

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto de Ciências Biológicas

**PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR
EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA
E CARACTERÍSTICAS PSICOMÉTRICAS DE
INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS PARA O
RASTREAMENTO DE QUADROS DEPRESSIVOS**

RENATO FERREIRA ARAUJO

Belo Horizonte

2012

RENATO FERREIRA ARAÚJO

**PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR
EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA
E CARACTERÍSTICAS PSICOMÉTRICAS DE
INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS PARA O
RASTREAMENTO DE QUADROS DEPRESSIVOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção de título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Neurociências.

Orientador: Prof. Fernando Silva Neves.

Coorientadora: Prof^a. Luciana Diniz Silva.

Belo Horizonte
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

REITOR:

Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO:

Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomez

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS:

Prof^a. Dr^a. Ângela Maria Ribeiro

APOIO INSTITUCIONAL

Este trabalho foi realizado com o auxílio das seguintes instituições:
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG);
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq);
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Fernando Neves, por ter primeiramente confiado e acreditado no meu trabalho e por mostrar, com o seu entusiasmo, dedicação e olhar científico, o prazer de realizar ciência.

À minha coorientadora, Prof^a. Luciana Diniz, por sua importante colaboração para que este trabalho se concretizasse. Seu carinho e dedicação a nós, alunos, e à universidade são inspiradores e mostram quão nobre é o ato de ensinar.

À Prof^a. Rosângela Teixeira, pela sua receptividade e pela oportunidade de trabalharmos junto a sua equipe do Ambulatório de Hepatites Virais (AHEV)/ Instituto Alfa de Gastroenterologia (IAG)/ Hospital das Clínicas (HC)/ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Sua colaboração e experiência foram fundamentais na realização deste trabalho.

A todos os pacientes, funcionários, alunos e toda a equipe interdisciplinar do AHEV/IAG/HC/UFMG, cuja experiência do trabalho em equipe foi transformadora. Em especial, agradeço à Mariana Cortezzi, amiga cujo retorno ao projeto esperamos ansiosamente.

À minha colega, Dr^a. Luciana Rodrigues, parceira desta travessia.

Aos meus pais, Alim e Maria do Carmo, e minha irmã, Raquel, pelo apoio e incentivo em todos os momentos de minha vida.

Agradeço em especial à minha esposa, Joziele, pelo carinho, compreensão e sábias palavras, que sempre me ajudaram nos momentos mais difíceis.

RESUMO

Introdução: a hepatite C representa importante problema de saúde pública no Brasil e no restante do mundo. Estima-se que 130 a 170 milhões de pessoas estejam infectadas pelo vírus da hepatite C (HCV) em todo o mundo. Além das manifestações hepáticas, diversas manifestações extra-hepáticas são comuns e ocorrem em até 40% dos pacientes, incluindo sintomas neuropsiquiátricos.

Objetivo: avaliar a prevalência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com hepatite C, com ênfase no transtorno depressivo maior (TDM) em pacientes atendidos em um Centro de Referência para Hepatites Virais – Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Avaliar as características psicométricas das escalas HDRS e HADS para o diagnóstico/rastreamento de depressão em pacientes com hepatite C crônica.

Metodologia: no período entre fevereiro de 2010 e dezembro de 2011 foram prospectivamente submetidos 134 pacientes com hepatite C crônica (57 do sexo masculino e 77 do sexo feminino) à identificação de transtornos psiquiátricos, em especial o TDM, foi feita por meio de entrevista estruturada M.I.N.I. *Plus v 5.0.0*. Compararam-se fatores clínicos, laboratoriais e sociodemográficos associados em grupos de pacientes com e sem depressão, avaliando-se, também, a confiabilidade e consistência interna das escalas de depressão HDRS e HADS.

Resultados: a média de idade dos pacientes englobados no estudo foi de 53 ± 11 anos. O tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HCV foi de $23 \pm 10,1$ anos. Apresentavam comorbidade clínica no momento da avaliação 69 pacientes (53,1%). O transtorno psiquiátrico mais frequente nos pacientes com hepatite C crônica foi o TDM (n=41; 30,6%), seguido pelos transtornos ansiosos: transtorno de ansiedade generalizada (n= 11, 8,2%) e transtorno de pânico (n=4; 3,0%). Na análise multivariada os fatores que se correlacionaram com transtorno depressivo maior foram: história de TDM no passado (RP=2), transtornos de ansiedade (RP=2,5) e diabetes (RP=1,9). Idade > 60 anos mostrou-se fator de proteção (RP=0,35). A subescala (HAD)-D apresentou boa concordância (Kappa = 0,639) e área sob a curva ROC de 0,903. A subescala HAD-A apresentou concordância razoável (índice Kappa=0,540) e área sob a curva ROC de 0,859. Ambas as subescalas apresentaram baixa sensibilidade (67,6 e 56,7%, respectivamente) e alta especificidade (93,2%), com ponto de corte 8. A escala HDRS apresentou boa concordância (Kappa= 0,664) e área sob a curva ROC excelente (0,931). A sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 91,9% e 80,0%. O ponto de corte com melhor sensibilidade/especificidade segundo a análise da curva ROC foi 6.

