

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno

Depressão no Tratamento da Hepatite C

Pelotas

2014

ELZA CRISTINA MIRANDA DA CUNHA BUENO

Depressão no Tratamento da Hepatite C

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientador: Gabriele Cordenosnzi Ghisleni

Pelotas

2014

DEPRESSÃO NO TRATAMENTO DA HEPATITE C

Conceito final: _____

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof(a). Dr(a). Nome completo do(a) examinador(a) da instituição

Prof(a). Dr(a). Nome completo do(a) examinador(a) da instituição

Prof(a). Dr(a). Nome completo do(a) examinador(a) da instituição

Orientador – Prof(a). Dr(a). Nome completo

Dedicatória

Aos meus pais Tragil e Wilma pelo amor, apoio e ensinamentos que me estimularam a cada dia eu querer ser uma pessoa melhor e ao meu querido irmão Cristiano (*in memoriam*) pelo amor e amizade que levarei para sempre comigo.

Agradecimentos

À Deus, pois sem ele nada seria possível.

À minha orientadora Gabriele pelo carinho, compreensão, dedicação, disponibilidade e empenho para que este projeto de pesquisa fosse possível.

À Barbara Spessato que muito contribuiu na análise estatística e na construção do artigo com sua boa vontade, paciência e preciosas dicas de escrita.

À minha sobrinha Luiza e meu esposo Alexandre pelo amor e compreensão pelas minhas ausências.

Aos meus colegas gastroenterologistas e amigos Farid Nader, Lysandro Nader e Carolina Carpena pela ajuda, carinho, apoio e compreensão tanto na minha vida pessoal como profissional.

Às residentes da Gastroenterologia da UFPEL Vanessa Bavaresco e Daniela Zambrano, agora minhas queridas colegas de especialidade, e a Juciana Bellini acadêmica de medicina da UCPEL que contribuíram muito para a execução do trabalho.

À equipe do CAMMI: Estela, Elisa, Mariane, Alfredo e Gladis obrigada pela ajuda e apoio!

Aos pacientes do CAMMI que colaboraram com o estudo e permitiram sua realização.

Resumo

Introdução: Os sintomas depressivos têm sido frequentemente observados em associação com ativação imune. **Objetivos:** Avaliar prospectivamente, sintomas depressivos e fatores de risco para depressão maior em pacientes com o vírus da hepatite C (HCV) tratados com terapia combinada antiviral. **Metodologia:** Este estudo é uma coorte de conveniência, que avaliou 50 pacientes com HCV por entrevista diagnóstica estruturada - Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) - para triagem de sintomas depressivos antes da terapia antiviral combinada, e nas visitas de acompanhamento (4 e 12 semanas). A análise laboratorial foi realizada durante o follow-up. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade (151,642). **Resultados:** Foram avaliados 50 pacientes, nos quais a prevalência do genótipo 1 foi de 42%. Interferon peguilado alfa (IFN- α) e ribavirina era o tratamento mais prevalente utilizado para HCV (86%). Durante o seguimento de pacientes, o tratamento para HCV aumenta o risco de depressão na 4ª semana (43,5%), mas não a 12ª semana (30,7%) em comparação com o tratamento inicial (25,6%) ($p = 0,04$). Foram encontradas diferenças entre as prevalências de depressão e genótipos do vírus em relação ao tempo de seguimento com maior razão de odds na 4ª semana (OR = 2,2) em relação à linha de base e 12ª semana (OR = 1,8), utilizando comparações pareadas com ajuste de Bonferroni ($p = 0,03$). Além disso, os pacientes com genótipo 2 e 3 tiveram chances significativamente menores de apresentar depressão, em comparação genótipo 1 ($p \leq 0,05$). No entanto, a pontuação média no BDI-II não foi diferente no estudo follow-up. **Conclusão:** Este estudo fornece evidências de uma associação entre o genótipo HCV e depressão maior. Durante o seguimento, os sintomas depressivos aumentam na 4ª semana, o que corresponde a condições de ativação imune. A depressão maior em pacientes HCV influencia a qualidade de vida e sua adesão ao tratamento antiviral, sendo importantes programas de rastreio, para a identificação precoce e tratamento da depressão induzida por interferon.

Palavras chaves: Hepatite C virus, transtornos de humor, depressão maior, tratamento antiviral

Abstract

Depressive symptoms have been frequently observed in association with immune activation. To prospectively evaluate, depressive symptoms and risk factors for major depression in patients with hepatitis C virus (HCV) treated with antiviral combined therapy. This study is a convenience cohort that evaluated 50 patients with HCV by the structured diagnostic interview - Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) – to screen for depressive symptoms before antiviral combined therapy, and in the follow-up visits (4 and 12th week). Laboratorial analysis were performed during the follow-up. The study was approved by the University's Ethics Committee (151.642). We evaluated 50 patients, in which prevalence of genotype 1 was 42%. Pegylated interferon alpha (IFN- α) and ribavirin was the most prevalent treatment used for HCV (86%). During the follow-up of patients, treatment for HCV increases the risk of depression in the 4th week (43.5.9%), but not at 12th week (30.7%) treatment compared with the baseline (25.6%) ($p=0.04$). We found differences between the prevalences of depression and genotypes of the virus in regard to time of the follow-up with higher odds ratio in the 4th week (OR=2.2) compared to baseline and 12th week (OR=1.8) using pairwise comparisons with Bonferroni adjustment ($p=0.03$). Also, patients with genotype 2 and 3 had significantly lower odds of presenting depression compared genotype 1 ($p\leq 0.05$). However, the average score on the BDI-II did not differ in the follow-up. This study provide evidence of an association between HCV genotype and major depression. During the follow-up, depressive symptoms increase in 4th week, corresponding to conditions of immune activation. Major depression in HCV patients influence their health-related quality of life and their adherence to antiviral treatment,

being important screening programmes, for early recognition and treatment of interferon-induced depression.

Key words: Hepatitis C virus, mood disorders, major depression, antiviral treatment

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Socio-demographic and clinical characteristics of hepatitis C patient before treatment.....	49
Tabela 2 – Socio-demographic and clinical characteristics of hepatitis C patients according to current depression.....	50
Tabela 3 – Current depression comparisons in time and genotype.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI	Inventário de Depressão de Beck
CAPES	Centro de apoio psico-social
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FDA	Food and Drug Administration
HCV	Hepatite Crônica Viral C
IFN	Interferon
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
OMS	Organização Mundial de Saúde
RVP	Resposta virológica precoce
RVR	Resposta virológica rápida
RVS	Resposta virológica sustentada
SUS	Sistema Único de Saúde
UFPEL	Universidade Federal de Pelotas

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
PROJETO.....	14
1 IDENTIFICAÇÃO.....	14
1.1 Título	14
1.2 Titulação em andamento que designa o autor do trabalho.....	14
1.3 Orientador	14
1.4 Instituição	14
1.5 Curso	14
1.6 Linha de pesquisa	14
1.7 Data	14
2 INTRODUÇÃO	15
3 OBJETIVOS	16
4 HIPÓTESES	16
5 REVISÃO DE LITERATURA	17

6 MÉTODO	24
6.1 Amostra e Delineamento	24
6.2 Procedimentos e instrumentos.....	24
6.3 Avaliação clínica, laboratorial e bioquímica.....	25
6.4 Análise estatística.....	25
6.5 Aspectos éticos	26
6.6 Cronograma	26
6.7 Orçamento	27
7 REFERÊNCIAS	27
8 ARTIGO 1.....	33
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS OU CONCLUSÃO.....	52
10. ANEXOS	53
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido	53
Anexo B: Carta de aprovação no comitê de ética.....	55
Anexo C: Instrumentos.....	57

APRESENTAÇÃO

A hepatite C é um preocupante problema de saúde pública, estima-se que três milhões de brasileiros estejam contaminados pelo vírus e seu tratamento antiretroviral demanda grandes gastos por parte do SUS e traz importante sobrecarga para pacientes e seus familiares. Há um consenso que a depressão e ansiedade nos pacientes é frequentemente não reconhecida, subdiagnosticada e por isso não tratada. Além disso, a presença de humor deprimido marca um obstáculo importante na aderência ao tratamento e pode repercutir em menor sucesso da erradicação do vírus de forma sustentada.

Metodologia: O estudo é uma coorte de conveniência, onde os pacientes foram acompanhados por 12 semanas. O estudo foi realizado de fevereiro a outubro de 2013, no Ambulatório de Gastroenterologia - Centro de Implementação e acompanhamento de drogas injetáveis (Cammi) - na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul , Brasil. A amostra foi composta de 35 pacientes HCV com indicação para o tratamento de acordo com o Protocolo de Tratamento de Hepatites Virais do Ministério da Saúde. Será aplicado um questionário sócio-demográfico e instrumentos diagnósticos (MINI e BDI-II) para avaliação destes pacientes em três momentos diferentes: o primeiro será antes do início do tratamento quando da entrada do paciente no serviço de Gastroenterologia, o segundo será na 4ª semana e o terceiro na 12ª semana. Serão avaliados dados laboratoriais dos pacientes realizados de rotina a partir dos dados presentes no prontuário como: valores de hemoglobina, leucócitos, plaquetas, ácido úrico, alanina transaminase e aspartato transaminase, glicemia, grau de fibrose, genótipo, TSH e T4, carga viral pré e durante o tratamento.

PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Depressão no tratamento da Hepatite C

1.2 Mestranda: Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno

1.3 Orientador: Gabriele Cordenonzi Ghisleni

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Neuroinflamação e Transtornos Psiquiátricos

1.7 Data: Pelotas, 21 de julho de 2014.

2. INTRODUÇÃO

A organização mundial de saúde (OMS) estima que mais de 180 milhões de pessoas são infectadas e mais de 350 000 morrem a cada ano de doença hepática por HCV (PAPAFRAGKAKIS 2012).

