomas devem estar presentes: alterações do apetite, perturbações do sono, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se e pensamentos de morte recorrentes. Os sintomas

devem persistir na maior parte do dia, praticamente todos os dias, acarretando sofrimentos ou prejuízos clinicamente significativos no funcionamento social, profissional e noutras áreas importantes da vida do indivíduo.

O Transtorno depressivo maior é caracterizado como um curso clínico de um ou mais episódios depressivos maiores.

A tristeza é uma emoção universalmente sentida por quase todas as pessoas em algum momento da vida. A distinção entre sintomas depressivos e uma doença que requer tratamento médico com frequência é difícil. Além disto, é preciso diferenciar depressão maior do transtorno depressivo secundário a uma condição médica geral, bem como do transtorno de ajustamento com humor deprimido.

A depressão maior apresenta incidência de 5% na população geral e prevalência que pode variar de 2 a 15%, dependendo da população estudada. Destes, 15% cometem suicídio (Stahl., 2002). Os transtornos do humor são doenças comuns, debilitantes, com risco de vida, que podem ser tratadas com sucesso.

Diversos relatos na literatura médica têm evidenciado associação entre infecções virais e sintomas depressivos (Fu et al.,1993; Meijer et al.,1988; Cadie et al.,1976; White et al.,1998; Cappell et al.,1978; Lycke et al.,1974). Contudo, a importância deste fato ou suas implicações clínicas não foram elucidadas.

Distúrbios cognitivos em infecções pelo HTLV-1 despertaram interesse após o aumento do número de estudos anatomopatológicos e de trabalhos descrevendo anormalidades cerebrais na ressonância nuclear magnética em pacientes que apresentavam paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (Godoy .,1995). A localização das lesões da substância branca

encontrada neste grupo de doentes é similar àquela observada na esclerose múltipla (Alcindor et al.,1992 / Fukushima et al.,1994), condição conhecida e relacionada a transtornos cognitivos e do humor (Feinstein., 2004) .

Déficit cognitivo leve é descrito em pacientes infectados pelo vírus HTLV-1. (Silva.,2003).

Sendo assim analisamos a frequência do transtorno depressivo maior em um grupo de pacientes do ambulatório de neuroinfecções do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, portadores do vírus HTLV. Para tanto, realizamos um estudo prospectivo, transversal e descritivo. Todos os pacientes foram investigados para a presença do episódio depressivo maior bem como para a presença de déficit cognitivo e sintomas depressivos isolados.

2. OBJETIVOS

2.1) Principal

Verificar a frequência de depressão em pacientes infectados com o vírus HTLV-I atendidos no ambulatório de neuroinfecção do HUGG.

2.2) Secundários

Verificar a frequência e descrever os sintomas depressivos em pacientes infectados com o vírus HTLV-I.

Verificar a gravidade do episódio depressivo maior em pacientes infectados com o vírus HTLV-I.

3. JUSTIFICATIVA

Posto que, em trabalho recente (Stumpf et al.,2005), apresentado como pôster no Congresso de retrovirus (2005-Jamaica), foi demonstrada uma frequência de depressão três vezes maior em pacientes infectados com o vírus HTLV-1 em comparação com um grupo controle soro negativo, a confirmação destes resultados justificará a busca ativa dessa enfermidade neste grupo de doentes.

4. Revisão Bibliográfica

4.1) O Vírus HTLV-1

4.1.1) Definição

O vírus HTLV-I foi o primeiro retrovírus humano associado à malignidade tendo sido isolado em linfócitos de um paciente portador de linfoma cutâneo de células T em 1980(Poiesz et al-1980). É reconhecido como agente etiológico da leucemia/linfoma de células T do adulto e de uma mielopatia crônica progressiva conhecida como HAM/TSP (Uchiyama et al.,1977 /Osame et al.,1986).

Está classificado como um retrovírus do tipo C com tropismo por linfócitos, que leva a proliferação dos mesmos e que apresenta propensão para estabelecer infecção persistente. A transmissão é, portanto, altamente associada à célula.

Após o contato do vírus com a superfície da célula hospedeira (linfócitos T CD4) o *core* (núcleocapsídeo viral) penetra na célula e seu código genético é transformado de RNA para DNA sendo inserido no genoma da célula. A partir desta etapa passa a se chamar próviro.

O HTLV-I possui três genes estruturais (*gag*, *pol* e *env*) e dois genes regulatórios: o gen. *Tax*, responsável pela ativação da replicação viral, e o gen. *rex* que inibe a replicação. Análises moleculares têm identificado 5 genótipos: HTLV-1 subtipo C(cosmopolita), WA(Africano ocidental) , M(Melanesiano), J(Japonês) e CA(Centro-Africano) (Komurian et al .,1991).

Quando a infecção ocorre, anticorpos associados ao core, cápsula e proteínas *tax* aparecem no soro. Dentro dos primeiros 2 meses predominam os anticorpos contra proteínas *gag* como anti-p24 e anti-p19. Os primeiros anticorpos

contra a cápsula viral são anti-gp21 e anti-gp46. Anti *tax* aparecem mais tardiamente (Manns et al.,1999).

4.1.2) Epidemiologia

Existem aproximadamente 20 milhões de indivíduos infectados no mundo (De Thé et al-1993). A maioria destes permanece assintomático ao longo de suas vidas e aproximadamente 1-2% desenvolvem HAM/TSP (Maloney et al.,1998), podendo chegar à 5%.(Kaplan et al.,1990)

Tomando-se por base um banco de dados de 589 pacientes japoneses com HAM/TSP entre 1987-1988 a incidência estimada de HAM/TSP foi de 0,25%.(Kaplan JE.,1990)

Estudos populacionais encontraram soroprevalência que varia de 3-6% em Trindade, Jamaica (Blattner et al-1990/Murphy et al.,1991) até 30% em áreas rurais de Miyazaki no Japão (Mueller et al.,1996). Esta aumenta com a idade e é duas vezes maior em mulheres. (Murphy et al.,1991)

Os estudos no Brasil sobre o vírus HTLV-I começaram a ser publicados a partir de 1989. (Cortes et al.,1989/De Oliveira et al.,1990/Proietti et al.,1994/Galvão-Castro et al.,1997) Contudo somente a partir de 1993 determinou-se investigação obrigatória deste vírus em doadores de sangue no nosso país.

Em nosso país não existe um banco de dados nacional tendo em vista que a notificação desta infecção não é compulsória. Com base em dados provenientes de bancos de sangue e de um único estudo populacional realizado no estado da Bahia, estima-se que o Brasil possua o maior número absoluto de indivíduos

soropositivos do mundo, algo em torno de 2,5 milhões de pessoas.(Carneiro-Proietti et al.,2002).

Num estudo observacional (Catalan-Soares.,2005) para investigar a prevalência entre doadores de sangue do sistema público de saúde nacional provenientes de 27 grandes centros urbanos de 1995-2000, apenas 11 centros informaram realizar o teste confirmatório(WB) em amostras positivas pelo método ELISA. As taxas de prevalência variaram de 0,4/1000 em Florianópolis até 10/1000 em São Luiz do Maranhão(Quadro 1)

Quadro 1 .Prevalência de portadores do vírus HTLV por Estado Brasileiro(Catalan-Soares-2005).

| Estados com prevalência entre 0.0/1000 até 3.3/1000 hab. | Estados com prevalência entre 3.4/1000 até 6.6/1000 hab. | Estados com prevalência entre 6.7/1000 até 10/1000 hab. |
|---|---|--|
| Rio grande do Sul, Santa Catarina, Paraná, São Paulo, Mato grosso, Mato grosso do Sul, Rondônia, Espírito santo, Piauí, Sergipe, Rio Grande do Norte e Roraima. | Rio de Janeiro Geais, Minas gerais, Distrito Federal, Tocantins, Alagoas, Paraíba, Ceará, Amazonas. | Bahia, Pará, Maranhão, Pernambuco. |

4.1.3) Modos de transmissão

Em áreas endêmicas, a principal via de transmissão é a materno-infantil, com 25% dos filhos de mães infectadas tornando-se infectados principalmente através do leite materno. (Hino S et al.,1997)

A probabilidade desta via de transmissão é de 18-30% (Wiktor et al.,1997, Tsuji Y et al.,1990). Todavia , estudos realizados no Japão constataram que a

infecção ainda ocorre em 3-5% das crianças que não foram amamentadas (Hino S et al.,1997; Takahashi K et al.,1991), sugerindo que existam outros mecanismos de transmissão.

Em trabalho prospectivo com 780 crianças japonesas, aquelas que receberam aleitamento materno por sete meses ou mais apresentaram taxa de soro conversão de 14,4% em comparação com 4,4% daquelas que receberam aleitamento por período inferior. (Takahashi et al.,1991).

Existe alguma evidência de que anticorpos maternos anti-HTLV-1 possam proteger as crianças contra a transmissão via amamentação. (Takahashi et al.,1991) Estes anticorpos estariam presentes durante os primeiros 6-12 meses de vida. A probabilidade de soro conversão está relacionada à duração da amamentação. Se esta está restrita aos seis primeiros meses a probabilidade (4,4%) é semelhante àquela de crianças amamentadas por leite artificial (5,7%) e que provavelmente adquiriram o vírus por via transplacentária. Todavia, ocorre aumento para 14,4% em crianças amamentadas por mais de 14 meses.

O vírus é transmitido 4 vezes mais eficazmente do homem para a mulher do que o contrário (Stuver et al.,1993). Num estudo japonês, a taxa de transmissão foi maior em parceiros heterossexuais quando o homem era o portador do vírus em comparação à mulher (4,9 x 1,2/100 pessoas-ano). (Stuver et al.,1993)

Como citado anteriormente, o HTLV-I é um retrovirus do tipo C com tropismo por linfócitos e propensão para estabelecer infecção persistente.

Considerando sua transmissão celular, é a transfusão de células infectadas e não do plasma, que se constitui em via eficaz de transmissão com soro conversão estimada de 40-60%. (Manns et al., 1999)

4.1.4) Métodos de diagnóstico

a) testes imunológicos

O teste de triagem mais usado é o ELISA. Os resultados positivos ou duvidosos exigem confirmação através do Western-Blot (WB). O critério confirmatório requer reatividade ao gag (p19 ou p24) e à cápsula viral (gp21 e gp46). Além de ser usado como teste confirmatório o WB é capaz de discriminar o HTLV-1 dos 2. (Wiktor et al., 1997)

O Immunoblot também pode ser usado como teste confirmatório, apresentando como vantagem uma proporção menor de resultados indeterminados. (Castro-Costa et al., 2005)

b) Reação de cadeia da polimerase

A PCR pode ser usada para diferenciar HTLV-1 do HTLV-2, além de quantificar a carga viral no sangue (Miley et al-2000) e detectar o DNA viral em células tumorais e em tecidos. (Duggan et al., 1998) Também auxilia na resolução dos padrões indeterminados do *Western blot* e no diagnóstico precoce da transmissão vertical. (Castro-Costa et al., 2005)

Não existem testes comerciais para a realização da técnica PCR para HTLV. Portanto, os laboratórios que realizam esse teste se baseiam em tecnologia própria (*in house*). Apesar da alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico diferencial desta infecção, estes testes estão sujeitos a alguns fatores

que podem interferir na resolução da técnica, acarretando erros diagnósticos tais como: (Castro-Costa et al.,2005)

- a) iniciadores inadequados;
- b) quantidade e qualidade do DNA - alvo extraído;
- c) ausência de padronização da metodologia;
- d) resultados falso-positivos devidos à contaminação por produtos de PCR;
- e) presença de inibidores de amplificação na amostra.

c) Estudo do Líquido Cefalorraquidiano

O exame do líquido cefalorraquidiano revela pleocitose discreta (raramente superior a 50 cels/mm³) às custa de linfócitos típicos, além de células típicas “flower cels”. Pode haver pequeno aumento de proteínas e imunoglobulinas com presença de bandas oligoclonais. (Gessain et al.,1992) A presença de anticorpos anti-HTLV-I no LCR confirma o diagnóstico. (Osame et al.,1987)

O índice de anticorpo representa uma medida da fração de anticorpos intratecais. Este índice diferencia a origem de anticorpos encontrados no LCR como provenientes do soro ou do espaço intratecal. (Reiber.,1987) Em 2001, Puccioni-Sohler e colaboradores avaliaram o uso combinado do índice de anticorpo anti-HTLV-I e do PCR para a presença do DNA proviral no LCR no diagnóstico de HAM/TSP. Analisou-se 138 pacientes com doença neurológica, 81 diagnosticados como HAM/TSP, 44 com outras doenças neurológicas e 13 com esclerose múltipla soro negativos. O índice de anticorpos anti-HTLV-I e o PCR no LCR alcançaram respectivamente 83% e 93% de sensibilidade e 89% e 85% de

especificidade para o diagnóstico desta enfermidade. Foi proposto um algoritmo que, combinando os métodos: PCR, ELISA, índice de anticorpos e bandas oligoclonais, encontrou sensibilidade de 96% e especificidade de 100%.

Num estudo comparativo, investigou-se a carga proviral das células encontradas no líquido se comparadas à carga proviral de células mononucleares do sangue periférico em pacientes com HAM/TSP e portadores assintomáticos. Constatou-se que o percentual de células infectadas pelo HTLV-I no LCR foi sempre maior que 10% em doentes da mielopatia mas não em assintomáticos. O índice da carga pró-viral em: células do líquido/ células do sangue periférico foi sempre maior que 1 em indivíduos sintomáticos e menor que 1 em assintomáticos. (Lezin et al.,2005).