Conclusão: o TDM foi o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em pacientes com hepatite C crônica e está significativamente associado a transtornos ansiosos, ao diabetes e à história prévia de TDM. As escalas HDRS e HADS apresentaram boa concordância com o diagnóstico do TDM. A HDRS pode ser interessante em pesquisas clínicas, mas possui como dificultador depender de um avaliador com experiência em transtornos de humor. A HADS, apesar da baixa sensibilidade, tem mais aplicabilidade no contexto clínico, por ser autoaplicável e de curta duração.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior. Hepatite C. Escala de depressão de Hamilton (HDRS). Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade (HADS).

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C is an important public health problem in Brazil and in the rest of the world. It is estimated that 130 million to 170 million people are infected by hepatitis C virus (HCV) in the world. In addition to the hepatic manifestations, various extrahepatic manifestations are common and occur in up to 40% of patients, including neuropsychiatric symptoms. **Objective:** To evaluate the prevalence of psychiatric comorbidities in patients with hepatitis C, with emphasis on major depressive disorder (MDD) in patients treated in a Reference Center for Viral Hepatitis - Viral Hepatitis Clinic of the Alfa Institute of Gastroenterology, Hospital of the Universidade Federal de Minas Gerais. To evaluate the psychometric properties of HADS and HDRS scales for the diagnosis and screening of depression in patients with chronic hepatitis C. **Methodology:** the period between February 2010 to December 2011 were included prospectively 134 patients with chronic hepatitis C patients (57 males and 77 females) the identification of psychiatric disorders, especially MDD, was made by means of structured interviews MINI Plus v 5.0.0. We compared clinical, laboratory and associated sociodemographic groups of patients with and without depression, evaluating also the reliability and internal consistency of the HADS depression and HDRS. **Results:** The mean age of patients encompassed in the study was 53 ± 11 years. The median time from diagnosis of HCV infection was 23 ± 10.1 years. At the time of evaluation, 69 patients (53.1%), had clinical comorbidity. The most common psychiatric disorder in patients with chronic hepatitis C was MDD ($n = 41$, 30.6%), followed by anxiety disorders: generalized anxiety disorder ($n = 11$, 8.2%) and panic disorder ($n = 4$, 3.0%). In multivariate analysis, factors that correlated with major depressive disorder were: history of MDD in the past (PR = 2), anxiety disorders (PR = 2.5) and diabetes (PR = 1.9). Age > 60 years proved to be a protective factor (PR = 0.35). The subscale (HAD)-D showed good agreement (Kappa = 0.639) and area under the ROC curve of 0.903. The HAD-A subscale showed fair agreement (Kappa = 0.540) and area under the ROC curve of 0.859. Both subscales showed low sensitivity (67.6 and 56.7%, respectively) and high specificity (93.2%), with cutoff 8. The HDRS scale showed good agreement (Kappa = 0.664) and area under the ROC excellent (0.931). The sensitivity and specificity were respectively 91.9% and 80.0%. The cutoff point with the best sensitivity / specificity according to ROC curve analysis was 6. **Conclusion:** MDD was the most frequent psychiatric diagnosis in patients with chronic hepatitis C and is significantly associated with anxiety disorders, diabetes and previous history of MDD. The HDRS scales and HADS showed good agreement with the diagnosis of MDD. The HDRS might be of interest in clinical research, but has as impediment to rely on an appraiser with expertise in mood disorders. The HADS scale, despite its low sensitivity, has more applicability in the clinical setting because it is short duration and to be self administered.