A magnitude, a diversidade virológica, o padrão de transmissão, a evolução clínica, a complexidade diagnóstica e terapêutica da Hepatite Crônica Viral C (HCV) impõem a necessidade de estabelecer políticas específicas no campo da saúde pública por parte dos gestores do Sistema Único de Saúde (SUS). O tratamento, quando indicado, é fundamental para evitar a progressão da doença e suas complicações, como câncer e cirrose hepática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Em relação à provável via de transmissão dos casos notificados, observa-se que as maiores proporções de casos estão relacionadas ao uso de drogas (18%), à transfusão de sangue e/ou hemoderivados (16%) e à transmissão sexual (9%), com elevado percentual de ignorados (43%). Transmissão sexual do vírus da hepatite C está muito associada com a coinfeção pelo HIV e outras doenças sexualmente transmitidas (CARMO 2013). A rota de transmissão endovenosa é a mais comum de aquisição do HCV, principalmente em usuários de drogas injetáveis, chegando a alguns trabalhos percentuais de 65% das infecções e prevalência de 28 a 90% dos indivíduos (SOSTRE 2013). Para o diagnóstico sorológico inicial na suspeita de infecção pelo HCV, são utilizados testes de triagem que consistem na detecção de anticorpo ou a combinação de antígeno e anticorpo do HCV, sendo o anti-HCV considerado o principal marcador. O resultado reagente desse marcador deverá ser confirmado por testes moleculares para detecção dos ácidos nucleicos do HCV (HCV-RNA). A associação entre sintomas depressivos e Hepatite C pode ser considerada um consenso, pois parece ser evidente que a prevalência de depressão e sintomas depressivos é maior nos portadores do HCV do que na população em geral (CARMO 2013). Dwight *et al.* (2000) ressaltam a importância e o impacto que as comorbidades psiquiátricas podem ter na vida das pessoas, sendo possível relacionar esse aspecto com o fato de que transtornos emocionais podem levar a uma maior exposição a fatores de risco (DWIGHT 2000). É importante salientar que muitas vezes a depressão é subdiagnosticada pré e durante o tratamento da hepatite C e com métodos aprimorados de diagnóstico será possível

oferecer um melhor suporte a estes pacientes promovendo uma maior e melhor aderência ao tratamento, conseqüentemente aumentando as chances destes obterem uma resposta virológica sustentada.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Este estudo tem como objetivo verificar a ocorrência de depressão pré e durante o tratamento com IFN- α convencional ou peguilado e ribavirina em pacientes portadores de HCV.

3.2 Objetivos específicos

- Verificar a prevalência de depressão nos pacientes portadores de hepatite C no pré-tratamento, 4^a semana e 12^a semana.
- Caracterizar os pacientes conforme variáveis descritas em 3 momentos de tratamento com IFN peguilado e IFN convencional mais ribavirina (pré-tratamento, 4^a semana e 12^a semana).
- Estudar a associação das variáveis sócio-demográficas, clínicas e laboratoriais com a ocorrência de depressão.
- Avaliar a associação de depressão com adesão ao tratamento e resposta virológica rápida e precoce.
- Avaliar a prevalência dos genótipos 1, 2 e 3 e correlacionar os sintomas de depressão com diferentes genótipos do vírus da hepatite C.

4. Hipóteses

- Maior prevalência de depressão na 4^a semana e 12^a semana de tratamento em relação à avaliação inicial na entrada ao Serviço de Gastroenterologia.
- Associação entre a ocorrência de depressão com a resposta virológica, os pacientes que desenvolvem depressão e outros efeitos colaterais relacionados ao uso do IFN respondem melhor ao tratamento (resposta virológica rápida e precoce).
- Depressão tem impacto negativo na aderência ao tratamento.
- Pacientes com carga viral elevada tem maior prevalência de depressão pré-tratamento.

- Pacientes com genótipo 1, descritos com uma pior resposta ao tratamento, apresentariam maior prevalência de depressão antes e decorrente do tratamento.

5. Fundamentação Teórica

5.1 O vírus da Hepatite C

O vírus C, da família Flaviviridae, gênero Hepacivirus, é composto por uma cadeia simples de RNA envolta por envelope de lipídeos. Isolado e identificado em 1989, através de técnicas de biologia molecular, o vírus veio mais tarde ser discriminado em distintos genótipos, sendo mais comumente encontrados na população os genótipos 1,2 e 3.

O vírus da Hepatite C foi descoberto em 1989 e a infecção por este vírus atualmente afeta mais de 170 milhões de pessoas no mundo inteiro com uma prevalência de 2 a 5% com tendência a ser maior em países mais pobres. Aproximadamente 90% dos pacientes infectados progridem para hepatite crônica com alto risco para desenvolvimento de cirrose e carcinoma hepatocelular. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil é considerado um país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência da infecção situada entre 2,5% e 10% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

5.2 Hepatite C Crônica

A história natural e clínica da hepatite C apresentam-se com predomínio da descoberta da infecção na fase crônica, sendo que a doença aguda sintomática ocorre em menos de 20% dos pacientes (MEDEIROS, 2007).

A infecção crônica pelo HCV é definida como infecção persistente por um período de pelo menos 6 meses após a exposição ao vírus, sendo que a evolução costuma ser lenta e a progressão da fibrose até cirrose hepática pode levar um período de até 30 anos (DWIGHT, 2000). Conforme o Protocolo de Hepatites virais as formas de transmissão e fatores de risco associados ao HCV são contato com sangue e hemoderivados, uso de drogas endovenosas e compartilhamento de seringas, canudos de cocaína, transmissão vertical, transmissão sexual, exposição percutânea a instrumentos de tatuagem, piercings, lâminas de barbear, alicates de unhas, acidentes ocupacionais e etilismo (pelo comportamento de risco) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

5.3 Tratamento da Hepatite C Crônica

O tratamento para este tipo de infecção é realizado com Interferon (IFN) convencional ou IFN peguilado e ribavirina, recentemente associados ou não aos inibidores da protease, com dose e tempo total de tratamento (24 ou 48 semanas) variando conforme características como peso do indivíduo, genotipagem do vírus, grau de fibrose e valor da carga viral inicial (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2011). O tratamento da HCV visa controlar a progressão da doença hepática por meio da inibição da replicação viral. De forma geral, a redução da atividade inflamatória impede a evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Segundo Medeiros (2007) entre os objetivos do tratamento estão: a resposta virológica sustentada (RVS), representada pela ausência de expressão viral seis meses após o término da terapia, além de aumento da expectativa e melhora da qualidade de vida; redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal (necessidade de transplante hepático) e diminuição do risco de transmissão da doença.

O Interferon peguilado é sinteticamente produzido ao ligar uma partícula inerte de polietilenoglicol às moléculas de IFN. A peguilação promove redução do clearance renal alterando o metabolismo no alongamento da meia vida, o que permite injeção subcutânea semanal, ao invés de 3 aplicações do IFN convencional 3 milhões de UI subcutânea. A terapêutica sempre é associada à ribavirina com a dose de 1000 a 1250mg dia por 24 a 48 semanas dependendo do genótipo do paciente.

Em 2011 o Food and Drug Administration (FDA) aprovou 2 agentes, telaprevir e boceprevir, para o tratamento de pacientes com hepatite C crônica genótipo 1. Estes dois agentes são inibidores da protease que associados ao IFN e ribavirina aumenta a RVS de 50% para 75%. Entretanto os efeitos neuropsiquiátricos do telaprevir e do boceprevir ainda não foram bem determinados (SOSTRE 2013). Terapia tripla com os novos antivirais associada ao interferon e ribavirina pode estar relacionada ao aumento dos efeitos neuropsiquiátricos devido a interação com outras drogas, mas estes antivirais não tem efeitos neuropsiquiátricos específicos (SCHAEFER 2012). No Brasil estas medicações foram incluídas no protocolo de tratamento das hepatites virais em janeiro de 2013.

A avaliação da resposta ao tratamento é realizada utilizando a cinética viral na 12^o semana – resposta virológica precoce (RVP) – com a verificação da carga viral, que

deverá cair 2log (100 vezes). Caso não ocorra esta diminuição, o tratamento deverá ser suspenso. Vinte e quatro semanas após o término da terapêutica é avaliada a RVS, representada pelo RNA do HCV indetectável. Mais recentemente, tem sido avaliada a RVR, caracterizada pela diminuição de 2log na carga viral da 4ª semana de tratamento.

O tratamento do HCV determina diversas alterações laboratoriais e possíveis reações adversas que necessitam monitoramento clínico e laboratorial rigoroso a fim de otimizar as doses e a adesão ao tratamento. Entre os principais efeitos adversos do uso de IFN, destacam-se as alterações hematológicas, além de sintomas que se assemelham aos da gripe (dor de cabeça, fadiga, febre e mialgia) e sintomas psiquiátricos.

5.4 Depressão e Hepatite C

Segundo a OMS (1993), os transtornos mentais e de comportamento afetam 25% da população geral e 10% da população adulta em algum momento de suas vidas. De acordo com esses dados, a prevalência de transtornos mentais no Brasil, identificada nos serviços de saúde primária chega a 35,5%, sendo a depressão unipolar responsável por 15,8% dos casos. A depressão é caracterizada pelo humor deprimido e perda de interesse ou prazer nas atividades diárias, geralmente acompanhadas de mudança de peso, distúrbios do sono, fadiga e capacidade diminuída de concentração. Os critérios para o diagnóstico dos transtornos de humor são subjetivos e consistem basicamente na observação clínica dos sintomas, altamente variáveis e muitas vezes contrastantes. Assim, dificuldades no diagnóstico e tratamento estão principalmente relacionadas à ausência de um melhor conhecimento das bases biológicas e etiologia destas doenças, associada a uma ausência de marcadores biológicos com valor preditivo ou diagnóstico (BRANCHI E SCHMIDT, 2001).

Um em cada quatro pacientes com hepatite C crônica que inicia tratamento com IFN desenvolve episódio de depressão maior (UDINA, 2012). Há um aumento da prevalência de comorbidades psiquiátricas nos pacientes com hepatite C crônica e evidências sugerem que problemas de saúde mental podem estar associados com a infecção, possivelmente mediadas pelo efeito direto ou indireto no sistema nervoso central (SCHAEFER 2012, MODABBERNIA 2013).

A estigmatização dos pacientes e o fato de possuírem uma doença crônica aumenta o risco de depressão e ansiedade. Depressão maior e fadiga são mais frequentemente associadas com portadores de hepatite C crônica que hepatite B crônica,

independente de uso de álcool ou drogas sugerindo associação direta entre a hepatite e depressão. Fadiga representa provavelmente o mais prevalente efeito colateral desenvolvendo-se em mais de 80% dos pacientes (SCHAEFER 2012).

O estudo de Carmo et al (2013) avaliou 2087 pacientes em centros psiquiátricos e verificou uma prevalência de hepatite C crônica de 2,53% mostrando a maior vulnerabilidade desta população comparando com a estimativa de 1,38% da população brasileira em geral. Stewart et al (2012) realizou um trabalho avaliando ansiedade e depressão em pacientes portadores de hepatite C crônica achando uma prevalência de 41% e 27% respectivamente; também avaliou que os pacientes mais jovens eram mais ansiosos e os casados tinham níveis mais baixos de ansiedade.