Na tentativa de diferenciar doentes com HAM/TSP daqueles com esclerose múltipla e soropositivos para o vírus HTLV-I, Puccioni-Sohler et al avaliaram 39 pacientes soropositivos quanto a presença da síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-I e da carga de DNA proviral no LCR e em células mononucleares do sangue periférico. Dezesete padeciam de HAM/TSP e 22 de outras doenças neurológicas, sendo quatro com esclerose múltipla. Elevada carga proviral no líquido ou nas células mononucleares do sangue periférico ou a combinação de ambas mostraram representar bons marcadores para o diagnóstico de HAM/TSP e de sua diferenciação daqueles com esclerose múltipla, mas soropositivos para o vírus HTLV-I.(Puccioni-Sohler et al.,1997)

d) Ressonância Magnética

As alterações encefálicas causadas pelo vírus podem ser evidenciadas na RNM de crânio e coluna torácica. Alguns achados são comuns, porém ainda não existem critérios específicos para o diagnóstico por imagem. Os mais comuns descritos são atrofia da coluna torácica em mais de 74% dos pacientes, (Ferraz et al.,1997) e aumento do sinal em T2 na substância branca subcortical e periventricular. (Alcindor et al.,1992 / Fukushima et al.,1994)

Em estudo onde foram comparados os achados de 12 enfermos com HAM/TSP, nove assintomáticos e 13 com esclerose múltipla, os autores descobriram que lesões corticais maiores que 6 mm e infratentoriais maiores que 3mm são preditivas de esclerose múltipla e não de HAM/TSP. As lesões mais comuns nos pacientes com HAM/TSP foram: aumento do sinal nas regiões subcorticais e periventriculares em T2 e atrofia da coluna torácica. Não houve diferença significativa entre as alterações encontradas nos pacientes com mielopatia e nos portadores assintomáticos. (Howard et al.,2003)

Entretanto, as opiniões diferem quanto às hipóteses destas lesões serem específicas do processo inflamatório causado pelo vírus ou se poderiam associar-se à idade, doenças do colágeno ou infartos lacunares pequenos. (Godoy et al.,1995). Da mesma forma, não há consenso no que se refere à correlação entre a extensão das lesões à RNM e a gravidade da mielopatia. (Kira et al.,1991).

e) Potencial evocado

O potencial evocado somatosensorial de MMII pode detectar lesões medulares uni ou bilaterais (Moritoyo et al.,1996). O principal parâmetro utilizado

é o tempo de condução sensorial central que se mostrou correlacionar ($P < 0,001$) com o escore de incapacidade.

4.1.5) Quadro Clínico

A infecção é endêmica em áreas tropicais próximo ao Equador. O início da doença ocorre em torno da quarta década de vida. O curso da doença é geralmente insidioso, embora evolução rápida e agressiva tenha sido descrita no sul da África (Bhigiee et al.,1990) bem como a melhora espontânea (Kuroda et al.,1995).

As síndromes neurológicas que fazem parte do complexo neurológico associado ao HTLV –I são: mielopatia associada ao HTLV também chamada de paraparesia espástica tropical, miopatia, doença do neurônio motor, neuropatia periférica, disautonomia, ataxia cerebelar, disfunção cognitiva (Carneiro-Proietti et al.,2002).

O vírus é também associado ao linfoma/leucemia de células T do adulto, às artropatias, à síndrome de Sjogren, fenômeno de Raynaud, polimiosite e alveolite linfocítica pulmonar(Scadden.,2005), à dermatite infecciosa (La Grenale et al.,1990) e à uveíte (Mochizuki et al.,1994).

O linfoma/leucemia de células T do adulto (LLcTA) é uma neoplasia de linfócitos T maduros associada à infecção pelo HTLV-I. É uma doença agressiva com sobrevida inferior a 12 meses, na forma aguda ou linfoma.

No Brasil, a média de idade dos pacientes com LLcTA é de 40 anos. O risco de desenvolvimento é de 1 a 4% (Tajima et al.,1985). As formas clínicas mais comuns são as formas agudas e linfomatosas (85%), seguida das formas

menos diagnosticadas, LLcTA crônica e *smoldering* (15%). As manifestações clínicas iniciais sugestivas da LLcTA são lesões de pele persistentes, Linfadenopatia e alargamento de mediastino (diferente de linfadenite satélite benigna), hepatoesplenomegalia, artropatia persistente (excluindo processo auto-imune prévio). (Castro-Costa et al.,2005).

A dermatite infecciosa é uma síndrome caracterizada por eczemas repetidos, rinorréia crônica e infecção cutânea causada por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, de curso crônico e recidivante, apesar de tratamento antibiótico adequado.(Castro-Costa et al.,2005).

A uveíte relacionada ao HTLV-I caracteriza-se por quadro discreto, uni ou bilateral, causando turvação visual ou escotomas. (Mochizuki et al.,1994).

4.1.6 MIELOPATIA ASSOCIADA AO HTLV-I (HAM/TSP)

Define-se HAM/TSP como uma enfermidade neurológica crônica, progressiva, desmielinizante da substância branca da medula espinhal e encéfalo, caracterizada por início insidioso e progressivo da seguinte tríade: disfunção motora (espasticidade e fraqueza das pernas com aumento do tônus, hiperreflexia profunda e sinal de Babinski), disfunção sensitiva (dor do tipo neurítica, lombar, que é frequentemente a manifestação inicial, e déficits sensoriais menores nas pernas) e disfunção vesical (bexiga neurogênica e retenção crônica(Howard et al.,2003). Os primeiros sinais e sintomas costumam ser observados a partir da quarta década de vida .(Vernant et al.,1987) . O comprometimento da marcha é variável e até 26% das pessoas podem tornar-se dependentes de cadeira de rodas(Román et al.,1988).

Os critérios clínicos pela OMS podem ser contemplados no Quadro 2 :

Quadro 2 Critérios clínicos (OMS-1989)

| |
|---|
| Incidência pela idade e sexo |
| Predomina nas mulheres, ocasionalmente visto em crianças. |
| |
| Início |
| Normalmente insidioso podendo ser súbito |
| |
| Principais manifestações neurológicas |
| Paraparesia espástica crônica com progressão lenta, algumas vezes permanecendo estática após a progressão inicial. |
| Fraqueza de membros inferiores principalmente proximal |
| Distúrbios esfinterianos da bexiga, comumente como manifestação inicial, constipação ocorrendo tardiamente; impotência ou diminuição da libido é comum. |
| Parestesias mais comuns que disestesias |
| Dor lombar com irradiação para as pernas é achado comum |
| Palestesia diminuída e propriocepção pouco afetada. |
| Hiperreflexia de MMII com clônus e sinal de Babinski |
| Hiperreflexia de MMSS com sinais de Hoffman e Tromner freqüentes; fraqueza pode estar ausente. |
| Reflexo mandibular exagerado em alguns pacientes. |
| |
| Achados neurológicos menos freqüentes |
| Sinais cerebelares; atrofia óptica; nistagmo, déficit de pares cranianos; tremores das mãos; reflexo Aquileu diminuído ou ausente. Convulsões; distúrbio cognitivo; demência ou diminuição do nível de consciência são raros. |
| Atrofia muscular, fasciculações, polimiosite, neuropatia periférica, polirradiculopatia, neuropatia craniana, meningite, encefalopatia. |

4.1.7) Fisiopatologia

Em pacientes com HAM/TSP a carga proviral é 10-100 vezes maior em comparação aos assintomáticos. Todavia, a causa pela qual a maioria dos infectados permanece assintomática ainda é desconhecida. Em publicação

recente, alguns antígenos leucocitários humanos do complexo HLA foram associados ao risco de desenvolvimento da doença. O gen HLA-A*02 foi associado à proteção contra o desenvolvimento de HAM/TSP bem como redução significativa da carga proviral em portadores assintomáticos, enquanto o alelo DRB1*0101 aumentou a suscetibilidade ao desenvolvimento da mesma doença, na ausência do efeito protetor do HLA-A*02. (Jeferry et al.,1999)

Três mecanismos são propostos para explicar o desenvolvimento da mielopatia (Jacobson et al.,1996): A) lesão neurológica direta resultante de ativação crônica e destruição tecidual pela imunidade celular; b) auto-imunidade onde linfócitos T ativados migrariam para o SNC e reconheceriam antígenos das células nervosas como alvo; c) produção de citocinas pelos linfócitos CD4, causando lesão das células gliais.

As opiniões divergem quanto à possibilidade das lesões neurológicas verificadas nos exames de imagem serem satisfatoriamente distinguidas daquelas causadas pelo envelhecimento, vasculites associadas às doenças do colágeno ou infartos lacunares pequenos (Godoy et al.,1995/ Kira et al.,1991). De forma semelhante, existe dúvida se a extensão das alterações cerebrais observadas na RNM e a gravidade da mielopatia se correlacionam bem como entre a atrofia da coluna e a duração da doença. (Shakudo et al.,1999)

4.2) DEPRESSÃO MAIOR

4.2.1) Definição e subtipos

O transtorno depressivo maior é classificado pelos critérios da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV) em três subgrupos: Transtorno depressivo maior, Transtorno distímico e Transtorno depressivo não especificado. A tristeza e o sentimento de perda não fazem parte destes subgrupos.

O Episódio depressivo maior é definido como humor deprimido ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades (anedonia) em um período mínimo de duas semanas. Além disso, pelo menos, quatro dos seguintes sintomas devem estar presentes: alterações do apetite, perturbações do sono, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se e pensamentos de morte recorrentes. Os sintomas devem persistir na maior parte do dia, praticamente todos os dias, acarretando sofrimentos ou prejuízos clinicamente significativos no funcionamento social, profissional e noutras áreas importantes da vida do indivíduo. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos de uma substância ou de uma condição médica geral nem são melhor explicados por luto (DSM-IV., 1994).

O Transtorno depressivo maior é caracterizado como um curso clínico de um ou mais episódios depressivos maiores.

Depressão menor ou depressão atípica merece atenção pela freqüência em que a mesma aparece nas consultas ambulatoriais. Diferente da depressão maior os pacientes devem ter de 2-4 sintomas (ao invés de 5) além de anedonia e/ou humor deprimido. Muitos pacientes com múltiplas queixas sem causa

orgânica têm depressão menor. (Barret JE et al.,1988). Estudos epidemiológicos demonstraram que 10-18% dos pacientes que procuram um centro de atenção primária com depressão menor desenvolverão depressão maior ao longo de 1 ano. (Maier et al.,1997/Wells et al.,1989).

De outra maneira o termo “menor” não deve causar a impressão de que a doença tem menor importância, pois estima-se que, em um ano de seguimento, 20% dos pacientes com depressão menor terão incapacidade social moderada à grave (Maier et al.,1997/Wells et al.,1989).

A distímia é uma forma mais crônica do transtorno do humor , menos grave, definida como humor deprimido a maior parte do dia, na maioria dos dias por um mínimo de 2 anos consecutivos. Também devem estar presentes dois dos seguintes sintomas: apetite diminuído ou hiperfagia, insônia ou hipersonia, baixa energia ou fadiga, baixa auto-estima, fraca concentração ou dificuldade para tomar decisões. (DSM-IV). A prevalência de distímia ao longo da vida varia de 4,1 até 8,6%.(Bland .,1997).

4.2.2) Epidemiologia

Estima-se que em 2020 a depressão maior representará a segunda doença mais incapacitante do mundo ficando atrás apenas da doença cardíaca isquêmica. (Murray et al.,1996)

Existe variação da taxa de prevalência da depressão maior entre os trabalhos da literatura (Katon.,1992/ Feldman.,1987/ Kessler.,2003). Isto se deve

à população estudada, ao instrumento usado para o diagnóstico, aos diferentes pontos de corte aplicados para uma mesma escala, etc...

Katon et al(1992), em trabalho de revisão, avaliaram artigos entre 1975-1990, em centros de atenção primária. A prevalência variou conforme o instrumento utilizado para o diagnóstico e conforme a população estudada. Quando analisou-se os estudos que abordaram doentes ambulatoriais com escalas de auto-avaliação, a prevalência de transtornos do humor variou de 9-30%. Já os trabalhos que utilizaram diferentes entrevistas psiquiátricas padronizadas, também em nível ambulatorial, mostraram taxas de prevalência similares e uniformes variando entre 4,8-8,6% . Nestes mesmos trabalhos, encontramos 2,1-3,7% de distímicos e 3,4-4,7% de depressão menor.

Ainda nesta revisão, nos trabalhos que avaliaram pacientes internados, utilizando escalas de auto-avaliação, as taxas variaram de 20-58%. Quando utilizou-se escalas padronizadas (Feldman et al.,1987), esta taxa ficou em torno 14,6%. Destacando-se a população de idosos, a estimativa da depressão maior foi de 6-11,5% (66,73 e 71) e a prevalência de distímia variou de 2,3-22,3%.

A análise final desse trabalho concluiu que a prevalência da depressão maior variou de 2-4% na comunidade, 5-10% em pacientes ambulatoriais e 6-14% em pacientes internados. Nos três cenários, a presença de sintomas depressivos que não preencheram critérios para depressão maior foram, no mínimo, 2-3 vezes mais prevalentes do que em pacientes com depressão maior.

Kessler et al(2003), em abrangente estudo nacional americano com finalidades epidemiológicas realizado entre 48 estados participantes (NCS-R Study), avaliou a prevalência da depressão maior classificada pelos critérios do DSM-IV. A amostra contou com 9090 pessoas, acima de 18 anos, que

responderam a questionários específicos em suas residências. Encontrou-se uma prevalência de 16,2% ao longo da vida e 6,6% dentro de 1 ano.

Outro estudo investigou sintomas depressivos em 18571 pacientes ambulatoriais que posteriormente desenvolveram o transtorno depressivo maior ou distímia. Foi aplicado o DIS (diagnostic interview Schedule) na primeira visita e um ano depois. Quarenta e um por cento (41%) dos pacientes relataram, pelo menos, um sintoma depressivo nos últimos 6 meses. Três a cinco por cento dos indivíduos com sintomas depressivos desenvolveram o episódio depressivo maior no seguimento de 1 ano. Nenhum sintoma isolado foi prenunciador do desenvolvimento de tais doenças (Crum RM et al.,1994).