Keywords: Major depressive disorder. Hepatitis C. Hamilton Depression Scale (HDRS). Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAP	<i>Association, American Psychiatry</i>
AHEV	Ambulatório de Hepatites Virais
BDI	<i>Beck depression inventory</i>
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CID-10	Classificação Internacional das Doenças-10
CIDI	<i>Composite International Diagnostic Interview</i>
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DP	Desvio-padrão
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
HADS	Escala Hospitalar Depressão e Ansiedade
HBV	Vírus da hepatite B
HC	Hospital das Clínicas
HCV	Vírus da hepatite C
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
HTTL-PR	Polimorfismo da região regulatória do gene do transportador
IAG	Instituto Alfa de Gastroenterologia
IC	Intervalo de confiança
IDO	Indoleamina 2,3 dioxigenase
IL	Interleucina
IL-2R	Receptor celular de interleucina-2
INF- γ	Interferon-gama
M.I.N.I.Plus	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
NASH	Esteatose alcoólica não hepática
NIMH-DIS	<i>The National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

PCR	Reação em cadeia da polimerase
RNA	Ácido ribonucleico
RNA _m	Ácido ribonucleico mensageiro
ROC	<i>Receive operating characteristic</i>
RP	Razão de prevalência
RT	Transcrição reversa
SCAN	<i>Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry</i>
SCID	<i>Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders</i>
SDS	Escala de depressão auto-aplicável de Zung
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TDM	Transtorno depressivo maior
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
Th	<i>T-helper</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral-alfa
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 - Prevalência da hepatite C no mundo 2007.....	15
FIGURA 2 - Frequência de TDM em diversas doenças crônicas.....	24
FIGURA 3 - Relação bidirecional entre depressão e doenças crônicas.....	25
FIGURA 4 - Prevalência de depressão em indivíduos com hepatite C crônica.....	27
FIGURA 5 - Mecanismos biológicos possivelmente envolvidos na fisiopatologia da depressão associada à hepatite C crônica.....	38
FIGURA 6 - Fluxograma da pesquisa e do atendimento no ambulatório AHEV/IAG/HC/UFMG.....	42
FIGURA 7 - Associação hepatite C, depressão e diabetes.....	64

Gráficos

GRÁFICO 1 - Prevalência de transtorno depressivo maior (TDM) (DSM-IV) em pacientes com hepatite C CRÔNICA em relação à faixa etária.....	52
GRÁFICO 2 - Análise da gravidade do transtorno depressivo maior (TDM) (DSM-IV) nos pacientes com hepatite C crônica segundo a classificação de HDRS.....	52

Quadros

QUADRO 1 - Prevalência da hepatite C (Anti-HCV – positivo) em relação à faixa etária nas regiões do Brasil.....	16
QUADRO 2 - Classificação das manifestações extra-hepáticas da hepatite C crônica.....	19
QUADRO 3 - Critério diagnóstico para o TDM segundo o DSM- IV.....	23
QUADRO 4 - Estudos sobre o transtorno depressivo maior na hepatite C crônica.....	29
QUADRO 5 - Fatores associados à depressão na hepatite C crônica.....	32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Características sociodemográficas dos indivíduos incluídos no estudo (n=134).....	49
TABELA 2 - Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo (n=134).....	50
TABELA 3 - Prevalência de transtornos psiquiátricos (M.I.N.I. <i>Plus</i>) em pacientes com hepatite C crônica (n=134).....	51
TABELA 4 - Comparação das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com e sem transtorno depressivo maior (M.I.N.I. <i>Plus</i>)..	53
TABELA 5 - Prevalência de outra comorbidade psiquiátrica nos pacientes com hepatite C crônica em relação ao transtorno depressivo maior (DSM-IV).....	54
TABELA 6 - Análise univariada dos fatores associados ao TDM em pacientes com hepatite C crônica.....	55
TABELA 7 - Análise multivariada de fatores associados ao TDM em pacientes com hepatite C crônica.....	57
TABELA 8 - Médias de pontuação nas escalas HADS e HDRS.....	58
TABELA 9 - Índice Kappa e área sob a curva ROC das escalas HAD-D, HAD-A e HDRS nos pacientes com Hepatite C Crônica e TDM (M.I.N.I. <i>Plus</i>).....	59
TABELA 10 - Melhores pontos de corte segundo curva ROC para as escalas HAD-D, HAD-A e HDRS.....	59
TABELA 11 - Prevalência de transtornos psiquiátricos em relação ao sexo.	85
TABELA 12 - Prevalência de TDM em pacientes com uso abusivo ou dependência de álcool em relação ao sexo.....	85