Alguns estudos chegam a relatar prevalência de até 60% dos pacientes desenvolvendo depressão maior durante o tratamento com IFN. História de depressão antes do tratamento foi o preditor mais forte para sintomas depressivos posteriores (REICHENBERG 2005, SCHAEFER 2012, SMITH 2011).

A terapia com IFN resulta em um aumento significativo nos sintomas depressivos comparando o pré tratamento até a 16ª semana, com sintomas neurovegetativos e somáticos da depressão incluindo perda de apetite, fadiga e irritabilidade, aumentando na 2ª semana de terapia e persistindo até o final do tratamento (LOFTIS, 2013).

No entanto, a literatura relata que em até 12 semanas de tratamento mais da metade dos pacientes tem sintomas depressivos, sendo a maioria depressão menor (36,5%) e depressão moderada a severa em 20%. Os fatores de risco mais frequentemente associados à depressão foram sexo, idade, depressão passada, risco de suicídio, comorbidades prévias, uso de substâncias psicoativas, dose e duração do tratamento com IFN (PAVLOVIC 2011).

O estudo de Martin-Santos et al (2008) mostrou que 59% dos sintomas aparecem nas primeiras 4 semanas e 90% até a 12ª semana. Mulheres tem prevalência mais alta de depressão e são mais frequentemente tratadas com antidepressivos que os homens. As taxas de descontinuação são maiores em pacientes deprimidos que permanecem sem tratamento e em pacientes que já possuíam diagnóstico de depressão antes de iniciar o tratamento. Outro achado importante é que depressão foi associada à fadiga em 70% e distúrbios do sono em 90% dos pacientes (PAPAFRAGKAKIS 2012).

Estudo de Nomura et al (2012) comparou intensidade de sintomas depressivos pré, na 4ª semana e 12ª semana de tratamento com interferon peguilado e interferon convencional e não achou diferenças significativas de piora dos sintomas nestes pacientes. Já o estudo de Chapman et al (2011) avaliando severidade dos sintomas depressivos através do BDI em 129 pacientes com hepatite C crônica mostrou que os sintomas podem piorar no decorrer do tratamento.

Segundo Wackernah et al (2011) em seu estudo 65% dos pacientes com depressão obtiveram RVS enquanto 54% dos pacientes sem depressão obtiveram RVS. Alavi et al (2012) não mostrou em seu trabalho diferenças de RVS entre pacientes que desenvolveram depressão comparados com os que não tiveram. Já o estudo de Leutscher et al (2010) mostrou que pacientes com diagnóstico de depressão tiveram menores taxas de RVS.

A patogênese da depressão no tratamento de pacientes com uso de IFN é multifatorial e alguns mecanismos são identificados. Recentemente mecanismos moleculares e envolvendo mediadores responsáveis pela depressão foram melhor caracterizados. A depressão esta associada à expressão de citocinas pro-inflamatórias junto com hipersecreção de glicocorticoides. Refletindo em ‘downregulation’ dos receptores de glicocorticoides nas células imunes e subsequente falha dos glicocorticóides de suprimir o sistema imune celular. Os receptores retornam ao nível normal de funcionamento nos pacientes quando iniciam o tratamento para depressão (PAPAFRAGKAKIS 2012).

Estudo de Schlaak et al (2012) avaliou 50 pacientes portadores de hepatite C crônica tratados com IFN peguilado alpha 2a e ribavirina e os resultados mostraram que há seletiva “upregulation” de 15 genes incluindo 6 que estão previamente ligados a depressão maior ou desenvolvimento neuronal sugerindo que há seletiva hiperresponsividade exógena (terapia com inteferon) ou endógena (sintomas depressivos).

Embora os transtornos de humor tenham sido descritos como doenças multifatoriais caracterizadas por alterações em diversos circuitos cerebrais, diversas evidências vêm mostrando o envolvimento das espécies reativas de oxigênio (ERO) nos transtornos psiquiátricos devido principalmente à vulnerabilidade do sistema nervoso central (RAISON, 2009). Atualmente o volume de trabalhos publicados sobre o papel do estresse oxidativo em doenças neuropsiquiátricas tem crescido exponencialmente

demonstrando que a depressão maior é acompanhada por um decréscimo na atividade antioxidante e indução das vias oxidativas.

Nos últimos anos uma série de trabalhos tem relatado ainda uma clara associação entre a ativação do sistema imunológico e os sintomas psiquiátricos (MIKOVA 2001; TUGLU 2003). Esta relação foi primeiramente demonstrada pela observação durante a manifestação de doenças infecciosas de comportamentos semelhantes aos sintomas observados em pacientes deprimidos, tais como a letargia, sonolência, fadiga, falta de interesse, falta de apetite e concentração (DANTZER 2009). Além disto, se observou que a terapia com citocinas pró-inflamatórias, utilizada no tratamento de certos tipos de câncer, hepatite e de algumas infecções virais também é capaz de produzir sintomas semelhantes aos sintomas depressivos (PAPANICOLAU 1998; YIRMIYA 2000; CAPURON 2002; SCHIEPERS 2005). Desta forma, muitos estudos vêm tentando relacionar os níveis de citocinas pró-inflamatórias com a gravidade dos sintomas depressivos, demonstrando ainda um aumento nas concentrações destas citocinas no plasma de pacientes deprimidos, embora os resultados da literatura sejam ainda bastante controversos (FROMMBERGER 1997; KAESTNER 2005; PACE 2006).

Em função destes achados, diversas teorias têm implicado a depressão como um fenômeno neuroimunológico, passando pela hipótese citocinérgica da depressão, até a chamada teoria macrofágica da depressão. Essas teorias baseiam-se na idéia de que as citocinas pró-inflamatórias atuam mediando alguns dos aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos (DANTZER 2009). Neste contexto, pacientes com hepatite C em tratamento com IFN têm apresentado alta prevalência de depressão que pode chegar a 40%. Estudos apontam ainda que a adesão e a taxa de RVS não diferem entre grupos com e sem comorbidades psiquiátricas. Por outro lado, estudos demonstram que sintomas depressivos são sérios complicadores do tratamento com IFN alfa com consequências adversas significativas, uma vez que a depressão é um dos efeitos colaterais mais prevalentes durante o tratamento com este medicamento (SCHAEFER 2012).

Na prática geral, médicos clínicos não costumam realizar screening de depressão em pacientes portadores de HCV devido a justificativas como falta de tempo e habilidade para detectar aspectos da doença. Inventários de depressão como o MINI e

BDI podem ajudar médicos não psiquiatras a identificar estas doenças (FABREGAS 2012).

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina podem ser utilizados como primeira escolha para o tratamento de depressão associada ao interferon, sendo demonstrado em diversos estudos e relatos de casos, inclusive alguns avaliando o benefício do uso de medicações profiláticas em alguns pacientes (BARALDI 2012, MORASCO 2010, JIANG 2013, ALMEIDA 2010).

Portanto, a identificação dos fatores de risco em indivíduos em risco de desenvolver efeitos adversos neuropsiquiátricos é de extrema importância para a realização do tratamento bem como da aderência dos pacientes, e na melhoria da qualidade de vida.

5.5 Justificativa

A hepatite C é um preocupante problema de saúde pública, estima-se que três milhões de brasileiros estejam contaminados pelo vírus e seu tratamento antiretroviral demanda grandes gastos por parte do SUS e traz importante sobrecarga para pacientes e seus familiares. Há um consenso que a depressão e ansiedade nos pacientes é frequentemente não reconhecida, subdiagnosticada e por isso não tratada (GOLDEN 2005). As doenças neuropsiquiátricas associadas ao uso do IFN podem impor atrasos ou interrupções no tratamento da hepatite C, sendo a depressão induzida pelo IFN considerada uma condição clínica a ser encarada com seriedade, pois pode ser grave e incapacitante se não for reconhecida e tratada. Além disso, a presença de humor deprimido marca um obstáculo importante na aderência ao tratamento e pode repercutir em menor sucesso da erradicação do vírus de forma sustentada.

Dessa forma é preciso conhecer melhor as variáveis que podem influenciar na qualidade de vida do paciente durante o tratamento, bem como aquelas que podem estar associadas à obtenção da resposta virológica do mesmo para que a equipe do serviço de saúde responsável pelo atendimento a este paciente possa reconhecer estes fatores precocemente e fornecer o suporte necessário para atenuar os efeitos adversos do tratamento e melhorar a aderência do paciente.

6. Metodologia

6.1 Amostra e delineamento do estudo

Será realizado um estudo de coorte com seguimento de 12 semanas para cada paciente. Os pacientes serão selecionados a partir de uma amostra de conveniência no Ambulatório de Gastroenterologia – CAMMI (centro de aplicação e monitorização de medicamentos injetáveis) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Considerando uma prevalência de depressão maior de 30% (CANEIO 2010) em pacientes com hepatite C em tratamento com IFN o cálculo da amostra foi realizado com parâmetros de confiabilidade de 95% e poder de 80%, é de 108 pacientes. Será incluído no estudo todo paciente com indicação de tratamento conforme Protocolo de Tratamento de Hepatites Virais do Ministério da Saúde de 2011 e suplementos de 2012 e 2013. Serão incluídos pacientes com história de depressão prévia e pacientes em uso de antidepressivos. Os indivíduos que abandonarem o estudo serão incluídos nas análises. O estudo será realizado em um período de aproximadamente 24 meses.

A adesão ao tratamento é acompanhada semanalmente através do da ida deste paciente ao CAMMI para realização da aplicação do IFN e o contato direto com estes pacientes através dos profissionais da área de saúde que atendem no serviço.

6.2. Instrumentos

Será aplicado um questionário sócio-demográfico e instrumentos diagnósticos para avaliação destes pacientes em três momentos diferentes: o primeiro será antes do início do tratamento quando da entrada do paciente no serviço de Gastroenterologia, o segundo será na 4ª semana e o terceiro na 12ª semana. Serão utilizados alguns módulos do Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI), para confirmação do diagnóstico de depressão e suicídio, episódio hipomaníaco, dependência/abuso de álcool e transtorno de ansiedade generalizada e o Inventário de depressão de Beck (BDI) para avaliação da intensidade dos sintomas depressivos.

Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI) – entrevista diagnóstica padronizada breve que avalia os transtornos de humor. Esta entrevista de curta duração, entre 15 e 30 minutos de aplicação, é destinada à utilização na prática clínica e de pesquisa, e objetiva classificar os entrevistados de acordo com os critérios do DSM-IV e do CID-10. Com este instrumento se detecta a presença de episódio depressivo e

episódio maníaco/hipomaníaco. A versão utilizada neste estudo foi a do MINI 5.0 em português, desenvolvida para utilização em cuidados primários e em ensaios clínicos. O instrumento é constituído por módulos diagnósticos independentes que objetivam reduzir o tempo de entrevista. A aplicação estruturada em questões dicotômicas é de fácil compreensão. Todas as seções diagnósticas iniciam por questões que exploram critérios obrigatórios, o que permite a exclusão de diagnóstico em caso de respostas negativas.

Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) – será utilizado para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos, sendo instrumento aplicado inicialmente em pacientes psiquiátricos, passando a ser amplamente utilizado na área clínica como também na de pesquisa, em pacientes não psiquiátricos e na população em geral (CUNHA 2001). Consiste em uma escala de auto-relato com 21 itens, cada um com quatro alternativas, às quais são atribuídos escores de 0 a 3, subentendendo graus crescentes de depressão. A soma dos itens fornece um escore total, correspondente à intensidade da depressão. Neste estudo, a escala está classificada de forma dicotômica considerando positivo para depressão escores > 13 pontos.

6.3. Avaliação clínica, laboratorial e bioquímica:

Serão avaliados dados laboratoriais dos pacientes realizados de rotina, com os mesmos em jejum, a partir dos dados presentes no prontuário como: valores de hemoglobina (SYSMEX XS-1000i), leucócitos (SYSMEX XS-1000i), plaquetas (SYSMEX XS-1000i), ácido úrico (LABMAX 240/LABTEST – Kits LABTEST), transaminases (LABMAX 240/LABTEST – Kits LABTEST), glicemia (LABMAX 240/LABTEST – Kits LABTEST), grau de fibrose (anatomopatologia), genótipo, TSH e T4, carga viral pré e durante o tratamento.

6.4. Análise estatística

As análises serão feitas no pacote estatístico SPSS 21.0 utilizando o teste do χ^2 para comparação entre variáveis categóricas. ANOVA de medidas repetidas, χ^2 ou Teste t serão utilizados para comparação de variáveis quantitativas entre os grupos. Os resultados serão apresentados como n (%) ou média \pm desvio padrão. Valores de $p < \chi^2$ 0,05 serão considerados estatisticamente significativos. . Os diagnósticos psiquiátricos

serão analisados com Estimativa de equação generalizada e teste de Bonferroni para identificar as diferenças.

6.5. Aspectos éticos

Serão respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução N 196 de 10 de Outubro de 1996. Todos os pacientes que aceitarem participar da pesquisa assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Será assegurado o direito à confiabilidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. Todo o paciente que apresentar diagnóstico de depressão ou risco de suicídio será encaminhado para o CAPS ou para o Serviço de Psiquiatria da UFPel.

6.7 Cronograma

Atividades	2012		2013	
	1º semestre	2º semestre	1º semestre	2º semestre
Revisão bibliográfica				
Submissão ao Comitê de ética				
Qualificação do Projeto				
Coleta de dados				
Digitação dos Questionários				
Análise estatística				
Elaboração do artigo				
Defesa de dissertação				

6.8. Orçamento:

Item	Quantidade	Custo Unitário (R\$)	Custo Total (R\$)
MATERIAL DE CONSUMO			
Xerox questionários	800 cópias	80,00	80,00
Total	em	material	de
TOTAL			consumo
			80,00

7. Bibliografia:

Alavi M, Grebely J, Matthews GV, Petoumenos K et al. Effect of pegylated interferon alpha 2a treatment on mental health during recent hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol.* 27(5):957-65. 2012.

Almeida, AG, Guindalini, C, Batista-Neves, S, Oliveira IR, Miranda-Scippa A, Quarantini, LC. Can antidepressants prevent interferon-alpha-induced depression? A review of the literature. *General Hospital Psychiatry* (32)401-405, 2010.

American Psychiatric Association. *DSM-IV: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.* Artmed, Porto Alegre, 2002.

Baraldi, S, Hepgul, N, Mondelli, V, Pariante CM. Symptomatic treatment of interferon-alpha-induced depression in hepatitis c. A systematic review. *Journal of clinical psychopharmacology.* 32(4)531-543, 2012.

Branchi, I, Schmidt, MV. In search of the biological basis of mood disorders: exploring out of the mainstream. *Psychoneuroendocrinology,* 36:305-7.2010.

Caneo, CR; Gonzales, M; Repetto, P; Soza, A. Transtornos psiquiátricos y cognitivos de la hepatitis C y su tratamiento con interferon. *Revista Medica Chile,* v 138, p 1431-1440, 2010.

Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behavior Immunology.* v 16, p 575-80, 2002.

Cunha, J. *Manual em português das Escalas Beck.* São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

Carmo RA, Campos LN, Melo APS, Guimarães MDC. Hepatitis C among patients with mental illness in Brazil: an analysis of associated factors. *General Hospital Psychiatry*. 35: 128-133. 2013.

Chapman J, Oser M, Hockemeyer J, Weitlauf J, Jones S, Cheung R. Changes in depressive symptoms and impact on treatment course among hepatitis C patients undergoing interferon alpha and ribavirin therapy: a prospective evaluation. *Am J Gastroenterology*. 106(12):2123-32. 2011.

Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and Allergy Clinics North America*, v 29, p 247-64, 2009.

Dwight, M; Kowdley, KV; Russo, JE; Ciechanowski, PS. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *Journal of psychosomatic research*, v. 59, p 311-317, 2000.

Fabregas BC, Vitorino FD, Rocha DM, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Screening inventories to detect depression in chronic hepatitis C patients. *General Hospital Psychiatry*. 34:450-45. 2012.

Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fräulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *European Archives Psychiatry Clinical Neurosciences*, v 247, p 228-233, 1997.

Golden J, ODwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis: prevalence, detection rates and risk factors. *General hospital psychiatry*. 27:431-438. 2005.

Jiang HY, Deng M, Zhang YH, Chen HZ, Chen Q, Ruan B. Specific serotonin reuptake inhibitors prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C: A meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology* (in press), 2013.

Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Arolt V, Cassens

U, Rothermundt M. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *Journal of Affective Disorders*, v 87, p 305-311, 2005.

Leutscher PDC, Lagging M, Buhl MR et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis c. *Hepatology* 52(2):430-435. 2010.

Loftis, JM, Patterson, AL, Wilhelm, CJ, McNett, H, Morasco BJ, Huckans, M, Morgan T, Saperstein, S, Asghar, A, Hauser, P. Vulnerability to somatic Symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: a 16-week prospective study. *J psychosomatic research*.74:57-63, 2013.

Magalhães, PV; Jansen, K; Pinheiro, RT; Colpo, GD; da Motta, LL; da Silva, RA, Kapczinski, F. Peripheral Oxidative damage in large-stage mood disorders: a nested population based case-control study. *Internal Journal Neuropsychopharmacology*, v 19, p 1-8, 2011.

Martin-santos, R; Diez-Quevedo, C; Castellvis, P; Navines, R; Miquel, M; Masnou, H. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Alimentary Pharmacology Therapy* 27, 257-265; 2008.

Medeiros, LPJ; Lima, MBC, Mello, CEB, Vianna, LMA. Interferon Peguilado e Depressão na Hepatite C. *Cadernos Brasileiros de Medicina*, vol XX (N^{os}1,2,3,4) p 35-46. 2007.

Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *European Neuropsychopharmacol* 11:203-8, 2001.

Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Co-Infecções. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, p106, 2011 e Suplementos 2 e 3/2013.

Modabbernia A, Poustchi H, Malekzadeh R. Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infection: a selective literature review. *Hepat Mon.*13(1):e8340. 2013.

Morasco, BJ, Loftis, JM, Indest DW, Ruimy, S, Davison JW, Felker B, Hauser P. Prophylactic antidepressant treatment in patients with hepatitis C on antiviral therapy: A Double-blind, placebo-controlled Trial, *Psychosomatics* 51(5)410-408, 2010.

Nomura H, Miyagi Y, animoto ,Yamashita N et al. Occurrence of clinical depression during combinations therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin. *Hepatol res.* 42(3)241-7. 2012.

Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal Psychiatry*, v 163, p 1630-3, 2006.

Papafragkakis H, Rao MS, Moehlen M, Dhillon S, Martin P. Depression and pegylated interferon-based hepatitis c treatment. *International journal of Interferon, Cytokine and Mediator research*, 24:25-35, 2012.

Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Annals Internal Medicine*, v 128, p 127-37, 1998.

Pavlovic Z, Delic D, Maric N, Vukovic O, Jasovic-Gasic M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. *Psychiatria Danubiana.* 23(4):370-377. 2011.

Raison CL, Borisov, AS, Majer, M, Drake, DF, Pagnoni, G, Woolwinw, BJ, Vogt, GJ, Massung, BS, Miller, AH. Activation of CNS inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol psychiatry*, 15;65(4):296-303, 2009.

Reichenberg A, Gorman JM, Dietrich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS*, 19(3): 174-178. 2005.

Schaak JF, Trippler M, Hoyo-Becerra C, Erim Y et al. Selective hyper-responsiveness of the interferon system in major depressive disorders and depression induced by interferon therapy. *PLoS ONE*. 7(6): e38668. 2012.

Schaefer M, Capuron L, Frieb A, Diez-Quevedo C et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *Journal of hepatology*. 57: 1379-1390. 2012.

Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, v 29, p 201-17, 2005.

Sheehan DV, Baker R, Harnett-Sheehan K, Knapp E, Sheehan M et al (1998) MINI—Mini International Neuropsychiatric Interview - English Version 5.0.0—DSM-IV. *J Clin Psychiatry* 59:34–57.1998.

Sostre AO, Tiu G. Strategies for treating depression in patients with hepatitis C. *Current Psychiatry*. 12(4)33-38. 2013.

Stewart B, Mikocka-Walus A, Morgan J, Colman A et al. Anxiety and depression in Australian chronic hepatitis C outpatients: Prevalence and predictors. *Australas Psychiatry*. 20(6):496-500. 2012.

Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology* 170:429-33, 2003.

Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J et al. Interferon depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 73(8):1128-38. 2012.

Wackernah RC, Mimi MS, Park SH. Retrospective chart review to assess the relationship between depression and sustained virological response from interferon treatment for hepatitis C virus. *Clinical therapeutics*. 33(10): 1400-1405. 2011.

Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R, Shavit Y, Ovadia H, Weidenfeld J, Morag A, Newman ME, Pollmächer T. Illness, cytokines, and depression. *Annals of New York Academy Sciences*. V 917, p 478-87, 2000.