A maioria dos estudos epidemiológicos evidencia taxas maiores do episódio depressivo maior em mulheres que em homens, com prevalência variando de 1,5 a 3,1 mulheres para cada homem, em 100 habitantes, na faixa etária compreendida entre 18 e 64 anos (Bland RC.,1997).

O quadro 3 compara a prevalência da depressão maior em diferentes populações:

Quadro 3 -Prevalência da depressão maior em diferentes populações

| Autores | Comunidade | Ambulatório | Internados |
|-------------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| Katon et al | 2-4% | 5-10% | 6-14% |
| Kessler RC et al | 6,6% | Não realizado | Não realizado |
| Feldman et al | Não realizado | Não realizado | 14,6% |

4.2.3) Etiologia

Diversas teorias tentam explicar a etiologia da depressão tais como: fatores genéticos, lesões anatômicas específicas, alterações bioquímicas e fatores psicossociais (Ropper .,2005).

Em uma metanálise (Sullivan et al.,2000) de estudos que abordaram a relação entre depressão maior e genética, a análise de cinco grandes estudos familiares evidenciou uma razão de chances (OR) de 2,84(95% CI = 2,31-3,49). Dois (de três estudos de adoção) e todos os estudos em gêmeos revisados apontaram a genética como o contribuinte mais importante para o desenvolvimento desta doença. A hereditariedade calculada com base nestes trabalhos situou-se na faixa de 31-42%.

Um estudo de coorte investigou por que eventos estressantes poderiam desencadear depressão em alguns indivíduos, mas não em outros. Constataram que os pacientes portadores de uma ou duas cópias do alelo curto do gene transportador de serotonina apresentaram mais depressão e suicídio desencadeados por fatores estressantes do que os indivíduos com o alelo longo. Sugere-se que uma interação gene-meio ambiente responderia a pergunta inicial (Caspi et al.,2003).

Trabalhos científicos que utilizaram ressonância nuclear magnética funcional indicam que alterações em várias regiões do cérebro, principalmente no córtex frontal esquerdo, estão implicadas na patogênese dos sintomas da depressão (Drevets .,2001) .

Em uma metanálise, analisou-se estudos que mediram o volume do hipocampo através de RNM em indivíduos com transtornos do humor. Apesar da

heterogeneidade dos trabalhos quanto à idade, sexo, números de episódios depressivos e responsividade ao tratamento, verificou-se que houve redução de 8% do volume no hemisfério esquerdo e 10% no direito. Tal alteração não foi verificada nos pacientes com transtorno bipolar (Videbeck et al.,2004).

As disfunções do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal também são implicadas como um componente importante na gênese da depressão (Schlesser et al.,1980).

Entre pacientes com depressão maior, fatores estressantes ambientais aconteceram mais frequentemente nos meses que precederam o início do episódio depressivo se comparado ao grupo controle sem depressão (Thomson et al.,1972). Contudo, em metanálise comentada anteriormente Sullivan et al-2000 concluíram que existe pouca evidência de que fatores ambientais comuns a membros de uma mesma família possam influenciar no aparecimento de tal doença.

4.2.4) Doenças associadas

Sintomas depressivos são freqüentes em adultos doentes, ocorrendo em 22-33% daqueles internados (Levenson et al.,1987; Katon et al .,1984) e em 6-28% dos pacientes ambulatoriais (Broadhead et al.,1989). De outro modo 20 a 58% dos primeiros apresentam alguma doença física (Keitner et al.,1991) e 68% dos últimos apresenta pelo menos uma de 8 doenças crônicas (Wells et al.,1991).

Inúmeras condições podem manifestar-se concomitantes à depressão como: acidente vascular encefálico, diabetes, demência, câncer, hipotireoidismo,

síndrome da fadiga crônica, fibromialgia, lupus eritematoso sistêmico, doença arterial coronariana, uso de corticóides, transtorno do pânico e de ansiedade. Porém nenhuma ligação causal foi estabelecida entre tais condições. (Paulsen et al.,2005).

O estudo CDS (Collaborative Depression Study) investigou 2542 indivíduos com o objetivo de verificar a provável relação entre a depressão maior e doenças orgânicas(Moldin et al.,1993). O diagnóstico foi estabelecido por escala padronizada (RDC). Do total, 914 indivíduos foram classificados como deprimidos. Encontrou-se forte associação entre enxaqueca e depressão. Todavia, não foi possível correlacionar o início do quadro de depressão com o início da doença avaliada impossibilitando a constatação de nexos causal.

4.2.5) Problemas com o diagnóstico

O diagnóstico da depressão maior permanece um desafio para os médicos não especialistas. Muitos doentes apresentam-se a uma consulta ambulatorial com queixas somáticas não relacionadas pelo clínico como parte de um quadro psiquiátrico.

Em um estudo encontrou-se que médicos de atenção primária à saúde falharam no diagnóstico de depressão em 50% dos casos. (Nielson et al.,1980)

Sintomas somáticos são fatores importantes no obscurecimento do episódio depressivo. Pacientes deprimidos frequentemente direcionam o foco do seu tratamento para as manifestações somáticas da depressão (insônia, perda de peso, fadiga, ansiedade, tensão muscular, cefaléias, dores lombares) enquanto

minimizam os componentes afetivos e cognitivos (Katon.,1984). Muitos doentes são tratados com medicamentos para os sintomas e não para a causa principal. O problema consiste na incapacidade do clínico em perceber que muitas queixas somáticas relacionam-se á doenças psiquiátricas. Singh et al encontrou que 65% dos pacientes deprimidos ambulatoriais se apresentam ao médico por sintomas somáticos.

Um estudo constatou que 2/3 dos pacientes diagnosticados como deprimidos procuraram atenção médica seis vezes por ano por queixas somáticas. Em 34,5% dos casos, os doentes receberam calmantes, e em 17,2%, medicações para dormir. Apenas em 17,2% dos casos foram prescritos antidepressivos (Weissman et al.,1981).

Dor é um aspecto importante da somatização na depressão. Em um trabalho, os autores relataram que 27-60% dos seus pacientes deprimidos apresentavam alguma forma de dor somática (Watts.,1966).

Por outro lado, a depressão pode amplificar sintomas álgicos em pessoas com artrite, neuropatia diabética, cefaléia e dor lombar.

Logo, tanto a depressão pode amplificar sintomas físicos, como doenças orgânicas podem piorar os sintomas depressivos e a ansiedade.

Em estudo prospectivo realizado com 261 pacientes categorizados em somatizadores (100) e controle (161), constatou-se que, dos pacientes com distúrbio somatiforme, 48% estavam deprimidos, representando 2,5 vezes mais que o controle (Katon.,1984).

Numa coorte de 500 pacientes, 29% dos indivíduos que procuraram atendimento por sintomas físicos preencheram critérios para o transtorno depressivo e de ansiedade (Kronke et al.,1997).

Utilizando dados da organização mundial de saúde, alguns autores pesquisaram a relação entre sintomas somáticos e depressão classificados pelos critérios do DSM-IV. Foram avaliados 25.916 participantes provenientes de 15 centros de atenção primária em 14 países dos cinco continentes. Um destes centros situa-se no Rio de Janeiro. A prevalência média para depressão maior entre todos os centros estudados foi 10,1% (Simon et al-1999).

Três definições de somatização foram estudadas (Kirmayer et al.,1991/Kelner.,1990). A primeira define somatização como indivíduos, com transtorno psiquiátrico, que se apresentam ao médico com sintomas somáticos. No Rio de Janeiro, a prevalência da depressão maior foi 18,3% onde 69% dos participantes apresentaram-se à consulta com sintomas somáticos (primeira definição). Todavia, pela segunda definição, somatização é quando um paciente com transtorno psiquiátrico relata múltiplos sintomas inexplicados por uma causa orgânica. Por esta definição, 60% e não mais 69% dos pacientes deprimidos no Rio de Janeiro apresentam-se com somatização. A terceira definição enfatiza a negação do estresse psicológico e a substituição por sintomas somáticos. Por esta perspectiva, somatização é uma defesa psicológica ou uma inabilidade para expressar os próprios sentimentos. Neste caso, apenas 2% dos pacientes deprimidos no Rio de Janeiro apresentaram-se com somatização. Quando combinadas as três definições, apenas 4% do total de pacientes deprimidos estudados apresentariam somatização, enquanto, no Rio de Janeiro, nenhum dos pacientes apresentaria tal problema.

Numa coorte foram analisados 500 participantes que procuraram atendimento médico por sintomas orgânicos (físicos). A prevalência de depressão

e ansiedade foi de 29%. Os prenunciadores mais importantes foram: mais de 6 sintomas físicos, estresse recente e sintomas graves (Kroenke et al.,1997).

4.2.6) Escalas para diagnóstico: CID-10 e DSM-IV

Os critérios para diagnóstico da depressão maior são definidos pelo DSM-IV. Porém, existem diversos instrumentos(escalas) utilizados para medir a gravidade do transtorno depressivo maior e também para rastreamento do mesmo. Estes diferem entre si, principalmente na forma de aplicação e na abrangência das diferentes categorias de sintomas depressivos. Quanto a aplicação, podem ser de dois tipos:

a) Escalas de auto-avaliação:

São respondidas pelo próprio paciente e possuem limitações como: variabilidade na interpretação das perguntas, dificuldade para leitura e/ou escrita (grau de escolaridade) e dependência da cooperação do paciente. Por outro lado, são práticas, consomem pouco tempo e o paciente pode preenchê-las antes da entrevista com o médico.

As mais utilizadas são a Analógica Visual do Humor, o Inventário de Depressão de Beck (Beck et al.,1961) e a Escala de Depressão de Zung (Zung.,1965).

b) Escalas de heteroavaliação:

São aplicadas pelos observadores e por isso dependem de treinamento prévio. Requerem mais tempo para aplicação e possuem confiabilidade maior se comparado às de auto-avaliação.

As mais utilizadas são: Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton (Hamilton.,1960) e a Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (Montgomery.,1979).

c) Escalas mistas

São escalas que envolvem auto-avaliação e heteroavaliação. Por exemplo, a Escala de Avaliação da Depressão de Três Dimensões de Raskin (Raskin et al.,1969) e Escala de Depressão de Wechsler. (Wechsler et al.,1963).

d) Escalas usadas no Trabalho

A Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton é, provavelmente, a escala com maior utilização mundial para quantificação da gravidade da depressão maior (Calil et al.,1998).

Em sua versão original os quatro últimos itens, dos 21 originais, não representam uma medida da depressão ou de sua intensidade, mas definem o tipo de depressão (Hamilton.,1960). Os itens são quantificados em valores que variam de 3 a cinco pontos.

O autor não especifica ou fornece um ponto de corte para os diversos graus de doença. Contudo parece existir um consenso de que valores maiores que 25 indicam depressão grave, 18-24 moderada, 7-17 leve e menores que 7 remissão ou ausência deste transtorno. (Endicott et al., 1981).

Williams et al.,1990 elaboraram um método estruturado para a entrevista da escala de Hamilton visando obter um maior aproveitamento por parte do entrevistador, tendo em vista que as perguntas realizadas tornam-se padronizadas.

O inventário de Beck é, possivelmente, o instrumento de auto-avaliação mais utilizada na prática clínica (Dunn et al.,1993). O conteúdo original consiste em 21 itens cuja pontuação varia de 0-3. Existem diversas propostas para pontos de corte que definam os graus de depressão (Beck et al.,1988, Gotlib.,1984, Oliver.,1984, Tanaka-Matsumi et al.,1986, Louks et al.,1989). Para amostras de pacientes com transtorno afetivo (Beck et al., 1988), recomenda-se : < 10 = sem depressão ou depressão mínima; 10-18 = leve à moderada; 19-29 = moderada à grave; 30-63 = depressão grave.

Utilizamos, entretanto, uma versão de aplicação mais rápida, validada pelo próprio autor, onde foram selecionados os itens com melhor correlação com o escore total do conteúdo original. Nesta versão de 13 itens os pontos de corte são: 0-4(normal); 5-7(leve); 8-15(moderada) e >16(grave). (Beck et al.,1972)

As propriedades psicométricas da versão em português do inventário de Beck foram avaliadas por Clarice Gorestein e Laura Andrade-1998 e validadas para uso no Brasil.

O mini exame do estado mental (Folstein.,1975) é a escala de avaliação cognitiva mais utilizada em todo mundo na investigação de pacientes com risco

de demência (Tombaugh et al.,1992). Estes autores verificaram que esta escala apresenta boa consistência interna e confiabilidade teste-reteste e, que o ponto de corte de 23/24(caso /não caso) tem boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de quadros moderados e graves de demência.

Em 1994, Bertolucci e colaboradores traduziram este dispositivo para o português e, avaliando 530 indivíduos de um hospital escola em São Paulo, observaram que o escore total dependia do nível educacional. Neste trabalho, apesar do grupo heterogêneo utilizado, composto por muitos indivíduos com *delirium* , os autores sugerem os seguintes pontos de corte: 13 (analfabetos), 18 escolaridade baixa/média(até 8 anos) e 26 para escolaridade alta(maior que 8 anos).

Outros estudos confirmaram que não somente o nível educacional, como também a idade do paciente pode interferir no desempenho do teste (Crum et al.,1993/Butler et al.,1996/Schmand et al.,1995).

Autores brasileiros realizaram um estudo envolvendo 211 pacientes idosos (idade média de 69 anos). Trinta e três por cento dos pacientes receberam o diagnóstico de demência pelo CID-10. O tradicional ponto de corte de 23/24 revelou índices de sensibilidade e especificidade de 84,3% e 60,3% respectivamente, parecendo adequado para uso no Brasil. O escore total correlacionou-se de forma significativa com a idade e a escolaridade. O ponto de corte de 19/20 apresentou sensibilidade e especificidade de 80% e 70,9% para o grupo sem escolaridade, diferenciando-se do ponto de corte utilizado por Bertolucci et al (Almeida et al.,1998) .