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 A hepatite C crônica.....	14
1.2 Transtornos neuropsiquiátricos: manifestação extra-hepática da hepatite C crônica?.....	18
1.3 O transtorno depressivo maior.....	21
1.4 O TDM e doenças crônicas.....	24
1.5 Depressão e hepatite C crônica.....	26
1.6 O desafio do diagnóstico de TDM em pacientes com hepatite C crônica.....	32
1.7 Depressão e hepatite crônica C: mecanismos fisiopatológicos.....	34
2 OBJETIVOS.....	39
2.1 Objetivo geral.....	39
2.2 Objetivos específicos.....	39
3 MÉTODOS.....	40
3.1 Pacientes.....	40
3.2 Delineamento da pesquisa.....	41
3.3 Procedimentos.....	41
3.4 Critérios de inclusão e exclusão.....	43
3.4.1 Critérios de inclusão.....	43
3.4.2 Critérios de exclusão.....	43
3.5 Instrumentos de avaliação.....	43
3.5.1 Entrevista psiquiátrica estruturada (M.I.N.I. <i>Plus</i>).....	43
3.5.2 Escala de avaliação para depressão de Hamilton (HDRS).....	44
3.5.3 Escala <i>Hospital anxiety and depression</i> (HADS).....	45
3.6 Análise dos dados.....	46
3.6.1 Análise dos fatores associados ao TDM na hepatite C crônica.....	46
3.6.2 Análise de concordância entre escalas de depressão em pacientes com hepatite C crônica.....	46

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009. E foi formatado de acordo com a ABNT NBR 14724 de 17.04.2011

3.7 Aspectos de bioética e de assistência.....	47
4 RESULTADOS.....	48
4.1 Caracterização sociodemográfica e clínica dos pacientes incluídos no estudo.....	48
4.2 Transtorno depressivo maior em pacientes com hepatite C crônica: análise descritiva e de suas associações.....	51
4.3 Análise de concordância das escalas HDRS e HAD.....	57
4.3.1 Escala HADS (HAD-D e HAD-A)	57
4.3.2 Escala Hamilton (HDRS).....	58
5 DISCUSSÃO.....	60
5.1 O transtorno depressivo na hepatite C crônica: características clínicas e fatores associados.....	60
5.2 Análise das escalas HRDS e HADS como instrumento diagnóstico do TDM em pacientes com hepatite C crônica.....	64
6 CONCLUSÃO.....	67
REFERÊNCIAS.....	69
ANEXOS E APÊNDICES.....	77

1 INTRODUÇÃO

A ideia de que os transtornos psiquiátricos poderiam ser causados por vírus remonta ao início do século XX. Em 1926, Menninger, ao estudar pacientes que apresentavam encefalite letárgica viral associada a sintomas psicóticos, formulou a primeira hipótese sobre o papel do vírus na patogênese da esquizofrenia (CROW, 1978). Apesar dos avanços que ocorreram ao longo do século XX, em ambos os campos de pesquisa, virologia e psiquiatria, só recentemente, após o progresso das técnicas de biologia molecular, houve o fortalecimento de evidências da possível participação de vírus na etiologia de transtornos psiquiátricos. Um dos campos de pesquisa mais promissores é o estudo das repercussões no sistema nervoso central (SNC) do vírus da hepatite C (HCV) e seu potencial efeito na indução de sintomas e transtornos psiquiátricos.