Artigo

Major depression in patients with hepatitis C: a 12-week prospective study.

Cunha, ECM^{1,2}, Behrendorf, MF¹, Bavaresco, V², Zambrano DN², Bellini, J¹, Kaster, MP³, Spessato, B¹, Ghisleni, G^{1*}

¹ Laboratório de Neurociências Clínicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil; ² Fundação de Apoio Universitário, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brazil. ³Departamento de Bioquímica-CCB, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Córrego Grande, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

Running title: Hepatitis C virus therapy and major depression

Depressive symptoms have been frequently observed in association with immune activation. We prospectively evaluate depressive symptoms and risk factors for major depression in 50 patients with hepatitis C virus (HCV) treated with antiviral combined therapy. The structured diagnostic interview - Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), was used to screen psychiatric disorders at the baseline (before antiviral combined therapy) and during the 4th and 12th week of antiviral therapy. In our sample the prevalence of the genotype 1 was 42% and the pegylated interferon alpha (PegIFN- α) plus ribavirin (RBV) was the most prevalent treatment used for HCV (86%). We found increased risk of depression in the 4th week (24 %), but not in the 12th week (20%) compared with baseline values (25.6%) ($p=0.04$). Also, we found differences between depression prevalence and HCV genotypes, with higher odds in the 4th week compared to the baseline and 12th week [OR: 2.1(1.15-2.9); $p=0.040$] using pairwise comparisons with Bonferroni adjustment. Patients with the genotype 2/3 had

significantly lower odds of presenting depression compared to the genotype 1 [OR: 0.3 (0.1-0.9); $p=0.030$]. This study provides evidence for an association between HCV genotype and major depression, showing that besides immune activation, the genotype 1 is associated with increased risk for psychiatric symptoms. Major depression in HCV patients influences their health-related quality of life and adherence to antiviral therapy, highlighting the importance of an early recognition and treatment of interferon-induced depression.

Key words: Hepatitis C virus; major depression; antiviral treatment;

1. Introduction

Nowadays, the hepatitis C virus (HCV) infects about 170 million people worldwide being the most frequent cause of chronic hepatitis and an important risk factor for liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (1). Although most studies focus on the liver condition, the HCV infection can also lead to general health complications affecting other systems such as the cardiovascular and the central nervous system (2). Preliminary studies show that HCV is possibly related to neurologic and psychiatric disorders (2), and higher prevalence of psychiatric comorbidities are frequently found in patients with chronic HCV infection (3,4). Moreover, the treatment for HCV also increases the risk for psychiatric conditions, such as major depression (4).

Currently, the most commonly used treatment for HCV is the combined therapy with pegylated interferon alpha (PegIFN- α) and ribavirin (RBV) associated or not with protease inhibitors. Patients on interferon (IFN- α) treatment often experience side effects such as depressed mood, irritability, emotional lability, agitation, memory impairment, and suicidal behavior (5,6,7). In fact, IFN- α based therapy has been associated to higher prevalence of depressive symptoms in HCV patients (8,9,10)

especially during the first 12 weeks of treatment (5). Depression by itself is not a contraindication for HCV treatment although moderate to severe depressive symptoms are a common reason for postponing or excluding patients from antiviral therapy (6). Therefore, a successful medical treatment of HCV requires detection and management of depressive symptoms at the baseline and during treatment (11).

The understanding of how different factors can affect the presence and severity of depression during HCV treatment might improve treatment compliance and patient's quality of life. In HCV patients, the virus genotype is related to the severity of the liver condition, being reasonable to speculate that it might also play an important role in the psychiatric symptoms. Indeed, the HCV genotype 1 is considered the genotype with worst treatment response and disease prognosis (12,13). In addition, Martin-Santos et al. showed that genotypes other than the genotype 1 are related to higher odds of depression at the baseline (5). Even though the antiviral therapy has evolved in the past years, showing better results for liver condition, the psychiatric side effects are poorly evaluated especially regarding the virus genotype.

Mental health problems during antiviral treatment have a strong impact on quality of life, reducing treatment compliance and are frequently associated with treatment failure (1,7). Understanding the role HCV genotype plays during treatment might be relevant to the development of new treatment protocols associated with a better management of depressive symptoms. Thus, the present study aims to investigate the effect of combined antiviral treatment for HCV (baseline, 4 weeks and 12 weeks) according to the virus genotype in the presence of major depression.

2. Methods

2.1. Sample and study design

This study is a convenience cohort where patients were followed-up by 12 weeks during the antiviral therapy. The study was performed from February 2013 to March 2014, in the Ambulatório de Gastroenterologia – Centro de Aplicação e Monitoramento de Medicamentos Injetáveis (CAMMI) - in Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Rio Grande do Sul, Brazil. The initial sample was composed of 55 HCV patients with treatment indication according to the Protocol Treatment of Viral Hepatitis of the Health Ministry (2011) (14). We had 5 losses over the study development: two patients that did not start the use of medication due to clinical complications; two patients who refused to conduct the interviews in 4th and 12th weeks; and one patient who discontinued treatment in the 4th week due to clinical complications related to pneumonia. Thus, 50 patients completed the 12 weeks of antiviral therapy. Adherence to treatment was monitored by the health professionals who attend the service weekly, through direct contact with the patients.

The treatment of the patients was based in drugs currently used for the HCV in Brazil. In our sample, 14% of the patients used the conventional IFN- α at a dose of 3 million/units three times a week, and 86% patients used PegIFN- α at a dose of 180 mcg/kg once a week. These treatments were used in association with RBV (mean dose of 13 mg/kg/day) for 24 to 48 weeks depending on the genotype, viral load and fibrosis degree. The degree of fibrosis was assessed by the METAVIR System in which F0 means absence of fibrosis and F4 means cirrhotic patient. High viral load was defined by values above 600,000 IU/mL and low viral load by less than 600,000 IU/mL.

Psychiatric history was considered if the patient had previous episode of depression or psychiatric treatment. Before starting treatment for HCV, 32% (16) of the

patients used some type of psychiatric medication, and 52% (26) used psychiatric medication during the antiviral treatment.

2.2. Instruments

A socio-demographic questionnaire was applied at the baseline, before the beginning of the antiviral therapy. The psychiatric diagnostic interview and laboratorial data of patients were collected at the baseline, the second interview occurred in the 4th week of treatment and the last interview occurred in the 12th week of treatment.

Subjects were evaluated with a structured diagnostic interview – the Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI (15), that uses the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)* (16) as criterion for psychiatric diagnostic. The diagnosis of major depression, risk of suicide and generalized anxiety disorder were used in the present work. The Beck Depression Inventory (BDI-II) Interview was also used in order to assess the presence and severity of depressive symptoms in patients with HCV (17).

2.3. Laboratorial analysis

Laboratorial information such as the degree of fibrosis, genotype of virus, and viral load values were obtained from the UFPel Hospital along the antiviral therapy.

In our study the prevalence of genotype 1 was 42% (21), genotype 2 was 18% (9), and genotype 3 was 40% (20). Taking into account that genotypes 2 and 3 have similar treatment indication for HCV and genotype 1 demonstrates a worse disease prognosis as well a poorer response to IFN- α treatment (14), all analysis were made considering the effects of genotype 2/3 in relation to genotype 1.

2.4. Statistical Analysis

Socio-demographic and clinical characteristics of HCV patients were described by simple frequencies. Characteristics according to clinical diagnostic of major depression were compared by unpaired Student's t-test or χ^2 , as appropriate. The prevalence of psychiatric diagnostic (depression as outcome) was compared with generalized estimating equations (GEE) in time (baseline, 4th week and 12th week) and genotype (1 and 2/3) (working correlation matrix unstructured, scale response, binomial logit, main effect model). Also, pairwise comparisons with Bonferroni adjustment were conducted to identify differences between the prevalence of depression in different measures of time. Variables are presented as mean \pm standard deviation (SD) or percentage. The analyses were performed in SPSS 21.0 and P values < 0.05 are considered statistically significant.

2.5. Ethical aspects

All ethical principles established by the National Health Council in Resolution No. 196 of 10 October 1996 were respected. All patients who agree to participate in the research provided informed consent in writing. The study was approved by the University's Ethics Committee (151.642). Any patient with a diagnosis of depression or suicide risk was referred to the CAPS (Centro de Apoio Psicossocial-psychiatric service support to patients with mental disorders) or to the Psychiatric Service of UFPel.

3. Results

A total of 50 patients were included in this report. Table 1 describes the main characteristics of patients at baseline showing socio-demographic and clinical

characteristics of the subjects, where gender was equally distributed ($p=0.832$). The average age was 51.7 ± 12.5 years, 90% of the subjects were Caucasian, and the prevalence of genotype 1 for HCV was 42%. The most prevalent treatment for HCV was PegIFN- α associated with RBV (86%).

Socio-demographic and clinical characteristics according to major depression diagnosis were described in Table 2. No difference was observed between diagnosis and viral load before the beginning of the treatment ($p=0.136$), gender ($p=0.832$), fibrosis degree ($p=0.136$), HCV genotype ($p=0.170$), socioeconomic status ($p=0.835$), marital status ($p=1.000$), work status ($p=0.620$), and years of study ($p=0.493$) (Table 2). Of all participants in this study, 48% (24) had a prior history of major depression and 90% (9) of these patients with current depression episodes in the pre-treatment had a history of past depression episodes ($p=0.004$).

During the treatment of the patients, the psychiatric comorbidities were evaluated showing that the treatment for HCV increased the risk of major depression after the 4th week (34%) and 12th week (24%) in comparison to the baseline (20%; $p=0.040$). However, the average BDI-II score was not different between the baseline (10.0 ± 10.6), 4th week (12.5 ± 12.6), and 12th week (11.4 ± 10.2 ; $p=0.230$). The HCV treatment did not increase the risk for generalized anxiety disorder, with higher prevalence of anxiety in the baseline (26%), 4th week of treatment (22%), related to 12th week of treatment (8%) ($p=0.060$). Suicide risk was not different in the 4th week (6%) and 12th (6%) when compared to baseline (10%) ($p=0.530$).

The present study also evaluated the influence of HCV genotype in to the depressive symptoms during treatment with IFN- α . We found significant differences between the prevalence of depression and time of treatment with higher odds ratio in the

4th week compared to baseline and 12th week [OR: 2.1(1.15-2.9); p=0.040] (Table 3). Also in Table 3, patients with HCV genotype 2/3 had significantly lower odds ratio of presenting depression compared to genotype 1 [OR: 0.3 (0.1-0.9); p=0.030].