Em nosso trabalho, os indivíduos foram divididos, segundo a escolaridade, em analfabetos, primário incompleto (sem ginásial) e primário completo com

ginasial (ambos considerados baixo-média escolaridade), segundo grau incompleto (< 3 anos), segundo grau completo (3 anos) e nível superior (pelo menos 1 ano) os três últimos considerados como escolaridade elevada. Tendo em vista que os pacientes analfabetos não responderam ao MMSE nem à escala de Beck, utilizamos 23/24 como ponto de corte .

4.3) Infecções virais e depressão maior

A hipótese da relação causal entre infecções virais e transtorno depressivo maior é tema controverso nos últimos 30 anos. (Fu et al.,1993/ Meijer et al.,1988/ Cadie et al .,1976/ White et al.,1998/ Cappell et al.,1978/ Lycke et al.,1974) Fadiga, perda da concentração e distúrbios do sono são sintomas comuns, afetando cerca de 10% da população. (Lewis et al.,1992) As doenças virais implicadas como causa destes sintomas são, de forma análoga, bastante comuns e também ubíquas.

Influenza, Epstein-Baar, HSV, Borna vírus, o vírus do sarampo, da rubéola, da caxumba, adenovírus, citomegalovírus, varicela zoster, hepatite C, HIV e HTLV-I têm sido implicados como agentes causais de depressão.

4.3.1) Vírus mais comuns associados à depressão

Amsterdam et al-1985 encontraram sorologia positiva para o vírus Borna em 4,5% de 265 pacientes deprimidos estudados e em nenhum dos controles. Em outro trabalho constatou-se possibilidade duas a três vezes maior de indivíduos

com transtorno do humor apresentarem elevados títulos de anticorpos para o vírus Borna (Fu et al.,1993).

Em estudo de coorte, verificou-se maior prevalência de doenças psiquiátricas (incluindo depressão maior) entre adolescentes expostos a infecção por influenza nos últimos seis meses (Meijer et al., 1988). Nos adolescentes infectados com o vírus influenza que manifestaram gripe, observou-se mais sintomas psiquiátricos do que os assintomáticos.

Por outro lado, em estudo caso-controle com 215 deprimidos não se encontrou maior prevalência de anticorpos para influenza. (Sinanan et al.,1981)

Katon et al.,1999 estudaram prospectivamente 150 doentes com mononucleose infecciosa, encontrando prevalência de deprimidos similar à população geral. Outros dois estudos de caso-controle também não demonstraram tal associação. (Amsterdam et al., 1986/ DeLisi et al .,1986)

Numa coorte, encontrou-se maior freqüência de sintomas depressivos somente em mulheres que tiveram mononucleose infecciosa, porém sem critérios para depressão maior se comparado ao controle (Cadie et al., 1976).

Um estudo realizado prospectivamente com 250 pacientes que sofreram de mononucleose infecciosa ou infecções virais do trato respiratório superior encontrou um risco aumentado de depressão maior nas primeiras duas semanas. Ao final de um mês este risco desapareceu. Os autores encontraram uma freqüência maior de fadiga no grupo com mononucleose quando avaliados no segundo e sexto mês. No segundo mês, a fadiga correlacionava-se com a gravidade da doença; porém, no sexto mês, correlacionava-se com a história psiquiátrica prévia. Neste mesmo trabalho, 14% dos pacientes com síndrome de mononucleose infecciosa causada por diversos agentes, inclusive os não-virais,

também desenvolveram um quadro de provável transtorno do humor secundário a uma condição médica geral, colocando em dúvida a hipótese de causalidade. (White et al., 1998)

A família do Herpes vírus é de particular interesse, pois são neurotrópicos. Contudo dados conflitantes na literatura correlacionam o HSV e a depressão. Estudos de caso-controle evidenciam elevados títulos de anticorpos para HSV entre pacientes com depressão psicótica (Cappell et al.,1978) ou depressão maior (Lycke et al.,1974), embora tais resultados não tenham sido reproduzidos em outro trabalho. (Pokorny et al.,1973)

Na década de 70, realizou-se um estudo em 318 pacientes com doenças psiquiátricas, sendo 25% de deprimidos e 32 controles. Verificou-se a presença de anticorpos para o HSV, o vírus do sarampo e o da rubéola em todos os pacientes. Não foi possível demonstrar qualquer associação causal entre estes vírus e a depressão (Halonen et al.,1974).

King et al.,1985 estudaram a prevalência de oito vírus comuns em 450 pacientes psiquiátricos através de estudo caso-controle. Sessenta pacientes estavam deprimidos. A prevalência de qualquer um dos vírus entre pacientes psiquiátricos foi similar ao grupo controle. Em outro estudo, 30 pacientes com infecção aguda por três tipos de vírus, não se observou uma maior prevalência de sintomas depressivos ao final de dois meses (Bennet et al.,1998).

4.3.2) Vírus da hepatite C

Os trabalhos sobre a prevalência de depressão na hepatite C relatam resultados variados, provavelmente associados aos efeitos colaterais psiquiátricos do interferon (Zdilar et al., 2000/ Wessely et al., 2002).

Um estudo controlado em usuários de drogas infectados pelo HCV no qual os indivíduos desconheciam o *status* sorológico para o vírus constatou prevalências elevadas de depressão tanto no grupo soropositivo (57,5%) quanto no controle (48,2%) com $p = 0,09$ (Johnson et al., 1998).

Num estudo controlado, verificou-se uma maior prevalência de depressão em 22.341 militares com HCV em comparação com 43.267 militares sem este vírus (49,5% x 39,1% com $p < 0,0001$). Contudo, não utilizaram instrumentos ou escalas padronizadas de diagnóstico além de incluírem predominantemente, pacientes masculinos com história de abuso de drogas (El-Serag et al., 2002).

Num outro estudo controlado recente, não houve diferença quanto a prevalência da depressão em indivíduos infectados pela HCV ou HBV quando comparados aos controles (Koskinas et al., 2002).

Um estudo de revisão que discutiu os diversos erros sistemáticos (viés) de metodologia, utilizada em trabalhos que procuraram correlacionar depressão e o vírus HCV, concluiu que não existe evidência que sustente uma relação de causa entre o vírus da hepatite C e a depressão (Wessely et al., 2002).

Uma revisão (Neves et al., 2006), concluiu-se que apesar dos trabalhos analisados, exceto um (Johnson et al., 1998), apontarem para uma maior incidência entre depressão e infecção pelo vírus da hepatite C, não é possível demonstrar nexos causais entre ambas as doenças.

4.3.3) Vírus HIV

Estima-se que as taxas de prevalência da depressão em pacientes HIV positivos podem variar entre 5-20%, sendo maiores em pacientes homossexuais. Todavia, são similares entre pacientes homossexuais soropositivos e homossexuais soro negativos (Wilians et al.,1991) sugerindo que a depressão maior é freqüente em homossexuais independentemente do status sorológico.

A depressão maior ocorre duas vezes mais em pacientes com HIV. Em trabalho realizado por Chandra e colaboradores, 40% dos doentes sofriam de depressão. Todos os pacientes que tentaram suicídio tinham história de doença psiquiátrica prévia.

Um trabalho multicêntrico que incluiu 955 participantes soropositivos de 5 países, inclusive o Brasil, encontrou uma prevalência ao longo da vida de 26% de depressão maior. (Maj et al.,1994)

Os pacientes que apresentam maior risco para o desenvolvimento da depressão são aqueles com passado desta enfermidade, homens homossexuais, mulheres e usuários de drogas endovenosas (Maj et al.,1994). Transtorno do humor prévio representa o fator mais importante para o desenvolvimento de episódios depressivos futuros (Thase et al.,1999).

Existem diversas possibilidades que explicam a ligação entre HIV e transtornos psiquiátricos.(Chandra et al.,2005) Alterações psicológicas provocadas pelo estigma; afecção direta do parênquima cerebral, levando a distúrbios cognitivos e de comportamento; infecções oportunistas neurológicas ou sistêmicas e seus tratamentos como causa de problemas neuropsiquiátricos; drogas antiretrovirais que podem causar efeitos colaterais de natureza

psiquiátrica; pessoas com doenças psiquiátricas estão mais vulneráveis a contrair o HIV; abuso de substâncias e HIV estão relacionados de maneira direta (drogas injetáveis) ou indireta (comportamento sexual de risco).

Apesar do acima exposto, existem outras evidências contra a associação causal entre o vírus HIV e a depressão maior.

Uma metanálise de dez estudos comparou a relação entre esta infecção e o risco de depressão maior (Ciesla et al., 2001). Embora o resultado destes dez estudos analisados em separado aponte para uma falta de risco entre a infecção pelo HIV e a depressão maior nesta metanálise, indivíduos infectados apresentam 1,99 vezes mais depressão (9,4%) que aqueles sem o vírus (5,2%). Essa taxa de 9,4% é maior que na população geral, porém inferior se comparada à pacientes internados (Katon., 1992). Isto sugere que a infecção pelo HIV não está diretamente associada ao transtorno depressivo maior e que outros fatores envolvidos possam apresentar maior importância causal.

4.3.4) Vírus HTLV-I

Distúrbios cognitivos em infectados pelo HTLV-1 despertaram interesse na comunidade científica após o aumento no número de trabalhos que descreveram anormalidades cerebrais na ressonância nuclear magnética em pacientes que apresentavam paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (Godoy et al., 1995).

A localização das lesões da substância branca nestes pacientes é similar àquela observada na esclerose múltipla (Godoy et al- 1995), condição

conhecidamente relacionada a transtornos cognitivos e do humor (Feistein et al-2004) .

Em trabalho transversal onde foram analisados dois grupos de pacientes, 55 infectados pelo vírus HTLV e 16 controles negativos, encontrou-se 45,5% e 18,8%($p= 0,0543$) de pacientes com depressão maior, respectivamente, definidos pelos critérios do DSM-IV, sugerindo que doentes infectados possam apresentar 3 vezes mais depressão que a população soronegativa. (Stumpf et al.,2005)

5) METODOLOGIA

5.1) Pacientes

Foram estudados, prospectivamente, 36 pacientes infectados com o vírus HTLV-I, atendidos no ambulatório de neuroinfecção do HUGG. Este ambulatório atende, principalmente, pacientes padecentes de neurocisticercose e doentes infectados com o vírus HTLV-I , acontecendo nas segundas-feiras à tarde. Iniciado em Janeiro de 2005 quando apenas 14 doentes perfaziam o cadastro ambulatorial, alguns já falecidos. A amostra foi coletada durante o período compreendido entre Janeiro de 2005 e Novembro de 2007.

5.2) Métodos

Para o diagnóstico de depressão utilizamos os critérios do DSM-IV (American Psychiatric Association). Aqueles pacientes classificados como padecentes do episódio depressivo maior responderam a escala de Hamilton de 21 itens (Hamilton-1960) e o Inventário de Beck modificado. (Beck et al-1972) Os pontos de corte utilizados foram mencionados anteriormente na revisão bibliográfica. O miniexame do estado mental (Folstein et al-1975) foi preenchido por todos os pacientes, exceto os analfabetos. Todos os participantes foram entrevistados por um único médico.

5.3) Critérios de inclusão/exclusão

O critério de inclusão foi a presença de anticorpos séricos para HTLV pelos métodos ELISA e Western blot, idade acima de 18 anos e consentimento formal. Os critérios de exclusão para todos os grupos estudados foram: hipotireoidismo clínico, alcoolismo, epilepsia e uso de drogas psicotrópicas nas últimas quatro semanas. Todos os participantes preencheram consentimento informado, aprovado pelo comitê de ética do HUGG.

6) RESULTADOS

Foram estudados um total de 36 pacientes sendo 10 homens e 26 mulheres. (gráfico 1)

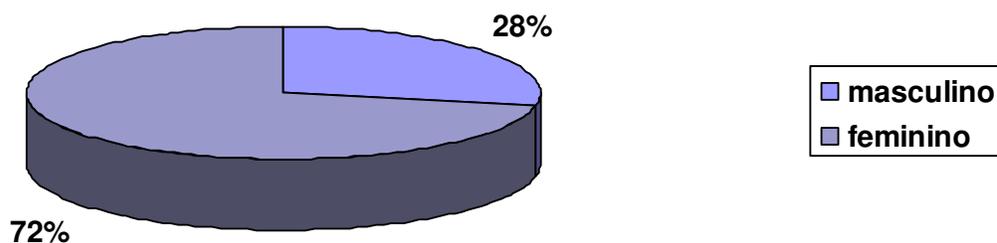


Gráfico 1- Frequência de pacientes de acordo com o sexo.

No grupo total, a mediana e variação da idade foi de 53 anos (19-74). Quando analisados apenas os pacientes deprimidos a mediana de idade foi 45 anos.(33-56) Treze pacientes eram assintomáticos. (gráfico 2)

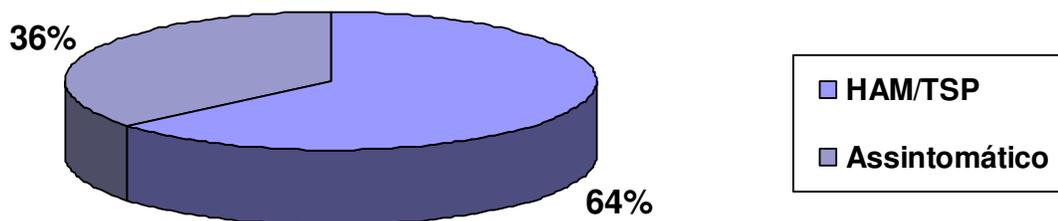


Gráfico 2-Frequência de pacientes de acordo com a presença de sintomas neurológicos.