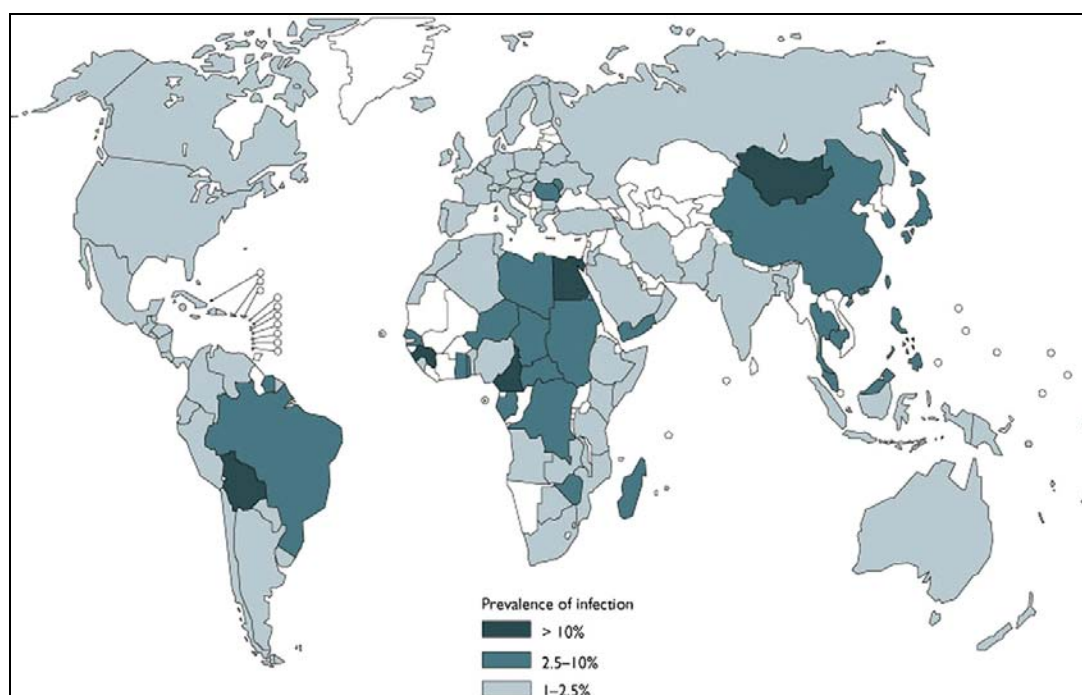
Entre as manifestações psiquiátricas associadas à hepatite C, a depressão tem sido foco importante de pesquisa tanto na hepatologia quanto na psiquiatria. Na hepatologia, pela sua importância epidemiológica e repercussões na qualidade de vida e na repercussão sobre o tratamento, enquanto que na psiquiatria pela chance de entender como mecanismos imunológicos induzidos pelos vírus podem interferir no funcionamento cerebral na forma de quadros depressivos. Além disso, o conhecimento advindo dessa fonte de pesquisa pode contribuir para o diagnóstico e tratamento de vários subtipos de depressão que estão atualmente sob o rótulo fenomenológico denominado transtorno depressivo maior (TDM).

1.1 A hepatite C crônica

As hepatites virais representam importante problema de saúde pública no Brasil e no restante do mundo. Estima-se que 130 a 170 milhões de pessoas (2,2 a 3,0% da população mundial) estejam infectadas pelo HCV (ALTER, 1997; ALTER; MAST, 1994; BASSIT *et al.*, 1999). Apesar de ser endêmica em todo o mundo, a prevalência da hepatite C não é homogênea, com consideráveis diferenças regionais (FIG. 1). As áreas de mais alta prevalência encontram-se na

África central (6%) e Leste do Mediterrâneo (4,8%), que inclui o Egito, o país com a mais elevada prevalência da doença no mundo (11 a 14%). Já os países do Norte Europeu apresentam a mais baixa prevalência global (0,1 a 1%). Na América do Norte, a prevalência é de 1 a 1,6%.

FIGURA 1 - Prevalência da hepatite C no mundo 2007



Fonte: Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012).

Até recentemente, taxas de prevalência de hepatite C no Brasil eram avaliadas apenas em estudos com amostras compostas por doadores de sangue (CAMPIOTTO *et al.*, 2005; CARMO *et al.*, 2003; FERREIRA; THEMIS, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 1999). Porém, no ano de 2010, o Ministério da Saúde divulgou o Inquérito Nacional de Hepatites Virais (UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO, 2010). O estudo, realizado em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal, avaliou 19.634 indivíduos por processo amostral de domicílios. A prevalência de indivíduos expostos (anti-HCV-positivo) para o conjunto das capitais foi de 1,38% (intervalo de confiança - IC 95% 1,12%-1,64%). A prevalência foi relativamente homogênea entre todas as regiões do Brasil, sendo a região Norte a de mais alta prevalência (QUADRO 1).

Diferentemente da classificação da OMS, que considera o Brasil um país com endemicidade intermediária para a hepatite C, os dados do Inquérito

Nacional revelam baixa prevalência de infecção pelo HCV. Entre os fatores associados à positividade dos anticorpos anti-HCV nesse estudo, destacam-se idade avançada, uso de drogas inaláveis e injetáveis, uso de seringa de vidro e condições de extrema pobreza.

QUADRO 1 - Prevalência da hepatite C (anti-HCV-positivo) em relação à faixa etária nas regiões do Brasil

Características/variáveis	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul	DF
Prevalência (%) 10 a 69 anos	2,1 (1,4-2,8)	0,7 (0,4-0,9)	1,3 (1,0-1,7)	1,3 (1,0-1,6)	1,2 (0,8-1,6)	0,9 (0,5-1,3)
Prevalência (%) 10 a 19 anos	1,0 (0,4-1,6)	0,4 (0,1-0,7)	1,0 (0,5-1,5)	1,0 (0,5-1,3)	0,5 (0,1-0,9)	0,6 (0,1-1,1)
Prevalência (%) 20 a 69 anos	3,2 (2,0-4,4)	1,0 (0,5-1,4)	1,6 (1,1-2,1)	1,6 (1,1-2,2)	1,7 (1,1-2,3)	1,1 (0,5-1,7)
Endemicidade	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa	baixa

Fonte: Universidade de Pernambuco (2010).