Discussion

In this study, we showed that the prevalence of major depression and generalized anxiety disorder was higher in HCV patients when compared to literature data on general population (18,19). According to literature, HCV patients are more frequently depressed than other (4) including Hepatitis B Chronic (HBV) infected patients, suggesting a specific association between HCV infection and the development of depression (19). Also, we found that patients with previous history of major depression had higher chances recurrence during the antiviral treatment. Most studies show that previous history of depression is a risk factor for the development of psychiatric illness and depressive symptoms during the HCV treatment (1,5,20). On the other hand, some inconsistent results were also reported in the literature (21). Moreover, the high prevalence of previous depression in our sample can be related to the HCV infection prior to diagnosis of the disease.

The inflammatory hypothesis for depression was postulated about two decades ago reinforcing the development of depressive states as a common side effect of IFN- α therapy (22). Overall, the development of depressive symptoms during IFN- α treatment occurs in 30–70% of the patients (1,23,24). However, this prevalence rate depends on the methods of assessment (i.e., diagnostic interview, clinical evaluation, self-reports, observer-rated scales), the time of evaluation and the severity of depression. For instance, it is estimated that around 45–60% of the patients treated with IFN- α , develops

mild to moderate forms of depression and 15-40% develops moderate to severe depression (1,21,23,25).

It is believed that most of the adverse effects of IFN- α such as psychiatric comorbidities occurs during the first 4th and 12th weeks after the beginning of the treatment (5,21,26,27). Our study support increased frequencies of depression in the 4th week of IFN- α treatment when compared to baseline and 12th week (1,4,28,29). In this context, considering the great number of patients using psychiatric medication during the antiviral therapy, we can suggest that the higher prevalence of major depression observed in the 4th but not in 12th week may be due the delay in the symptoms remission after antidepressant treatment, since 52% of patients used psychiatric medication during the antiviral therapy (30). Moreover, we failed to find higher severity of depressive symptoms, suicide risk, and generalized anxiety disorder during the HCV treatment.

The exact mechanism of PegIFN- α induced depression is still unknown. Potential etiological factors may include: a) serotonergic transmission by upregulation of serotonin uptake, transporter expression, and serotonin receptor 1A (5HT_{1A}) activation (31); b) alteration of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity, by increasing plasma cortisol levels and density of glucocorticoid receptors (32); or c) by induction of secondary cytokines, IL-1, IL-2, IL-6 and TNF- α (33). Additionally, functional neuroimaging studies with patients in PegIFN- α treatment showed decreased activity in the dorsolateral prefrontal cortex, similarly to depressive patients (34). Recently, the IFN- α -induced glutamate increases in dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia suggest that the inflammatory cytokines may contribute to glutamate alteration in patients with mood disorders and increased inflammation (35).

Although treatment is related to increased prevalence of depression, so is the HCV virus. Indeed, we found a high prevalence of major depression at the baseline

(20%) regardless of treatment, supporting a possible effect of the HCV infection as previously shown in the literature (2). In regard to the genotype and severity of the hepatic disease, studies have reported worse treatment response with PegIFN- α and RBV for patients infected with genotype 1 of virus (36,37). In fact, the genotype 1 has been related to increased inflammatory activity, and apoptotic mechanisms in the liver (36). So, one possible explanation for the relationship between genotype 1 and psychiatric comorbidities is that HCV infection is a systemic condition capable to affect the CNS and not only the liver (2). It is important for future studies take into account broader effects of the infection and treatment response including psychiatric disorders.

The results presented here add to the literature data information about the importance of the HCV genotype 1 for the psychiatric prognoses during IFN- α treatment. Genotyping HCV has been previously used as a tool for understanding the evolution and epidemiology of the virus to determine the time and treatment prognostic (14). However, little is known about the influence of the genotype in the manifestation of major depression. In fact, differently from our results, a previous report showed that genotypes other than genotype 1 are related to higher odds of depression at baseline but this effect do not seem to affect treatment (5). It is important to mention that another study did not report a genotype effect in the prevalence of depression (11). Those inconsistent results may be due to differences in genotype prevalence around the world.

In our study, some limitations should be taken into consideration: including the relatively small sample size and the use of psychiatric medication at baseline. However, the identification of risk factors for mood and anxiety disorders associated to both, HCV infection and treatment could help to develop psychotherapeutic support programs to increase adherence to antiviral therapy and improve the life quality of the patients. In general, the screening for depression in chronic HCV patients is not a routine practice

due to time constraints or low ability to deal with psychological aspects of the disease. Depression inventories could help non-psychiatric physicians to identify earlier symptoms of depression to reduce acute psychiatric complications and the need for pharmacological interventions during antiviral therapy. Moreover, more studies are needed to investigate the biological basis for the association between high prevalence of psychiatric disorders and the genotypes of hepatitis C virus to better establish the *per se* virus effects.

Acknowledgments

This study was supported by CNPq and CAPES Brazil.

Disclosures

The authors of this paper do not have any potential conflict of interests in connection with this manuscript.

References:

1. Schaefer M, Capuron L, Frieb A, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *J of hepatol* 2012;57: 1379-1390.
2. Fletcher NF, Mackeating JA. Hepatitis C virus and the Brain. *J viral hepat* 2012. 19, 301-306.
3. Carmo RA, Campos LN, Melo APS et al. Hepatitis C among patients with mental illness n Brazil: an analysis of associated factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35: 128-133.

4. Pavlovic Z, Delic D, Maric N et al. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. *Psychiatria Danubiana* 2011.23(4):370-377.
5. Martin-santos, R; Diez-Quevedo, C; Castellvis, P et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Al Pharmacol Therapy* 2008. 27, 257-265.
6. Loftis, JM, Patterson, AL, Wilhelm, CJ et al. Vulnerability to somatic Symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: a 16-week prospective study. *J psychosomatic research* 2013.74:57-63.
7. Schafer A, Scheurlen M, Felten M et AL. Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005.17:1387–1394.
8. Wackernah RC, Mimi MS, Park SH. Retrospective chart review to assess the relationship between depression and sustained virological response from interferon treatment for hepatitis C virus. *Clinical therapeutics* 2011.33(10): 1400-1405.
9. Papafragkakis H, Rao MS, Moehlen M, et al. Depression and pegylated interferon-based hepatitis c treatment. *International journal of Interferon, Cytokine and Mediator research* 2012.24:25-35
10. Patterson AL, Moras BJ, Fuller BE et al. Screening for depression in patients with hepatitis C using the Beck Depression Inventory-II: do somatic symptoms compromise validity? *Gen Hosp Psychiatry* 2011.33:354-362.
11. Golden J, ODwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen hosp psychiatry*

- 2005; 27:431-438.
12. Ghany, M. G., Nelson, D. R., Strader D, et al , An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011.54: 1433–1444.
 13. Sanver A, Gurlek A, Simsek H, et al The Role of Hepatitis C Virus Genotypes in Development of Autoimmune Diseases. *Diabetes Care* 2001. Vol 24 (6)1125-1126.
 14. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Co-Infecções. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília,2011 e Suplementos 2013.
 15. Sheehan DV, Baker R, Harnett-Sheehan K et al . MINI—Mini International Neuropsychiatric Interview - English Version 5.0.0–DSM-IV. *J Clin Psychiatry* 1998. 59:34–57.
 16. American Psychiatric Association. DSM-IV: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed, Porto Alegre, 2002.
 17. Cunha, J. Manual em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
 18. Tempesta D, Mazza M, Serroni N, et al. Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;45:236–241.
 19. Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A et al. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007;3:22.

20. Reichenberg A, Gorman JM, Dietrich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS* 2005;19(3): 174-178.
21. Leutscher PDC, Lagging M, Buhl MR et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis c. *Hepatology* 2010. 52(2):430-435.
22. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P et al. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psych Clin Neurosciences* 1997.v 247, p 228-233.
23. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:41–48.
24. Kraus MR, Schafer A, Csef H et al. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;11:1769–1774.
25. Fabregas BC, Vitorino FD, Rocha DM et al. Screening inventories to detect depression in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2012.34:450-45.
26. Kristiansen MG, Lochen ML, Gutteberg TJ, et al. Total and cause specific mortality rates in a prospective study of community-acquired hepatitis C virus infection in northern Norway. *J Viral Hepat* 2011;18(4):237–244.
27. Dieperink E, Ho SB, Tetrick L et al. Suicidal ideation during interferon-a2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry* 2004;26(3):237–240.

28. Hauser P, Morasco BJ, Linke A et al. Antiviral Completion Rates and Sustained Viral Response in Hepatitis C Patients with and without Preexisting major Depressive Disorder. *Psychosomatics* 2009;50(5):500-505.
29. Fontana RJ, Kronfol Z, Lindsay KL et al. Changes in mood states and biomarkers during peginterferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Am J of Gastroenterol* 2008; 103: 2766-75.
30. Salvi R, Dias, RD, Kpcizinski FP. Redução do tempo de latência para o efeito antidepressivo pela administração de pindolol. *Rev de Psiquiatria Clinica* 1999, Vol. 26, n. 3 p. 76-83.
31. Tsao CW, Lin YS, Cheng JT et al. Interferon-alpha-induced serotonin uptake in Jurkat T cells via mitogen-activated protein kinase and transcriptional regulation of the serotonin transporter. *J Psychopharmacol* 2008; 22:753-60
32. Altindag A, Ozbulut O, Ozen S et al. Interferonalpha-induced mood disorder with manic features. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23:168-70.
33. Bonaccorso S, Puzella A, Marino V et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms *Psychiatry Res* 2001; 105:45-55.
34. Matthews SC, Paulus MP, Dimsdale JE. Contribution of functional neuroimaging to understanding neuropsychiatric side effects of interferon in hepatitis C *Psychosomatics* 2004; 45:281-6.
35. Haroon E, Woolwine BJ, Chen X, et al. IFN-alpha-induced cortical and subcortical glutamate changes assessed by magnetic resonance spectroscopy. *Neuropsychopharmacol* 2014 Jun;39(7):1777-85. doi: 10.1038/npp.2014.25. Epub 2014 Jan 31.

36. Booth, JCL, Foster, GR, Levine, et al. The relationship of histology to genotype in chronic HCV infection. *Liver* 1997.17(3): 144-151.
37. Nagayama, K, Kurosaki, M, Enomoto, N, Miyasaka, Y, Marumo, F, Sato C. Characteristics of hepatitis C viral genome associated with disease progression. *Hepatology* 2000. 31(3): 745-750.