Sessenta e quatro por cento (n=22) de todos os doentes apresentava pelo menos um sintoma depressivo. O mais comum foi alteração do sono. (gráfico 3)

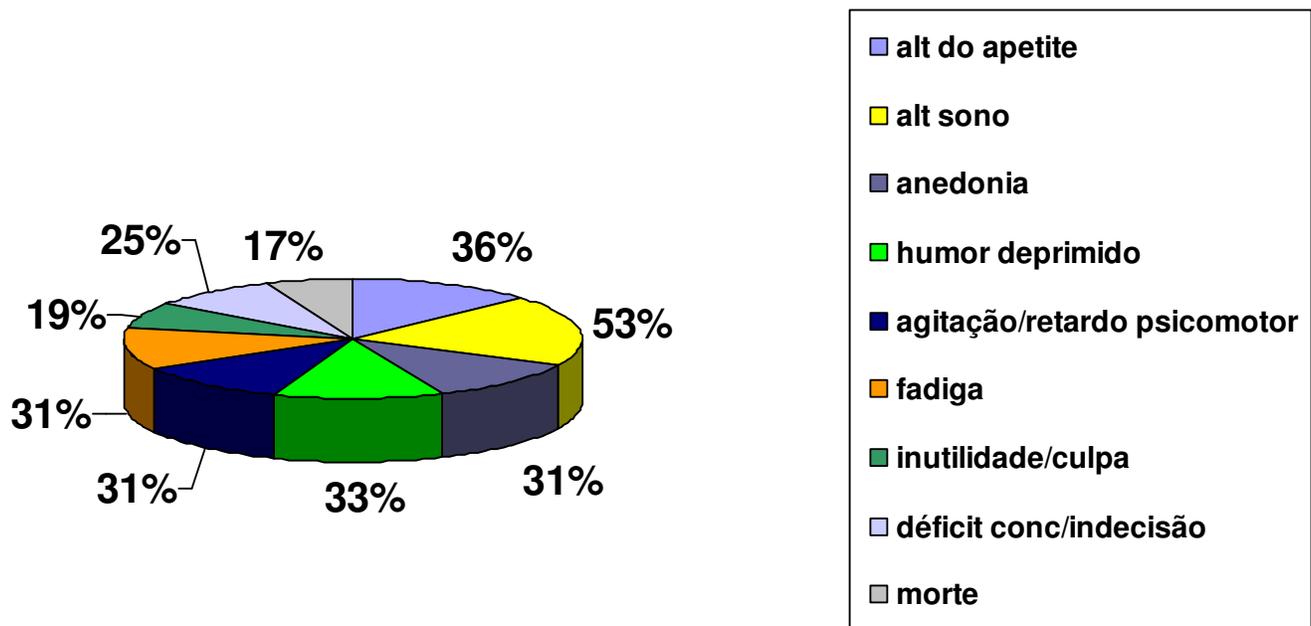


Gráfico 3- Frequência dos sintomas depressivos entre todos os pacientes estudados (n=36).

Quando analisamos separadamente a distribuição dos sintomas depressivos entre os doentes sem HAM/TSP, anedonia foi o sintoma mais comum, seguido por alteração do sono e humor deprimido .(gráfico 4)

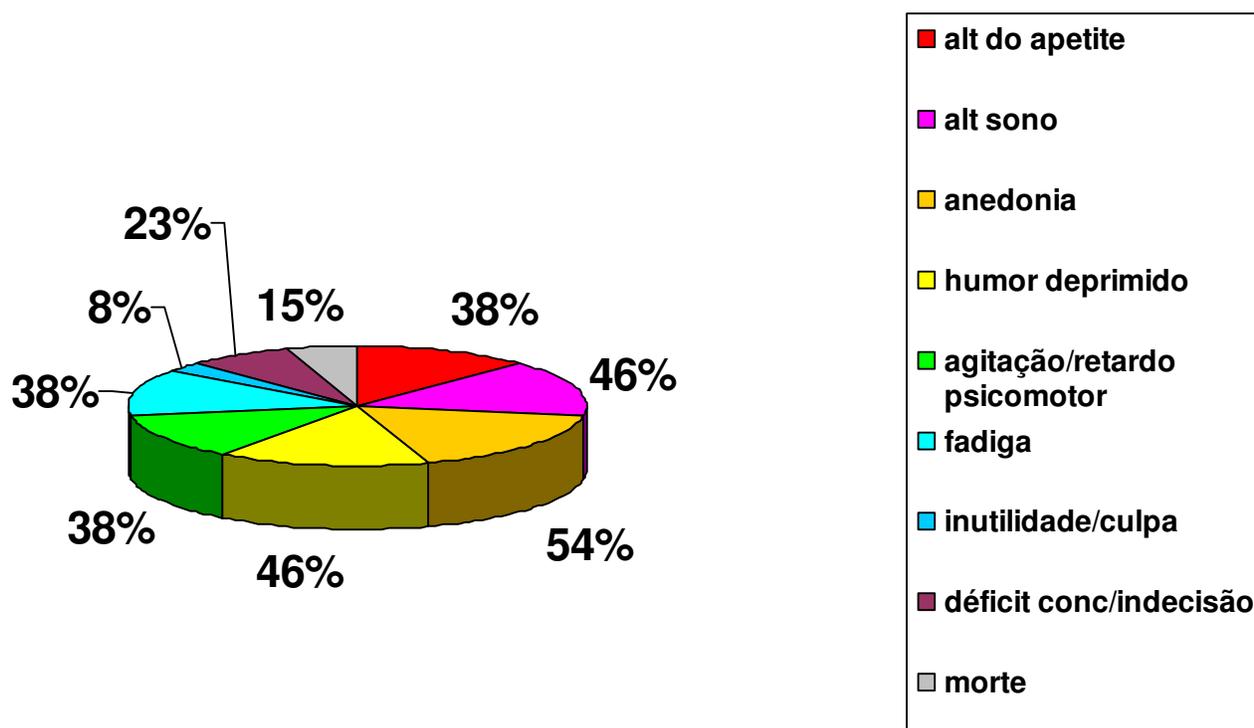


Gráfico 4-Distribuição dos sintomas depressivos entre pacientes sem HAM/TSP.

Nos vinte pacientes com HAM/TSP , alteração do sono foi o sintoma mais freqüente seguido por alteração do apetite. (gráfico 5)

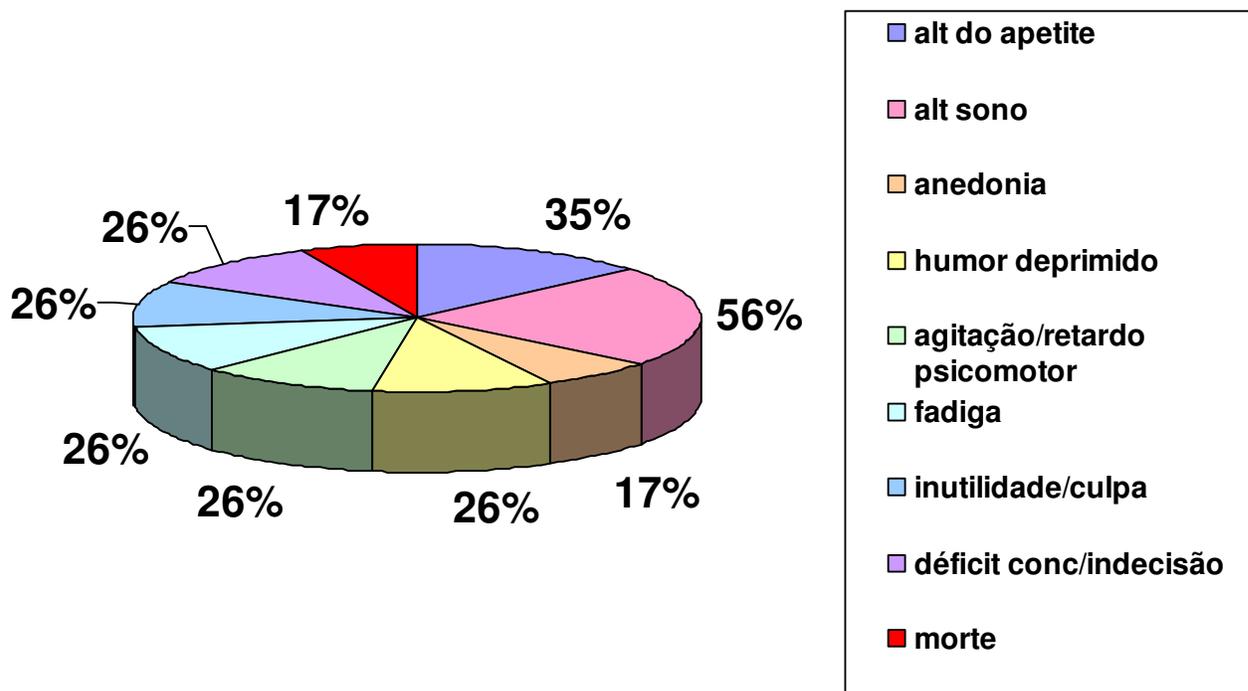


Gráfico 5- Distribuição dos sintomas depressivos entre os 20 pacientes com sintomas neurológicos.

Dez pacientes (28%) foram diagnosticados como pacientes da depressão maior, sendo nove mulheres e um homem. Metade destes padecia de sintomas neurológicos. A mediana de idade foi 45 anos(33-56). As médias dos sintomas depressivos e das pontuações nas escalas utilizadas são evidenciadas na tabela 1.

Tabela 1. Dados epidemiológicos dos 10 pacientes com infecção pelo HTLV-I e depressão maior.

| Pacientes | idade | sexo | HAM/TSP | SD | HAM-D | BECK | MMSE | Esc | Relig | E civ |
|------------------|-------|------|---------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-------|-------|-------|
| (1) AM | 56 | m | Não | 6 | 15 | 6 | 28 | SUP | CAT | CASA |
| (2) MGN | 54 | f | Não | 7 | 19 | 11 | 24 | 1°GC | PROT | DIVO |
| (3) RRL | 35 | f | Não | 6 | 7 | 10 | 24 | 1°GI | CAT | SOLT |
| (4) SIM | 44 | f | Não | 6 | 16 | 19 | 24 | 1°GC | 0 | CASA |
| (5) MCF | 44 | f | Não | 6 | 16 | 11 | 27 | 1°GI | 0 | CASA |
| (6) RSPS | 37 | f | Sim | 7 | 25 | 22 | 25 | 1°GC | PROT | CASA |
| (7) RML | 33 | f | Sim | 8 | 13 | 21 | 27 | 2°GC | 0 | SOLT |
| (8) AFG | 49 | f | Sim | 9 | 20 | 21 | 25 | 2°GC | PROT | DIVO |
| (9) MJPi | 56 | f | Sim | 8 | 20 | 0 | 0 | ANALF | 0 | VIUV |
| (10) MLS | 45 | f | Sim | 6 | 18 | 10 | 24 | 1°GC | CAT | SOLT |
| Média(DP) | | | | 6,9(1,1) | 16,9(4,8) | 14,55(6,1) | 25,3(1,6) | | | |

(DP = desvio padrão ;SD = sintomas depressivos; HAM/TSP = mielopatia associada ao HTLV; SD = sintomas depressivos; HAM-D= escala de Hamilton ; MMSE = mini mental ; Esc = escolaridade ; SUP = superior; GI = grau incompleto; GC = grau completo ANALF = analfabeto ;Relig = religião; CAT = católico; PROT = protestante; ESP = espírita ; 0 = sem religião; E civ = estado civil ; CASA = casado(a); SOLT = solteiro(a).

Os pacientes com sintomas neurológicos(HAM/TSP) apresentaram quadros mais graves de depressão evidenciados pela média de 19(DP = 4) pontos na escala de HAM-D se comparado à 14(DP = 4) nos assintomáticos. Apenas um paciente apresentou depressão grave.(gráfico 6)

Escala de Hamilton D

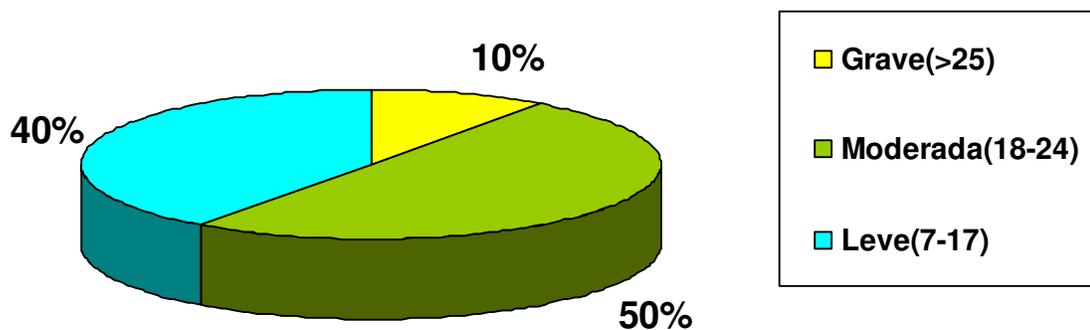


Gráfico 6-Classificação quanto a gravidade pela escala de HAM-D. Dos 10 pacientes com depressão maior, metade apresentou-se com quadro de depressão moderada.

Um participante deprimido (10%) não respondeu o inventário de Beck por ser analfabeto. A média de pontuação foi 14,55(DP =6,1). (gráfico 7)

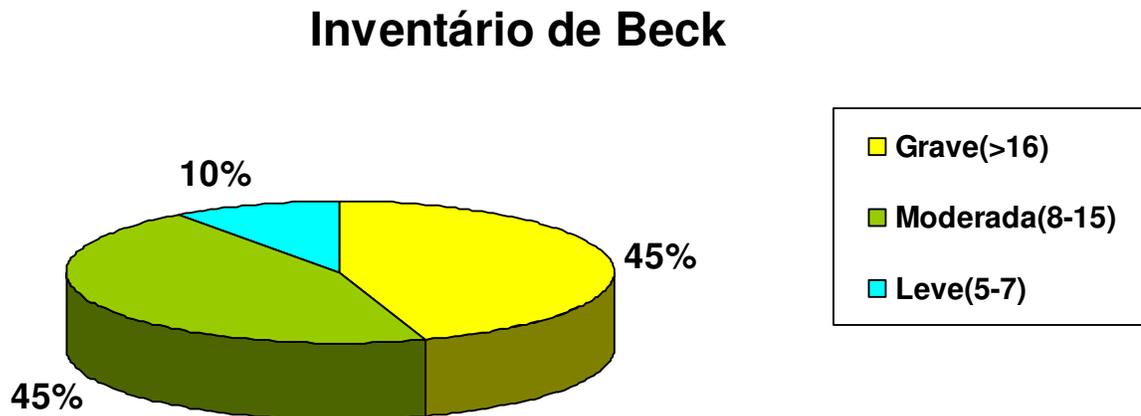


Gráfico 7-Classificação quanto a gravidade pelo inventário de Beck. Foram avaliados nove pacientes.