O HCV foi identificado em 1989 por Choo *et al.* (Choo, Kuo *et al.* 1989), possui genoma composto de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, com cerca de 9.400 nucleotídeos. As proteínas estruturais do HCV (representadas pelo Core “C”, “E1” e “E2”) são também chamadas de proteína do capsídeo e proteínas do envelope viral. Essas proteínas parecem estar ligadas a funções específicas, como fusão com a membrana celular e escape imunológico.

O HCV apresenta grande diversidade genética, traduzida em diferentes tipos e subtipos (SIMMONDS *et al.*, 1984). Os genótipos 1, 2 e 3 são responsáveis por cerca de 90% das infecções na Europa, América do Norte, América do Sul, China, Japão e Oceania (MONDELLI; SILINI, 1991). Outros genótipos (tipo 4, 5 e 6) são considerados raros e apresentam distribuição geográfica restrita. A identificação genotípica é importante para o planejamento do tratamento medicamentoso.

No Brasil, o padrão de distribuição dos genótipos segue o padrão mundial, sendo o genótipo 1 o mais prevalente (65%), seguido do 3 (30%) e do 2 (4%) (CAMPIOTTO *et al.*, 2005; CARMO *et al.*, 2002; OLIVEIRA *et al.*, 1999). Em Minas Gerais, recente investigação e realizada no nosso meio, que incluiu 778 portadores de hepatite C crônica, encontrou alta prevalência do genótipo 1 (78,4%), seguida pelo genótipo 3a (17,9%) e pelo 2b (3,1%).

A transmissão do HCV ocorre principalmente pela via parenteral, através do contato com o sangue contaminado. Essa forma de transmissão, responsável por cerca de 30 a 70% dos casos (STRADER *et al.*, 2004), ocorre principalmente por meio do compartilhamento de drogas injetáveis através de seringas e agulhas contaminadas. Na maioria dos países, a transmissão por transfusões reduziu-se bastante a partir de 1992 com a instituição dos testes de triagem em pré-doadores (SHEPARD; FINELLI; ALTER, 2005) e, atualmente, nos países desenvolvidos, os usuários de drogas injetáveis constituem o principal grupo de risco, com incidências que variam de 64,0 a 94,0% (GARFEIN *et al.*, 1996; LAVANCHY, 2009). Outras formas de transmissão, como ocupacional, perinatal e por exposição sexual são menos frequentes (PANCHOLI, 2007).

A infecção pelo HCV é diagnosticada por testes sorológicos de triagem (pesquisa no soro de anticorpos anti-HCV) e confirmada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), que detecta o genoma viral.

Entre 75 e 80% dos infectados tornam-se portadores crônicos do HCV (TEIXEIRA; MARCOS; FRIEDMAN, 2007). Dos pacientes com hepatite C crônica, 20% desenvolvem cirrose e suas complicações (CHENEY; CHOPRA; GRAHAM, 2000; POWELL *et al.*, 2000). A evolução da forma aguda para as formas crônicas depende da interação entre o vírus e o hospedeiro, que é mediada por complexos mecanismos imunológicos. A magnitude da resposta imune celular é o principal determinante dessa evolução (LLOYD *et al.*, 2007). Resposta intensa e precoce das células T CD4 e T CD8 associa-se ao clareamento viral e à cura; ao contrário, a resposta fraca e tardia é associada à infecção crônica. Fatores genéticos também influenciam a resposta imunológica ao HCV, como o polimorfismo do gene que codifica a interleucina (IL)-28B, que está associado ao clareamento viral espontâneo ou induzido por medicamentos (LLOYD *et al.*, 2007).

1.2 Transtornos neuropsiquiátricos: manifestação extra-hepática da hepatite C crônica?

Classicamente, a hepatite C era considerada doença assintomática e os sintomas associavam-se ao aparecimento da doença hepática, isto é, as manifestações clínicas surgiam em vigência da cirrose hepática. Entretanto, a

hepatite C crônica associa-se a diversas manifestações extra-hepáticas. Essas manifestações são decorrentes de mecanismos imunológicos e da replicação viral em diversos órgãos e tecidos, como, por exemplo, nos linfonodos periféricos. Estima-se que 40% dos pacientes com hepatite C crônica apresentarão alguma manifestação extra-hepática ao longo do curso da doença.