Table 1. Socio-demographic and clinical characteristics of hepatitis C patients before treatment

Variable	N (%) or Mean (\pm SD)
Female gender	26 (52.0%)
Caucasian Ethnicity	45 (90.0%)
Body mass index (BMI)	26.6 \pm 4.2
Age (years)	51.7 \pm 12.5
Years of study	9.8 \pm 5.3
Marital status (% of Married)	30 (60.0%)
Psychiatric History	20 (40.0%)
Currently working	26 (52.0%)
Type of medication for hepatitis C	
Interferon pegylated	43 (86.0%)
Interferon alpha	7 (14.0%)
Genotype	
1	21 (42.0%)
2/3	29 (58.0%)
Degree of fibrosis	
Low	24 (66.7%)
High	12 (33.3%)
Socio-economic classification	
Low	12 (24.0%)
Intermediate	25 (50.0%)
High	13 (26.0%)
History of depression	24 (48.0%)
Total	50

Displayed as mean \pm standard deviation or n and %. Descriptive analysis were made by single frequency.

Table 2. Socio-demographic and clinical characteristics of hepatitis C patients according to current depression

Variable	Diagnosis of Current Depression		P value
	No	Yes	
Female gender	20 (50.0%)	6 (60.0%)	0.832
Marital Status			
Married	24 (60.0%)	6 (60.0%)	1.000
Others	16 (40.0%)	4 (40.0%)	
Years of study	10.2±5.6	9.0±4.7	0.493
Currently working	18 (45.0%)	6 (60.0%)	0.620
Socioeconomic classification			
Low	9 (22.5%)	3(30.0%)	0.835
Intermediate	20 (50.0%)	5 (50.0%)	
High	11 (27.5%)	2 (20.0%)	
Past Depression			
Yes	15 (37.5%)	9 (90.0%)	0.004
No	25 (62.5%)	1 (10.0%)	
Genotype			
1	15 (37.5%)	6 (60.0%)	0.170
2/3	25 (62.5%)	4 (40.0%)	
Degree of fibrosis			
Low	19 (65.5%)	5 (71.4%)	0.571
High	10 (34.5%)	2 (28.6%)	
Viral load in pretreating			
High	19 (47.5%)	8 (80.0%)	0.136
Low	21 (52.5%)	2 (20.0%)	
Total	40	10	

Displayed as mean ± standard deviation or n and %. *p* values ≤ 0.050 were considered significant. The differences were evaluated by Student *t* test or chi-square as appropriated.

Table 3. Current depression comparisons in time and genotype

	Current Depression		OR (Depression Yes vs. No)	p value
	Yes (%)	No (%)	(95% CI)	(GEE model)
Time				
Baseline	10 (25.6)	40 (36.0)	1	
4 th week	17 (43.5)	33 (29.7)	2.1 (1.15-2.9)	0.040
12 th week	12 (30.7)	38 (34.2)	1.4 (0.7-2.9)	
Genotype				
1	6 (60.0)	15 (37.5)	1	0.030
2-3	4 (40.0)	25 (62.5)	0.3 (0.1-0.9)	

Generalized estimating equations (GEE) evaluated the differences between repeated measures. p values ≤ 0.050 were considered significant.

CONSIDERAÇÕES FINAIS/ CONCLUSÃO

Tese: Os resultados aqui apresentados adicionam informações de dados a literatura atual sobre a importância do genótipo 1 para os prognósticos psiquiátricos durante o tratamento com IFN- α . A genotipagem do HCV foi anteriormente utilizada como um instrumento para a compreensão da evolução e da epidemiologia do vírus para determinar o tempo e prognóstico de tratamento. No entanto, pouco se sabe sobre a influência do genótipo na manifestação de depressão maior. De fato, diferentemente de nossos resultados, um estudo anterior mostrou que genótipo diferente de 1 está relacionado a maiores chances de depressão no início do estudo, mas este efeito não parece afetar o tratamento. É importante mencionar que um outro estudo não relatou uma influência do genótipo sobre a prevalência de depressão. No nosso estudo, algumas limitações devem ser tomadas em consideração: incluindo o tamanho da amostra relativamente pequena e o uso de medicação psiquiátrica no início do estudo. É importante a identificação de fatores de risco para transtornos de humor e ansiedade associados a ambos, a infecção pelo HCV e o tratamento, pode ajudar a desenvolver programas de apoio psicoterapêutico para aumentar a adesão ao tratamento antiviral e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em geral, o rastreamento de depressão em pacientes com HCV crônica não é uma prática rotineira devido a limitações de tempo ou baixa capacidade de lidar com os aspectos psicológicos da doença. Inventários de depressão poderiam ajudar os médicos clínicos para identificar sintomas iniciais de depressão para reduzir as complicações psiquiátricas agudas e a necessidade de intervenções farmacológicas durante a terapia antiviral. Além disso, mais estudos são necessários para investigar as bases biológicas para a associação entre a alta prevalência de transtornos psiquiátricos e os genótipos do vírus da hepatite C.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

Responsável pelo projeto: Prof^a Dr^a Gabriele Cordenonzi Ghisleni
Telefone para contato: (53) 81350787 (Gabriele) e/ou (53) 21288031

Projeto: Avaliação dos transtornos de humor no tratamento com interferon em pacientes com hepatite C crônica.

Informações sobre o estudo ao participante:

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas. Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos identificar a prevalência do diagnóstico de depressão e outros transtornos de humor pré e durante o tratamento da hepatite C Crônica, procurando melhorar o diagnóstico clínico para as doenças psiquiátricas e melhorar assim a qualidade de vida dos pacientes em tratamento com interferon.

Como o estudo será realizado?

Será realizada a aplicação de um questionário breve e do Instrumento M.I.N.I e BDI para diagnóstico. Após a aplicação destes será efetuada uma coleta de sangue do seu braço, na qual será retirado 15 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. Esta coleta será realizada por pesquisadores da área da saúde devidamente treinados para tal função.

Quais são os riscos em participar?

Os riscos da coleta são mal-estar passageiro ou mancha roxa no local. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde.

Itens importantes:

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados à depressão e outros transtornos mentais durante o tratamento da hepatite C com interferon, que poderão eventualmente beneficiar você e outras pessoas. Neste estudo será realizado o diagnóstico de depressão e risco de suicídio uma vez que estes têm uma prevalência razoável na população em tratamento para hepatite C Crônica em tratamento, e se diagnosticado você será encaminhado para atendimento psicológico e tratamento

pelo SUS no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do município. Além disso, o desenvolvimento deste projeto trará benefícios à população de pacientes com um melhor diagnóstico dos transtornos de humor antes do início do tratamento e o acompanhamento durante o tratamento. Através dos resultados podemos adequar melhor o atendimento aos pacientes com depressão durante o tratamento da Hepatite C Crônica no ambulatório de Gastroenterologia-CAMMI da Universidade Federal de Pelotas para melhor qualidade de vida.

Quais são os meus direitos?

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

DECLARAÇÃO:

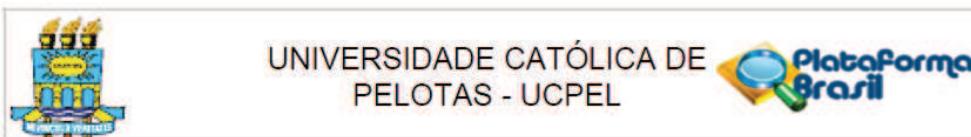
Eu, declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Nome completo do paciente: _____

Assinatura do Paciente: _____ Data: ____ / ____ / _____

Assinatura do Pesquisador: _____



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Depressão no Tratamento da Hepatite C

Pesquisador: GABRIELE CORDENONZI GHISLENI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 07170112.0.0000.5339

Instituição Proponente: SOCIEDADE PELOTENSE DE ASSISTENCIA E CULTURA (SPAC)

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 151.642

Data da Relatoria: 22/11/2012

Apresentação do Projeto:

De acordo.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

De acordo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

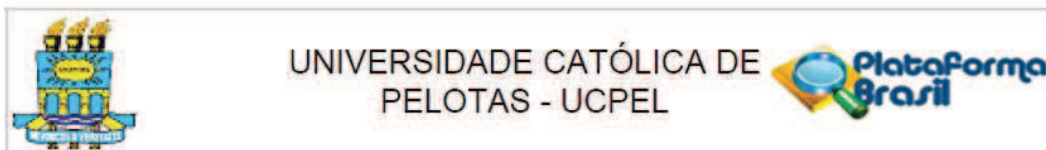
UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8012

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



Considerações Finais a critério do CEP:

PELOTAS, 22 de Novembro de 2012

Assinador por:
RICARDO AZEVEDO DA SILVA
(Coordenador)

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412
Bairro: Centro **CEP:** 96.010-000
UF: RS **Município:** PELOTAS
Telefone: (53)2128-8012 **Fax:** (53)2128-8298 **E-mail:** cep@ucpel.tche.br



QUEST _____

Pasta Cammi: _____

Perioda da coleta: __/__/__

Endereço:

Telefone:

1. Sexo do entrevistado:

(1) feminino (2) masculino

2. Qual é a tua idade? _____ em anos completos**3. A tua cor ou raça é? (LER AS OPÇÕES)**

(1) branca (2) preta (3) mulata (4) amarela (5) indígena

4. Qual o teu estado civil?

(0) solteiro (1) casado/vive junto (2) separado/divorciado

5. Peso: (Kg):**6. Altura (Metros):****7. Qual a sua escolaridade?**

- (1) nenhuma ou até 3º série (primário incompleto)
 (2) 4ª série (primário completo) ou 1º grau (ginásial) incompleto
 (3) 1º grau (ginásial) completo ou 2º grau (colegial) incompleto
 (4) 2º grau (colegial) completo ou nível superior incompleto
 (5) nível superior completo

8. Até a série que tu completaste na escola, são quantos anos de estudo?

(00) se nunca estudou _____ anos completos.

9. Quantas peças são utilizadas como dormitórios nesta casa? _____ peças**10. Quantos banheiros existem na casa?** (Considere somente os que têm vaso mais chuveiro ou banheira). _____ banheiros (00) Caso não tenha banheiro**NESTE DOMICÍLIO TÊM, E SE TÊM: QUANTOS?****11. Televisão:** (0) (1) (2) (3) (4 ou +)**12. Automóvel (de uso particular):** (0) (1) (2) (3) (4 ou +)

NESTE DOMICÍLIO TÊM? (em condições de uso)

13. Rádio: (0) não (1) sim**14. Geladeira ou freezer:** (0) não (1) sim**15. Videocassete ou DVD:** (0) não (1) sim**16. Máquina de lavar roupa (não considerar o tanquinho):** (0) não (1) sim**17. Forno de micro-ondas:** (0) não (1) sim**18. Telefone fixo (não considerar celular):** (0) não (1) sim**19. Microcomputador:** (0) não (1) sim**20. Aparelho de ar condicionado:** (0) não (1) sim**21. Estás trabalhando atualmente?**

(0) não (1) sim (8) Nunca trabalhou

❖ Agora vamos falar sobre alguns aspectos de tua saúde.