Três doentes (8%) não responderam o miniexame do estado mental, pois eram analfabetos. A menor pontuação no minimental entre os deprimidos foi 24.

Três indivíduos apresentaram déficit cognitivo (minimental =19,23,23) se comparado ao ponto de corte 213/24(caso/não caso)

A maioria(44%) do total de participantes era casado.(gráfico 8)

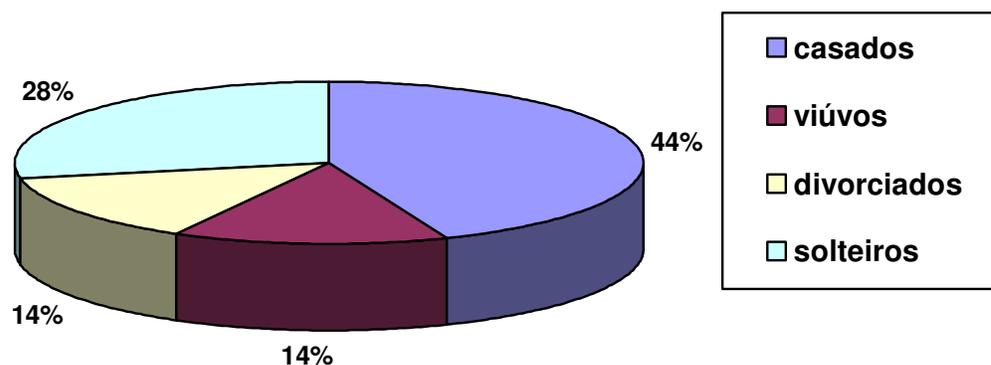


Gráfico 8- Distribuição percentual de acordo com o estado civil.

Metade de todos os participantes (n=36) tinha alta escolaridade. Dos pacientes deprimidos, sete (70%) tinham o primeiro grau completo ou menos.

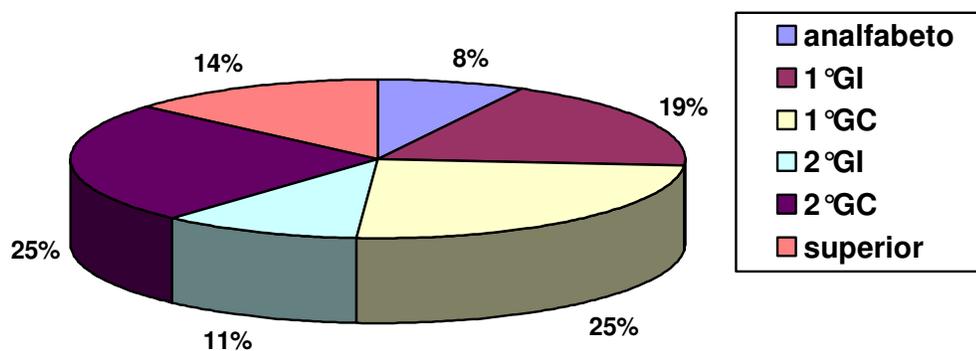


Gráfico 9- Distribuição percentual quanto à escolaridade. 1º GI e 1º GC = primeiro grau incompleto e completo, 2º GI e 2º GC = segundo grau incompleto e completo.

A religião mais freqüente foi a cristã incluindo católicos e protestantes perfazendo 56% (n =18) de todos os participantes.

7) DISCUSSÃO

Posto que na população geral, indivíduos padecentes de depressão maior que não recebem tratamento adequado apresentam redução importante da qualidade de vida, e tendo em vista diversos trabalhos que associam infecções virais com depressão(Souza et al.,2006), investigamos a freqüência da depressão maior em pacientes infectados com o vírus HTLV-I.

Em pesquisa realizada através dos bancos de dados Medline, Pubmed e Lilacs, não encontramos qualquer trabalho que tivesse investigado a presença da depressão maior em pacientes infectados com o HTLV-I. Entretanto, em pôster apresentado no Congresso AIDS Research and Human Retroviruses-2005, na Jamaica, autores brasileiros(Stumpf et al) apresentaram um trabalho transversal, do tipo caso-controle, onde analisou-se dois grupos de pacientes quanto a presença da depressão maior. Cinquenta e cinco estavam infectados pelo vírus HTLV e 16 eram soronegativos. Aproximadamente 45% dos infectados estavam deprimidos, definidos pelos critérios do DSM-IV, contra 18,8% do grupo controle ($p= 0,0543$), perfazendo uma taxa 2,5 vezes maior. (Stumpf et al.,2005)

Em nossa casuística, encontramos uma freqüência, de padecentes do episódio depressivo maior ,de 28%, aproximadamente 2,5 vezes maior que nos doentes ambulatoriais (Katon et al.,1992) e quatro vezes maior que os da comunidade.(Kessler et al.,2003)

Crum e colaboradores avaliaram 18571 pacientes ambulatoriais para a presença da depressão maior. Quarenta e um por cento (41%) referiu pelo menos um sintoma depressivo nos últimos seis meses. Três a cinco por cento dos indivíduos com sintomas depressivos desenvolveram o episódio depressivo maior

ou a distímia no seguimento de um ano. (Crum et al.,1994). Em nosso trabalho 64% dos entrevistados apresentavam pelo menos um sintoma depressivo.

Pacientes com múltiplos sintomas depressivos, que não preenchem critérios para depressão maior, apresentam prejuízo do funcionamento social de forma equivalente aqueles deprimidos. (Maier W et al.,1997) Sendo assim, a alta taxa de deprimidos nesta população aponta para uma diminuição da qualidade de vida.

Nossa pesquisa verificou que 33% das mulheres estavam deprimidas em comparação com 10% dos homens, obtendo-se uma taxa aproximada de 3:1. Esta taxa está de acordo com a maioria dos estudos epidemiológicos que têm documentado prevalência de 1,5 -3,1 mulheres para cada homem em 100 habitantes. (Bland et al.,1997)

A associação entre infecção viral e depressão foi descrita em vários trabalhos (Amsterdam, 1985; Fu ZF,1993 Meijer A,1988; Sinanan K, 1981;DeLisi LE, 1986; Amsterdam JD, 1986;Lycke E,1974; Cappell R,1978; Pokorny AD, 1973; Halonen, 1974; King DJ, 1985; White PD, 1998; Cadie,1976; Katon, 1999; Bennet BK, 1998). Entretanto as metodologias são diferentes, dificultando um consenso sobre o assunto. Os estudos descritivos relatam depressão maior em pessoas que referiram alguma infecção viral conhecida no passado. Os de caso-controle documentam, através da pesquisa de anticorpos no sangue, infecções virais passadas em participantes com depressão maior conhecida, em comparação a um grupo controle sem história deste transtorno (Amsterdam, 1985; Fu ZF,1993 Meijer A,1988; Sinanan K, 1981;DeLisi LE, 1986; Amsterdam JD, 1986;Lycke E,1974; Cappell R,1978; Pokorny AD, 1973; Halonen, 1974; King DJ, 1985). A terceira estratégia segue um desenho longitudinal do tipo coorte

onde doentes com infecção viral comprovada são acompanhados por um determinado tempo durante o qual é observado o desenvolvimento da depressão maior. (White PD, 1998; Cadie, 1976; Katon, 1999; Bennet BK, 1998)

Em recente revisão da literatura, Souza e colaboradores não encontraram relação causa-efeito entre infecções virais e episódio depressivo maior. É possível que pacientes, vítimas de infecções virais, apresentem transtorno do humor secundário a uma condição médica geral. Tal problema não exigiria tratamento por ser autolimitado (Souza et al., 2006).

Os vírus implicados como agentes causais de depressão maior incluem: influenza, Epstein-Barr, Herpes simples virus, Borna vírus, os vírus do sarampo, da rubéola, da caxumba, adenovírus, citomegalovírus, Varicela zoster, vírus da imunodeficiência adquirida e vírus da hepatite C.

Fadiga, perda da concentração e distúrbios do sono (sintomas que fazem parte dos critérios para diagnóstico da depressão maior) são comuns, afetando cerca de 10% da população (Lewis G., 1992). As doenças virais implicadas como causas destes sintomas são, de forma análoga, bastante comuns e também ubíquas. Sendo assim, um paciente poderia atribuir seus sintomas a uma infecção viral pela simples coincidência temporal, um artefato ainda mais provável se embasado em trabalhos retrospectivos.

É provável que indivíduos em vigência de qualquer tipo de transtorno psiquiátrico sejam aqueles que mais comumente se apresentem ao médico com uma infecção viral que seria considerada trivial por pessoas assintomáticas (Hotopf., 1994). Talvez por isso tais indivíduos sejam super-representados nas coortes que utilizaram pacientes com infecções virais que procuraram atendimento médico.

Sabe-se também que estes indivíduos são sujeitos a experimentar e relatar mais precisamente seus sintomas e por vezes até somatizar outros, fazendo parecer importante algo comum. (Frank-1992)

Outro aspecto relevante é que, em muitos trabalhos, os sintomas da depressão melhoravam sem tratamento farmacológico sugerindo a possibilidade de se tratarem de um transtorno do humor secundário a uma condição médica geral. (American Psychiatric Association-DSM-IV) A característica essencial deste distúrbio é uma perturbação proeminente e persistente do humor, decorrente de efeitos fisiológicos diretos de uma condição clínica geral. Neste caso, não são satisfeitos critérios para o episódio depressivo maior por falta de número adequado de sintomas.

Em um trabalho (de Groot et al.,2000) , investigou-se a relação entre lesões da substância branca e a presença de sintomas depressivos ou história de depressão em 1077 idosos. Foram formulados critérios próprios quanto a gravidade das lesões. As lesões periventriculares foram marcadas de forma semiquantitativa para três regiões separadas (adjacentes ao corno frontal, à parede lateral, e ao corno occipital) em uma escala graduada de 0 (nenhuma) até 3 (grande confluência). O escore total atribuído às lesões periventriculares foi somado ao escore atribuído por regiões específicas (variação de 0-9). As lesões subcorticais foram distribuídas em três categorias de acordo com o diâmetro máximo. Seriam consideradas pequenas (< 3 mm), médias (3-10 mm), ou grandes (> 10 mm). Para tanto foram consideradas como aproximadamente esféricas e pontuadas de acordo com o volume aproximado numa escala de 0-29,5. Os participantes com lesões graves, definidas por estes critérios,

apresentaram 3-5 vezes mais sintomas depressivos se comparados à população sem estas lesões.

Embora lesões da substância branca encefálica sejam encontradas mais comumente em pacientes com HAM/TSP, nosso trabalho não observou uma maior frequência da depressão maior neste grupo. É possível que isto se deva ao pequeno número de participantes.

Um artigo de revisão descreve as prováveis síndromes decorrentes das lesões na substância branca encefálica, dentre elas a demência, sendo proposto pelos autores o conceito de “demência da substância branca “ (Filley.,1998). Este tipo de doença tem sido associado a transtornos do humor como a depressão maior, principalmente nos pacientes que apresentam lesões hiperintensas na substância branca subcortical. (Soares.,1997).

Um estudo epidemiológico investigou a presença do vírus HTLV-I em pacientes idosos com e sem demência. Daqueles demenciados, 18,5% estavam infectados com o HTLV-I, contra 7,9% nos não-demenciados. (Kira.,1997) Entretanto apenas a demência vascular correlacionou-se com a positividade, no soro, para o vírus HTLV-I.

Analisando 43 casos de pacientes de HAM/TSP com idade acima de 52 anos e duração média de doença de 7,5 anos, um estudo observou que 50% dos participantes apresentavam alterações da memória de curto prazo, diminuição da capacidade de aprendizado, disfunções visuoespaciais e limitação da capacidade de planejamento. Estas alterações são encontradas na demência subcortical e nestes casos poderiam associar-se as lesões cerebrais da substância branca causadas pelo vírus HTLV. (Cartier .,1999)

Em um trabalho do tipo caso-controle, realizado no Brasil, avaliou-se 188 pacientes (37 com HAM/TSP, 40 portadores assintomáticos e 111 controles saudáveis) e compararam para a presença de déficit cognitivo. Para tanto foram utilizados uma bateria de testes. Os autores encontraram déficit cognitivo leve em doentes infectados com o vírus HTLV-I. (Silva MTT.,2003).

O MINIMENTAL foi utilizado, em todos estes trabalhos citados anteriormente, como exame de “screening” para o inventário de demência. No Brasil o escore do minimal ≤ 23 apresenta sensibilidade e especificidade de 84% e 60% para o diagnóstico de demência (Almeida-1998). Em nosso trabalho, três pacientes (8%) apresentaram escore ≤ 23 . Se considerarmos o escore proporcional à escolaridade apenas um paciente, não-deprimido, seria classificado como portador de déficit cognitivo pelo escore de Almeida (1998). Pelos critérios de Bertolucci et al três pacientes(8%) com alta escolaridade apresentariam déficit cognitivo. É possível que isto se deva a baixa sensibilidade do MINIMENTAL para casos considerados leves ou iniciais de demência.(Tombaugh et al, 1992) Outro fator relevante deve-se à mediana de idade de 53 anos tratando-se portanto de população jovem quanto ao risco para demência.