As manifestações extra-hepáticas distinguem-se entre aquelas com forte associação epidemiológica e evidências fisiopatológicas como a crioglobulinemia mista e aquelas com poucas evidências de associação (QUADRO 2).

QUADRO 2 - Classificação das manifestações extra-hepáticas da hepatite C crônica

Associação definida por base epidemiológica e fisiopatológica

Crioglobulinemia mista

Linfoma não Hodgkin

Associação definida por base de forte associação epidemiológica

Gamopatias monoclonais

Porfiria cutânea tarda

Líquen plano

Diabetes *mellitus*

Associação a ser caracterizada ou confirmada

Tireoidite autoimune

Cancer de tireoide

Síndrome seca

Fibrose pulmonar alveolar

Nefropatias

Alterações neuropsiquiátricas (cognição, fadiga, depressão)

Evidência anedótica

Psoriasis

Neuropatia periférica

Poliartrites crônicas

Artrite reumatoide

Poliartrite nodosa

Síndrome de Bechet

Miosites/dermatomiosites

Fibromialgia

Urticária crônica

Vitiligo

Pseudosarcoma de Kaposi

Cardiomiopatias

Úlcera cornea

Fonte: adaptado de Zignego e Craxi (2008).

Sintomas neuropsiquiátricos são frequentemente encontrados em pacientes com hepatite C crônica. A fadiga é o sintoma mais comum, estando presente em 20 a 80% dos pacientes (GOH *et al.*, 1999). A depressão é a segunda manifestação neuropsiquiátrica mais frequente, estando diretamente ligada à redução da qualidade de vida e à diminuição da resposta ao tratamento antiviral. Dificuldades cognitivas, como diminuição da atenção sustentada e da memória de trabalho, e alterações do sono também são frequentes (FORTON *et al.*, 2005; LANG *et al.*, 2006). O estudo de Lang *et al.* (2006) demonstrou a relevância dos sintomas neuropsiquiátricos que foram os mais prevalentes entre os sintomas constatados nos pacientes com hepatite C crônica. Entre os sintomas verificados, destacaram-se irritabilidade (75%), depressão e cansaço mental (70%) e problemas de memória (65%) e alteração do sono (65,4%).

Diversos trabalhos também avaliaram a associação entre a hepatite C crônica e transtornos psiquiátricos. O maior deles foi conduzido por el-Serag *et al.* (2002). Nesse estudo foram avaliados os prontuários médicos de cerca de 300.000 veteranos de guerra hospitalizados; 33.384 estavam infectados pelo HCV. O grupo-controle foi constituído por 134.222 pacientes hospitalizados no mesmo período. Os resultados mostraram que 31% dos pacientes com hepatite C crônica apresentavam alguma comorbidade psiquiátrica no momento da avaliação. As mais frequentes foram o transtorno depressivo (49,5 x 39,1%), transtornos de ansiedade (40,8 x 32,9%), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (33,5 x 24,5%), abuso ou dependência de álcool (77,6 x 45,9%) e abuso ou dependência de outras drogas (69,4 x 31,1%) (QUADRO 2). Na análise do subgrupo de 2.088 pacientes com transtornos psiquiátricos, excluindo-se abuso ou dependência de substâncias, a depressão foi o diagnóstico mais frequente (68,6%). Entretanto, esses resultados devem ser analisados com cautela, em consequência das características da população estudada: pacientes do sexo masculino, veteranos de guerra hospitalizados e com elevado abuso ou dependência de álcool e drogas ilícitas (el-SERAG *et al.*, 2002; HANKIN *et al.*, 1999; REGIER *et al.*, 1990).

Outra pesquisa semelhante, realizada por Yovtcheva *et al.* (2001), também salientou elevada prevalência de transtornos psiquiátricos em 400 pacientes veteranos de guerra com hepatite C crônica, destacando: abuso e dependência de álcool (86%), TDM (28%) e transtornos de personalidade (30%).

A natureza dessa associação ainda não foi completamente esclarecida. Sabe-se que pacientes com transtornos psiquiátricos apresentam elevado risco de se infectarem pelo HVC, especialmente por apresentarem comportamentos de risco com mais alta frequência que a população geral. Alguns estudos que englobaram pacientes com transtornos psiquiátricos graves evidenciaram alta prevalência de hepatite C que na população geral, atingindo 8,5 a 16% (DINWIDDIE; SHICKER; NEWMAN, 2003; LOFTIS; MATTHEWS; HAUSER, 2006). Além desse aspecto, a prevalência de comorbidades psiquiátricas é elevada na população de usuários de drogas e, atualmente, o uso de drogas injetáveis e de substâncias tornou-se a principal via de transmissão do HCV. Esses fatores, em conjunto, podem explicar, em parte, a frequência aumentada de transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C.