22. Tu tens algum problema de saúde?

(0) não (pule para a questão 43) (1) sim

Cammi _____

sexo __

id __ __

cpele _

ecivil __

peso _____

altur _____

esc __

escolj __ __

ndorm _____

nbanho __ __

ntv __

nauto __

radio __

gelad __

vídeo __

lavar __

microond __

telfix __

microc __

arcond __

trabatu __

doenca __

quald1 __ __

quald2 __ __

SE SIM: Qual a doença? _____ Qual a doença? _____ Qual a doença? _____ Qual a doença? _____	quald3 ___ quald4 ___ cons ___
23. Tu já consultaste com psiquiatra ou psicólogo? (0) não (1) sim	tratpsi ___ intern ___
24. Tu já fizeste ou fazes tratamento psicoterapêutico com psiquiatra ou psicólogo? (0) não (1) sim	nintern ___ medic ___
25. Tu baixaste hospital alguma vez por problemas de nervos/psiquiátricos? (0) não (1) sim. SE SIM: Quantas vezes tu foi internado? ___ internações	tmediq1 ___ tmediq2 ___
26. Nos últimos 30 dias, tu tomaste alguma medicação? (0) não (1) sim	tmediq3 ___ tmediq4 ___ tmediq5 ___
SE SIM: Qual a medicação? Medicação 1: _____ Medicação 2: _____ Medicação 3: _____ Medicação 4: _____ Medicação 5: _____	contam ___ ttohep ___
27. Modo de contágio da hepatite: (1) sexual (2) transfusão (3) uso de drogas EV (4)desconhece	
28. Primeiro tratamento para hepatite: (1) sim (0) não Se não, quando foi o último tratamento? ___ meses Qual medicação? _____	
❖ Neste momento, gostaríamos que você lesse com atenção os eventos vitais listados abaixo, marcando se eles aconteceram ou não com você ÚLTIMO ANO.	eventa ___ eventb ___
29. Morte do cônjuge (1) sim (0) eventc ___	
30. Separação (1) sim (0) eventd ___	
31. Casamento (1) sim (0) evente ___	
32. Morte de alguém da família (1) sim (0) eventf ___	
33. Gravidez (1) sim (0) eventg ___	
34. Doença na família (1) sim (0) eventh ___	
35. Acréscimo ou diminuição do número de pessoas morando em sua casa (1) sim (0) eventi ___	
36. Nascimento na família (1) sim (0) eventj ___	
37. Mudança de casa (1) sim (0) eventk ___	
38. Mudança de escola (1) sim (0) eventl ___	
39. Reconciliação matrimonial (1) sim (0) eventm ___	
40. Aposentadoria (1) sim (0) eventn ___	
41. Perda de emprego (1) sim (0) evento ___	
42. Mudança de trabalho (favorável ou desfavorável) (1) sim (0) eventp ___	
43. Dificuldades com a chefia eventq ___	
44. Reconhecimento profissional eventr ___	

45. Acidentes

events __

46. Perdas financeiras

eventt __

47. Dificuldades sexuais

eventu __

48. Problemas de saúde

eventw __

49. Morte de um amigo

eventv __

50. Dívidas

eventx __

51. Mudanças de hábitos pessoais

eventy __

52. Mudanças de atividades recreativas

eventz __

53. Mudanças de atividades religiosas

54. Mudanças de atividades sociais

55. Exames laboratoriais:

Hemoglobina: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

Leucopenia: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

Plaquetopenia: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

Ácido úrico: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

Glicemia: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

Grau de fibrose: ()F1 ()F2 ()F3 ()F4

Genótipo: ()1 ()2 ()3

TSH: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

T4: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

TGO: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

TGP: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

Bilirrubinas: _____ Pré tratamento _____ 4ª sem _____ 12ª sem

Fibros__

Genot__

Carvpre_____

Carv4s__

Carv12s__

58. Carga viral pré tratamento:

(0)Baixa (<600 000) (1)Alta(>600 000)

Carga viral 4 semana: PCR detectável (1) PCR indetectável (0)

Carga viral 12 semana: PCR detectável (1) PCR indetectável (0)

PCR diminuição 2 log (2)

M.I.N.I (MINI INTERNACIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW)

Anexo: Módulo <i>Episódio Depressivo Maior</i> da versão brasileira do MINI 5.0. (DSM-IV)*			
↓: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S). ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE			
A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR			
A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM 1
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM 2
	A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ?	NÃO	SIM
A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:		
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg) <small>COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO</small>	NÃO	SIM 3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM 4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM 5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM 6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM 7
f	Teve dificuldade para concentrar-se ou tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM 8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?	NÃO	SIM 9
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS «SIM» EM A3? (ou 4 se A1 <u>OU</u> A2 = "NÃO")	NÃO SIM	
	SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL :	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL	
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	↓ NÃO	SIM 10
b	Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM 11
	A5b É COTADA SIM ?	NÃO SIM	
		EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO	
* © 1992, 1994, 1998 Sheehan, Lecrubier et al. Tradução: P. Amorim			

→ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUNTE

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:

C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO	SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO	SIM	2
C3	Pensou em suicidar-se ?	NÃO	SIM	3
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO	SIM	4
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO	SIM	5

Ao longo da sua vida:

C6	Já fez alguma tentativa de suicídio ?	NÃO	SIM	6
----	---------------------------------------	-----	-----	---

HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE C1 À C6 ?

SE SIM, ESPECIFICAR O NÍVEL DO RISCO DE SUICÍDIO:

- C1 ou C2 ou C6 = SIM : LEVE
 C3 ou (C2 + C6) = SIM : MODERADO
 C4 ou C5 OU (C3 + C6) = SIM : ELEVADO

NÃO	SIM
<i>RISCO DE SUICÍDIO ATUAL</i>	
LEVE	<input type="checkbox"/>
MODERADO	<input type="checkbox"/>
ELEVADO	<input type="checkbox"/>

→ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUNTE

D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

D1 : Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ?	NÃO	SIM	1
NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.			
SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO" OU "CHEIO DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUNTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a).	NÃO	SIM	2
SE "SIM"			
b Sente-se, neste momento, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?			
D2 : Alguma vez teve um período em que estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família?	NÃO	SIM	3
NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.			
SE "SIM"			
b Sente-se, excessivamente irritável neste momento?	NÃO	SIM	4
D1a <u>OU</u> D2a SÃO COTADAS "SIM" ?			
	→ NÃO	SIM	

D3 SE D1b OU D2b = "SIM": EXPLORAR APENAS O EPISÓDIO ATUAL
SE D1b E D2b = "NÃO" : EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE

Quando se sentiu mais eufórico(a), cheio(a) de energia / mais irritável :

a Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b Tinha menos necessidade de dormir do que costume (sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	6
c Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	7
d Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	8
e Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	9
f Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	10
g Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...) ?	NÃO	SIM	11

→ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3
OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL) ?

→
NÃO SIM

D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana e lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?

NÃO SIM 12

COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO

D4 É COTADA "NÃO" ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO HIPOMANIACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

D4 É COTADA "SIM" ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

→ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O1	a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO	SIM	1
NÃO COTAR SIM SE A ANSIEDADE DESCRITA CORRESPONDE A UM TIPO DE ANSIEDADE JÁ EXPLORADA, COMO MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA)...					
	b	Teve essas preocupações quase todos os dias?	→ NÃO	SIM	2
O2		Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	3
DE O3 A O3f COTAR "NÃO" OS SINTOMAS QUE OCORREM APENAS NO QUADRO DOS TRANSTORNOS EXPLORADOS ANTERIORMENTE					
O3		Nos últimos seis meses, quando se sentia particularmente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), freqüentemente:			
	a	Sentia -se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	4
	b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5
	c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6
	d	Tinha dificuldade em concentrar-se ou ter esquecimentos / "dar branco" ?	NÃO	SIM	7
	e	Ficava particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8
	f	Tinha problemas de sono (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM O3 ?			<p>NÃO SIM</p> <p>TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL</p>		

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI)

- ❖ Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler com cuidado cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como tu tens te sentido na **última semana, incluindo hoje.**
-

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

09. (0) Não tenho quaisquer ideias de me matar.
(1) Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
(2) Gostaria de me matar.
(3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. (0) Não choro mais que o habitual.
(1) Choro mais agora do que costumava.
(2) Agora, choro o tempo todo.
(3) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.
11. (0) Não sou mais irritado agora do que já fui.
(1) Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
(2) Agora, me sinto irritado o tempo todo.
(3) Não me irrita mais por coisas que costumavam me irritar.
12. (0) Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
(1) Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
(2) Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
(3) Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.
13. (0) Tomo decisões tão bem quanto antes.
(1) Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
(2) Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.
(3) Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
14. (0) Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.
(1) Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.
(2) Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.
(3) Acredito que pareço feio.
15. (0) Posso trabalhar tão bem quanto antes.
(1) É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.
(2) Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
(3) Não consigo mais fazer qualquer trabalho.
16. (0) Consigo dormir tão bem quanto antes.
(1) Não durmo tão bem como costumava.
(2) Acordo 1 a 2 horas mais cedo que o habitualmente e acho difícil voltar a dormir.
(3) Acordo várias horas mais cedo que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. (0) Não fico mais cansado que o habitual.
(1) Fico cansado mais facilmente do que costumava.
(2) Fico cansado ao fazer qualquer coisa.
(3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. (0) O meu apetite não está pior do que o habitual.
(1) Meu apetite não é tão bom como costumava ser.

- (2) Meu apetite é muito pior agora.
- (3) Absolutamente não tenho mais apetite.

19. (0) Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.

- (1) Perdi mais do que 2 quilos e meio.
- (2) Perdi mais do que 5 quilos.
- (3) Perdi mais do que 7 quilos.

Eu estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: () Sim () Não

20. (0) Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.

- (1) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.
- (2) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
- (3) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21. (0) Não notei nenhuma mudança no meu interesse por sexo.

- (1) Estou menos interessado por sexo do que costumava.
- (2) Estou muito menos interessado por sexo agora.
- (3) Perdi completamente o interesse por sexo