Alguns fatores de risco sócio-culturais (Stahl.,2002) podem estar associados a uma chance maior de depressão, a saber: a) mulheres casadas com índices mais elevados que as não-casadas; b) pessoas separadas e divorciadas relatam índices mais elevados; c) homens casados com índices menores que os não-casados. Nenhuma dessas correlações foi encontrada em nosso estudo.

Em meta análise que pesquisou a associação entre depressão e religião em 100.000 pessoas, os investigadores encontraram correlação inversa em

adultos entre 66-75 anos ($r = -0,16$); pacientes com maior nível de estresse ($r = -0,15$) e pacientes deprimidos ($r = -0,15$) (Smith.,2003). Em nossa casuística, apenas 40% dos pacientes deprimidos não possuíam religião.

Outro estudo avaliou 1000 pacientes hospitalizados, portadores de insuficiência cardíaca congestiva e/ ou doença pulmonar obstrutiva crônica, com idade superior a 50 anos e correlacionou a presença de depressão com a presença de alguma religião. Os pacientes sem depressão apresentavam mais comumente alguma religião se comparado aos deprimidos (Koenig.,2007). Apenas uma característica (envolvimento em atividades religiosas comunitárias) associou-se ao menor tempo de remissão dos sintomas depressivos.

8) LIMITAÇÕES DO TRABALHO

Por se tratar de estudo descritivo, este trabalho não é capaz de estabelecer associações ou inferências causais. Devido ao fato da exposição (contaminação pelo vírus HTLV-I) e o efeito (depressão maior) serem mensurados em um mesmo ponto no tempo, torna-se difícil a identificação do momento da exposição ao vírus, ou seja, se este precede o aparecimento da depressão maior ou se a presença da depressão maior altera o grau de exposição ao vírus.

Outro fator limitante do trabalho consiste na característica de remissão e exacerbação da depressão maior. Sendo assim é possível que pacientes sem depressão no momento da coleta de dados possam apresentá-la posteriormente. O contrário também se verifica quando um paciente que já apresentou um episódio depressivo maior encontra-se em período de remissão.

Por fim, pelo reduzido número de doentes incluídos no estudo, não é possível generalizar os dados obtidos para todos os pacientes portadores do vírus HTLV-I.

Tornam-se necessários trabalhos com maior número de participantes e metodologia mais adequada como coorte e caso-controle para que a hipótese da associação entre depressão maior e o vírus HTLV-I possa ser respondida.

8) CONCLUSÃO

- O presente estudo demonstra um maior número de deprimidos na população estudada se comparado à população geral de pacientes ambulatoriais ou internados, não infectados pelo vírus HTLV-I, o que sugere provável associação entre o vírus HTLV-I e a depressão maior.
- Sintomas depressivos estiveram presentes em mais da metade do total de pacientes estudados indicando que mesmo na ausência da depressão maior estes pacientes podem apresentar prejuízo significativo do funcionamento social.
- Alteração do sono, alteração do apetite e anedonia foram os sintomas depressivos mais prevalentes nesta amostra de pacientes infectados com o vírus HTLV-I. A presença dos mesmos deve motivar o médico a investigar o episódio depressivo maior.
- A infecção pelo vírus HTLV-I não está associada à formas graves de depressão.
- O episódio depressivo foi grave em pacientes com HAM/TSP, evidenciado pela média de pontuação da escala HAM-D de 19(dp=4) e moderado nos pacientes assintomáticos, média de 14(dp=4).

- Todos os pacientes deprimidos apresentaram pontuação maior que quatro no Inventário de Beck, que é o ponto de corte que separa casos de não casos . Isto sugere que este instrumento é adequado para rastreamento da depressão maior em pacientes infectados com o vírus HTLV-I.

9) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alcindor F; Valderrama R; Canavaggio M; Lee H; Katz A; Montesinos C; Madrid RE; Merino RR; Pipia PA. Imaging of human T-lymphotropic virus type I-associated chronic progressive myeloneuropathies. *Neuroradiology*;35(1):69-74, 1992.

Almeida OP. Mini exame do estado mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*;56(3B):605-12, 1998.

Amsterdam JD, Henle W, Winokur A, Wolkowitz OM, Pickar D, Paul SM. Serum antibodies to Epstein-Barr virus in patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*;143(12):1593-1596, 1986.

Amsterdam JD, Winokour A, Dyson W, Herzog S, Gonzalez F, Rott R et al. Borna disease virus. A possible etiologic factor in human affective disorders? *Arch Gen Psychiatry*;42(11): 1093-1096, 1985.

Barrett JE; Barrett JA; Oxman TE; Gerber PD. The prevalence of psychiatric disorders in a primary care practice. *Arch Gen Psychiatry*;45(12):1100-6, 1988.

Beck AT; Beck RW. Screening depressed patients in family practice. A rapid technic. *Postgrad Med*;52(6):81-5, 1972.

Beck, A.T.; Steer, R.A. & Garbin, M.G – Psychometric Properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation. *Clinical Psychology Review* 8:77-100, 1988.

Beck, A.T.; Ward, C.H.; Mendelsohn, M.; Mock,J.; Erbaugh, J. – An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry* 4:561-571,1961.

Bennett BK; Hickie IB; Vollmer-Conna US; Quigley B; Brennan CM, Wakefield D. The relationship between fatigue, psychological and immunological variables in acute infectious illness. *Aust N Z Psychiatry*; 32(2):180-6, 1998.

Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*;52:1-7, 1994.

Bhigjee AI; Kelbe C; Haribhai HC; Windsor IM; Hoffmann MH; Modi G; Bill PL; Becker WB; Singh B; Engelbrecht S. Myelopathy associated with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in natal, South Africa. A clinical and investigative study in 24 patients. *Brain*;113 (Pt 5):1307-20, 1990.

Bland RC. Epidemiology of affective disorders: a review. *Can J Psychiatry*;42(4):367-77, 1997.

Blatnner WA, Saxinger C, Riedel L, et al. A Study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. *J Acquir Immune Defic*;3:1102-08, 1990.

Broadhead WE; Clapp-Channing NE; Finch JN; Copeland JÁ. Effects of medical illness and somatic symptoms on treatment of depression in a family medicine residency practice. *Gen Hosp Psychiatry*;11(3):194-200; discussion 216-21, 1989.

Butler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, education, and changes in the Mini-Mental State Exam scores of older women: findings from the Nun Study. *JAGS*;44:675-681,1996.

Cabre P, Smadja D, Cabié A and Newton CRJC. HTLV-I and HIV infections of central nervous system in tropical areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 68:550-557, 2000.

Cadie M, Nye FJ, Storey P. Anxiety and depression after infectious mononucleosis. *Br J Psychiatry*:128:559-61, 1976.

Calil HM; Pires MLN. Aspectos gerais das escalas de avaliação da depressão. *Rev Psiq Clin* 25(5) : 240-244, 1998.

Cappell R, Gregoire F, Thiry I, Sprecher S. Antibody and cell mediated immunity to herpes simplex virus in psychotic depression. *J Clin Psychiat*:39:266-268,1978.

Carneiro-Proietti ABF; Ribas JGR; Catalan-Soares BC; Martins ML; Brito-Melo GEA; Martins –Filho AO et al . Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T(HTLV-I/II) no Brasil. *Rev Soc Bras Méd Trop*: 35:499-508; 2002.

Cartier L; Gormaz A. Demencia subcortical en paraparesia espástica tropical asociada a HTLV-I: estudio de 43 casos. *Rev Med Chil*;127(4):444-50, 1999.

Caspi A; Sugden K; Moffitt TE; Taylor A; Craig IW; Harrington H et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*;301(5631):386-9, 2003.

Castro-Costa CM; Araújo AQ; Menna-Barreto M; Penalva-de-Oliveira AC. Guia de manejo clínico do paciente com HTLV: aspectos neurológicos. *Arq Neuropsiquiatr*; 63(2B):548-51, 2005 .

Catalan-Soares B, Carneiro-Proietti ABF, Proietti FA, Interdisciplinary HTLV Research Group. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. *Cad Saúde Pública*; 21(3): 926-31, 2005.

Chandra PS; Desai G; Ranjan S. HIV & psychiatric disorders. *Indian J Med Res*;121(4):451-67, 2005.

Ciesla JA; Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*;158(5):725-30, 2001.

Cohen S, Tyrrel DAJ, Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New Engl J Med*; 325:606-612, 1991.

Cortes E, Detels R, Aboulafia D, Li XL, Moudgil T, Alam M, et al. HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high-risk groups in Brazil. *N Engl J Med*;320:953-8, 1989.

Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA*;269:2386-2391, 1993.

Crum RM; Cooper-Patrick L; Ford DE. Depressive symptoms among general medical patients: prevalence and one-year outcome. *Psychosom Med*;56(2):109-117, 1994.

Cruz Neves A; Dickens C; Xavier M. :Comorbilidade entre hepatite C e depressão. Aspectos epidemiológicos e etiopatogénicos. *Acta Med Port*;19(1):21-8, 2006.

de Groot JC; de Leeuw FE; Oudkerk M; van Gijn J; Hofman A; Jolles J; Breteler MM. Cerebral white matter lesions and depressive symptoms in elderly adults. *Arch Gen Psychiatry*;57(11):1071-6, 2000.

De Oliveira MS, Matutes e, Famadas LC, Schulz TF, Calabro ML, Nucci M, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. *Lancet*;336:987-90. 1990.

De Thé G, Bomford R. An HTLV-I Vaccine: Why, How, for Whom?. *AIDS Res Hum Retroviruses*;9: 381, 1993.

DeLisi LE, Nurnberger JL, Goldin LR, Simmons-Alling S, Gershon ES. Epstein-Baar virus and depression. *Arch Gen Psychiat*;43:815-816, 1986.

Drevets WC. Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr Opin Neurobiol*;11:240, 2001.

DSM-IV. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, quarta edição*, Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.

Duggan DB, Ehrlich GD, Davey FP, et al. HTLV-I-induced lymphoma mimicking Hodgkin's disease. Diagnosis by polymerase chain reaction amplification of specific HTLV-I sequences in tumor DNA. *Blood*;71:1027, 1998.

Dunn, G.; Sham, P. & Hand, D – Statistics and the Nature of Depression. *Psychological Medicine* 23:871-889,1993.

el-Serag HB; Kunik M; Richardson P; Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology*;123(2):476-82, 2002.

Endicott, J.; Cohen, J.; Nee, J.; Fleiss, J.; Sarantakos, S. – Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry* 38:98-103,1981.

Feistein A; Roy P; Lobaugh N; Feistein K; O'Connor P. Structural brain abnormalities in multiple sclerosis patients with major depression. *Neurology*;62: 586-590, 2004.

Feldman E; Mayou R; Hawton K; Ardern M; Smith EB. Psychiatric disorder in medical in-patients. *Q J Med*;63(241):405-12, 1987.

Ferraz AC; Gabbai AA; Abdala N; Nogueira RG. Magnetic resonance in HTL-I associated myelopathy. Leukoencephalopathy and spinal cord atrophy. *Arq Neuropsiquiatr*;55(4):728-36, 1997.

Filley CM. The behavioral neurology of cerebral white matter. *Neurology*;50(6):1535-40, 1998.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*;12:189-198, 1975.

Frank S, Zyzanski S, Alemagno S. Upper respiratory infection: stress, support, and the medical encounter. *Family Med*;24:518-523,1992.

Fu ZF; Amsterdam JD; Kao M; Shankar V; Koprowski H,Dietzschold B. Detection of Borna disease virus-reactive antibodies from patients with affective disorders by western immunoblot technique. *J Affect Disord*;27(1):61-8, 1993.

Fukushima T; Ikeda T; Uyama E; Uchino M; Okabe H; Ando M. Cognitive event-related potentials and brain magnetic resonance imaging in HTLV-1 associated myelopathy (HAM). *J Neurol Sci*;126(1):30-9, 1994.

Galvão-Castro B, Loures I, Rodrigues LG, Sereno A, Ferreira Jr. OC, Franco LG et al. Distribution of human T-lymphotropic virus Type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*: 37:242-3, 1997.

Gessain, A; Gout ,O. Chronic myelopathy associated with human T-lymphotropic vírus type I (HTLV-I). *Ann Intern Med* v. 117,p.933-946, 1992.

Godoy AJ; Kira J; Hasuo K; Goto I. Characterization of cerebral white matter lesions of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in comparison with multiple sclerosis and collagen-vasculitis: a semiquantitative MRI study. *J Neurol Sci*;133(1-2):102-11, 1995.

Godoy AJ;Kira ;,Hasuo K; Goto I. Characterization of cerebral white matter lesions of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in comparison with multiple sclerosis and collagen-vasculitis: a semiquantitative MRI study.*J Neurol Sci*;133(1-2):102-111, 1995.

Gorenstein C; Andrade L. Inventário de depressão de Beck: Propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin* 25(5) : 245-250, 1998.

Gotlib, I.H. – Depression and General Psychopathology in University Students. *Journal of Abnormal Psychology* 93:19-30,1984.

Halonen PE, Rimon R, Arohonka K, Jantti V. Antibody levels to herpes simplex, measles and rubeolla viruses in psychiatric patients. *Br J Psychiatry*;125:461-465, 1974.

Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23:56-62,1960.

Hino S, Katamine S, Miyata H, et al. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *Leukemia (suppl 3)*:57-59,1997.

Hotopf MH, Wessely S. Viruses, neurosis and fatigue. *J Psychosom Res*; 38(6): 499-514,1994.

Howard AK; Li DK; Oger J. MRI contributes to the differentiation between MS and HTLV-I associated myelopathy in British Columbian coastal natives. *Can J Neurol Sci*;30(1):41-8, 2003.

Jacobson S. Role of cellular immune responses in the pathogenesis of HTLV-I associated neurologic disease. In: Hollsberg P, Hafler DA, eds. *Human T-cell lymphotropic virus type I*. Chichester: John Wiley, :141-162, 1996.

Jeffery KJM, Usuku K, Hall SE, Matsumoto W, Taylor JP, Procter J, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I(HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*; 96:3848-3853,1999.

Johnson ME; Fisher DG; Fenaughty A; Theno AS. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol*;93(5):785-9, 1998.

Kaplan JE; Osame M; Kubota H; Igata A; Nishitani H; Maeda Y; et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr*;3:1096-1101, 1990.

Katon W, Russo J, Ashley RL, Buchwald D. Infectious mononucleosis psychological symptoms during acute and subacute phases of illness. *Gen Hosp Psychiatry* 21(1):21-9, 1999.

Katon W. Depression: relationship to somatization and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry*;45(3 Pt 2):4-12, 1984.

Katon W; Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*;14(4):237-47, 1992.

Keitner GI; Ryan CE; Miller IW; Kohn R; Epstein NB. 12-month outcome of patients with major depression and comorbid psychiatric or medical illness. *Am J Psychiatry*;148(3):345-50, 1991.

Kellner R. Somatization. Theories and research. *J Nerv Ment Dis*;178(3):150-60, 1990.

Kessler RC; Berglund P; Demler O; Jin R; Koretz D; Merikangas KR; Rush AJ; Walters EE; Wang PS; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*;289(23):3095-105, 2003.

King DJ; Cooper SJ; Earle JA; Martin SJ; McFerran NV, Rima BK. A survey of serum antibodies to eight common viruses in psychiatric patients. *Br J Psychiatry*;147:137-44, 1985.

Kira J; Fujihara K; Itoyama Y; Goto I; Hasuo K Leukoencephalopathy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: MRI analysis and a two year follow-up study after corticosteroid therapy. *J Neurol Sci*;106(1):41-9, 1991.

Kira J; Hamada T; Kawano Y; Okayama M; Yamasaki K. An association of human T-cell lymphotropic virus type I infection with vascular dementia. *Acta Neurol Scand*;96(5):305-9, 1997.

Kirmayer LJ, Robbins JM. Current concepts of somatization:research and clinical perspectives. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1991.

Koenig HG. Religion and remission of depression in medical inpatients with heart failure/pulmonary disease. *J Nerv Ment Dis*;195(5):389-95, 2007.

Komurian F; Pelloquin F; DE THE G. In vivo genomic variability of human T-cell leukemia virus type I depends more upon geography than upon pathologies. *J. Virol* ; 65: 3770-3778, 1991.

Koskinas J; Merkouraki P; Manesis E; Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis*;20(3-4):284-8, 2002.

Kroenke K; Jackson JL; Chamberlin J. Depressive and anxiety disorders in patients presenting with physical complaints: clinical predictors and outcome. *Am J Med*;103(5):339-47, 1997.

Kuroda Y; Yukitake M; Kurohara K; Takashima H; Matsui M. A follow-up study on spastic paraparesis in Japanese HAM/TSP. *J Neurol Sci*;132(2):174-6, 1995.

LaGrenade L; Hanchard B; Fletcher V; Cranston B; Blattner W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. *Lancet*;336(8727):1345-7, 1990.

Levenson JL; Hamer R; Silverman JJ; Rossiter LF. Psychopathology in medical inpatients and its relationship to length of hospital stay: a pilot study. *Int J Psychiatry Med*;16(3):231-6, 1986-1987.

Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidem Public Health*;46:92-97, 1992.

Lewis G, Wessely S. The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidem Public Health*;46:92-97, 1992.

Lezin A; Olindo S; Olieri S; Varrin-Doyer M; Marlin R; Cabre P; Smadja D; Cesaire R. Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral load in cerebrospinal fluid: a new criterion for the diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis? *J Infect Dis*;191(11):1830-4, 2005 .

Louks, J.; Hayne, C. & Smith, J. – Replicated Factor Structure of the Beck Depression Inventory. *Journal of Nervous and Mental Disease* 177:473-479, 1989.

Lycke E, Norrby R, Roos B. A serological study on mental ill patients with particular reference to prevalence of herpes virus infections. *Br J Psychiat*;124:273-279, 1974.

Maier W; Gänsicke M; Weiffenbach O. The relationship between major and subthreshold variants of unipolar depression. *J Affect Disord*;45(1-2):41-51, 1997.

Maj M; Janssen R; Starace F; Zaudig M; Satz P; Sughondhabirom B. WHO Neuropsychiatric AIDS study, cross-sectional phase I. Study design and psychiatric findings. *Arch Gen Psychiatry*;51(1):39-49, 1994.

Maloney EM; Cleghorn FR, Morgan OS, Rodgers-Johnson P, Cranston B, Jack N, et al. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*;17:167-170, 1998.

Manns A; Hisada M, La Grenade L. Human T-lymphotropic virus type I infection. *Lancet*;353:1951-58, 1999.

Meijer A, Zakey-Rones Z, Morag A. Postinfluenzal psychiatric disorder in adolescents. *Acta Psychiat Scand*; 76: 176-181, 1988.

Miley WJ, Suryanarayana K, Manns A, et al. Real-time polymerase chain reaction assay for cell-associated HTLV type I DNA viral load. *AIDS Res Hum Retroviruses*;16:665, 2000.

Mochizuki M; Tajima K; Watanabe T; Yamaguchi K. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. *Br J Ophthalmol*;78(2):149-54, 1994.

Moldin SO; Scheftner WA; Rice JP; Nelson E; Knesevich MA; Akiskal H. Association between major depressive disorder and physical illness. *Psychol Med*;23(3):755-61, 1993.

Montgomery, S. A.; Åsberg, M. – A New Depression Rating Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry* 134:382-389, 1979.

Moritoyo H; Arimura K; Arimura Y; Tokimura Y; Rosales R; Osame M. Study of lower limb somatosensory evoked potentials in 96 cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci*;138(1-2):78-81, 1996.

Mueller N, Okayama A, Struver s, et al. Findings of Miyazaki cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*;13(suppl 1):S2-S7, 1996.

Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, et al. Human T-lymphotropic virus type 1(HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. Demographic determinants. *Am J Epidemiol*;133:1114-24, 1991.

Murray CJ; Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*;274(5288):740-3, 1996.

Nielson AC, Williams TA: Depression in ambulatory medical patients. *Arch Gen Psychiatry* 37:999-1004, 1980.

Oliver, J.M. & Simmons, M.E. – Depression as Measured by the DSM-III and Beck Depression Inventory in an Unselected Adult Population. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 52:892-898,1984.

Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*;1(8488):1031-32, 1986.

Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In: Blattner W, ed. *Human retrovirology: HTLV*. New York:Raven Press,:191-7, 1990.

Osame,M; Matsumoto, M; Usuku, K; et al.. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia like cells. *Ann Neurol.*, v. 21, p. 117-122, 1987.

Paulsen RH. Depression in adults: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis.In: *Up To Date* vol13 No 2, 2005.

Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazder AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA*;77:7415-19, 1980.

Pokorny AD, Rawls WE, Adam E, Mefferd RB. Depression, psychopathy and herpes simplex virus type I antibodies lack of relationship. *Arch Gen Psychiat*;29:820-822, 1973.

Proietti Fa, Lima-Martins MV, Passos VM, Brener S, Carneiro-Proietti AB. HTLV-I/II seropositivity among eligible blood donors from Minas Gerais State, Brazil. *Vox Sang*;67:77, 1994.

Puccioni-Sohler M; Rios M; Carvalho SM; Gonçalves RR; Oliveira C; Correa RB; Novis S; de Oliveira MS; Bianco C. Diagnosis of HAM/TSP based on CSF proviral HTLV-I DNA and HTLV-I antibody index. *Neurology*;57(4):725-7, 2001.

Puccioni-Sohler M; Yamano Y; Rios M; Carvalho SM; Vasconcelos CC; Papais-Alvarenga R; Jacobson S. Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-I. *Neurology*;68(3):206-13, 2007.

Raskin, A.; Schulterbrandt, J.; Reatig, N.; McKeon, J.T. – Replication of Factors of Psychopathology in Interview, Ward Behaviour and Self Report Ratings of Hospitalised Depressives. *Journal of Nervous and Mental Diseases* 148:87-98,1969.

Reiber H; Felgenhauer K. Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin Chim Acta*;163(3):319-28, 1987.

Román GC; Román LN. Tropical spastic paraparesis. A clinical study of 50 patients from Tumaco (Colombia) and review of the worldwide features of the syndrome. *J Neurol Sci*;87(1):121-38, 1988.

Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's: Principles of Neurology. 8° ed, McGraw-Hill ,2005.

Scadden DT, Freedman AR, Robertson P. Human T-lymphotropic virus type I: Disease associations, diagnosis and treatment in: www.uptodate.com, 13.2, 2005.

Schlesser MA, Winokur G, Sherman BM. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*;37:737, 1980.

Schmand B, Lindeboom J, Hooijer C, Jonker C. Relation between education and dementia: the role of test bias revisited. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;59:170-174, 1995.

Shakudo M; Inoue Y; Tsutada T. HTLV-I-associated myelopathy: acute progression and atypical MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol*;20(8):1417-21, 1999.

Silva MTT; Mattos P; Alfano A; Araújo AQ-C. Neuropsychological assessment in HTLV infection: a comparative study among TSP/HAM, asymptomatic carriers, and healthy controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 14:1085-1089, 2003.

Simon GE; VonKorff M; Piccinelli M; Fullerton C; Ormel J.: An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med*; 341(18):1329-35, 1999.

Sinanan K, Hillary I. Post-influenzal depression. *Br J Psychiatry* ; 138:131-133, 1981.

Singh G. The diagnosis of depression. *Punjab Med J* 18:53-59, 1968.

Smith TB; McCullough ME; Poll J. Religiousness and depression: evidence for a main effect and the moderating influence of stressful life events. *Psychol Bull*; 129(4):614-36, 2003.

Soares JC; Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res*; 31(4):393-432, 1997.

Souza ARM; López JRRA; Puccioni-Sohler M. Depressão Pós-viral: Análise Crítica e Revisão da Literatura. *Rev Brás Neurol*, 42(4): 19-27, 2006.

Stahl SM. *Psicofarmacologia-Base Neurocientífica e Aplicações Práticas*. MEDSI, segunda edição, 2002.

Stumpf BP; Catalan-Soares B; Carneiro-Proietti A; Namen-Lopes A; Proietti F; Rocha FL; Giph I. Depression in HTLV-1 Infected Individuals:Initial Reports From The Giph Cohort In Belo Horizonte, Brazil. Post 9 presented in 12° International Conference on Human Retrovirology 2005, Montego Bay, Jamaica.

Stuver SO, Tachiana N, Okayama A, et al. Heterosexual transmission of human T cell leukemia/lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. *J Infect Dis*;167:57, 1993.

Sullivan PF; Neale MC; Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*;157(10):1552-62, 2000.

Tajima K; Kuroishi T. Estimation of rate of incidence of ATL among ATL (HTLV-I) carriers in Kyushu, Japan. *Jpn J Clin Oncol*;15(2):423-30, 1985.

Takahashi K, Takezaki T, Oki T, et al. Inhibition effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type 1. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int J Cancer*; 49:673, 1991.

Tanaka-Matsumi, J. & Kameoka, V.A. – Reliabilities and Concurrent Validities of Popular Self-Report Measures of Depression, Anxiety, and Social Desirability. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 54:328-333, 1986.

Thase ME. Redefining antidepressant efficacy toward long-term recovery. *J Clin Psychiatry*;60 Suppl 6:15-9, 1999.

Thomson KC, Hendrie HC. Environmental stress in primary depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*;26:130, 1972.

Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *JAGS*;40:922-935, 1992.

Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, et al. Prevention of mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I. *Pediatrics*; 86:11,1990.

Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood*;50:481-92,1977.

Vernant JC; Maurs L; Gessain A; Barin F; Gout O; Delaporte JM; Sanhadji K; Buisson G; de-Thé G. Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: a clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol*; 21(2):123-30, 1987.

Videbech P; Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*;161(11):1957-66, 2004.

Watts CAH. *Depressive Disorders in the Community*. Bristol, England, John Wright and Sons, 1966.

Wechsler, H.; Grosser, G.H.; Busfield, B.L – The Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry* 9:334-343,1963.

Weissman MM; Myers JK; Thompson WD. Depression and its treatment in a US urban community-1975-1976. *Arch Gen Psychiatry*;38(4):417-21, 1981.

Wells KB; Rogers W; Burnam A; Greenfield S; Ware JE. How the medical comorbidity of depressed patients differs across health care settings: results from the Medical Outcomes Study. *Am J Psychiatry*;148(12):1688-96, 1991.

Wells KB; Stewart A; Hays RD; Burnam MA; Rogers W; Daniels M; Berry S; Greenfield S; Ware J. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. *JAMA*;262(7):914-9, 1989.

Wessely S; Pariente C. :Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychol Med*;32(1):1-10, 2002.

White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry*;173:475-81, 1998.

WHO. Virus diseases: human T lymphotropic virus type I, HTLV-I. *Wkly Epidemiol Rec* : 64:382; 1989.

Wiktor SZ, Pate EJ, Rosemberg PS, et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J Hum Virol*;1:37-44, 1997.

Williams JB; Rabkin JG. The concurrent validity of items in the Quality-of-Life Index in a cohort of HIV-positive and HIV-negative gay men. *Control Clin Trials*;12(4 Suppl):129S-141S, 1991.

Williams, J.B.W.; Link, M.J.; Rosenthal, N.E. and Terman, M. – *Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale Seasonal Affective Disorders Version (SIGH-SAD)*. New York State Psychiatric Institute. New York, 1990.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders, Geneva, 1992.

Zdilar D; Franco-Bronson K; Buchler N; Locala JA; Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology*;31(6):1207-11, 2000.

Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*;12:63-70, 1965.