Contudo, algumas evidências mostram que o HCV pode induzir quadros neuropsiquiátricos. Seu RNA já foi identificado no tecido cerebral e no liquor de pacientes com hepatite C crônica. Ainda, no liquor desses pacientes foi detectada elevação de mediadores inflamatórios associados aos transtornos psiquiátricos, especialmente ao TDM (FORTON *et al.*, 2001). Os aspectos imunológicos decorrentes da infecção do HCV no SNC será abordado com mais profundidade mais adiante.

1.3 O transtorno depressivo maior

O TDM ou depressão unipolar é uma condição frequente na população, que ocorre em todas as culturas e níveis socioeconômicos e pode surgir em qualquer período da vida. A prevalência do TDM ao longo da vida varia entre 5 e 17% (ANDRADE *et al.*, 2003; KESSLER *et al.*, 2003). Porém, as taxas de prevalência entre os países do globo apresentam significativas diferenças que decorrem das variações genéticas, culturais, exposição a estressores ambientais e composição demográfica das populações. No Brasil, o maior estudo sobre prevalência do TDM, realizado na cidade de São Paulo, acusou prevalência ao longo da vida de 17% (ANDRADE *et al.*, 2002).

O TDM é causa relevante de morbidade e perdas de dia de trabalho (MURRAY; LOPEZ, 1997). Segundo a OMS, o TDM é a quarta principal causa de

incapacidade no mundo e será a segunda principal causa de comprometimento funcional no ano de 2020, perdendo apenas para as doenças coronarianas (SIMON, 2003). O diagnóstico do TDM é essencialmente clínico, sendo que os principais sintomas são o humor deprimido e a incapacidade de experimentar prazer. Os sintomas devem estar presentes na maior parte do tempo por pelo menos duas semanas consecutivas. Além disso, devem resultar em significativo prejuízo do funcionamento interpessoal, social, e ocupacional (ASSOCIATION, AMERICAN PSYCHIATRY, AAP, 1994). O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th ed.* (DSM-IV) estabelece os seguintes critérios para o diagnóstico do TDM (QUADRO 3).

A idade média de início da depressão situa-se próximo de 40 anos. A prevalência da depressão é mais alta no sexo feminino, com proporção de 2:1. Essa diferença de prevalência tem sido atribuída tanto a fatores psicossociais quanto biológicos, tais como alterações hormonais relativas ao ciclo reprodutivo, gravidez e mais exposição a estressores psicossociais (KAPLAN; SADOCK, 2007).

Do ponto de vista etiológico, o TDM é considerado uma doença complexa, ou seja, apresenta influência de fatores genéticos e ambientais na sua gênese. Estudos de genética epidemiológica indicam que os fatores genéticos são responsáveis por 37% da variação fenotípica (SULLIVAN; NEADLE; KENDLER, 2000). No entanto, ainda não foram identificados os genes responsáveis pelo TDM (BELMAKER; AGAM, 2008).

As bases neurobiológicas do TDM ainda não foram elucidadas. Uma das primeiras hipóteses de viés biológico foi proposta em meados do século XX, sendo denominada de hipótese monoaminérgica, segundo a qual o TDM ocorreria em consequência da depleção de serotonina, noradrenalina e dopamina no SNC. Esse modelo foi reforçado pela comprovação da eficácia daqueles psicofármacos no tratamento do TDM, que aumentam a liberação ou bloqueiam a recaptação de monoaminas na fenda sináptica neuronal. Posteriormente, alguns autores constataram envolvimento de regiões cerebrais responsáveis pela resposta ao estresse, como o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Várias investigações encontraram alterações no funcionamento do eixo HPA em deprimidos graves e, principalmente, em pacientes com histórico de suicídio (CARROL *et al.*, 2007; CORREA *et al.*, 2000). Estudos recentes têm encontrado várias outras alterações

no funcionamento cerebral, revelando que a fisiopatologia do TDM vai muito além das alterações eixo HPA e da depleção da monoaminas. Ela envolve vias de sinalização intracelular, expressão gênica e mecanismos de plasticidade neuronal (BELMAKER; AGAM, 2008).

QUADRO 3 - Critério diagnóstico para o TDM segundo o DSM- IV

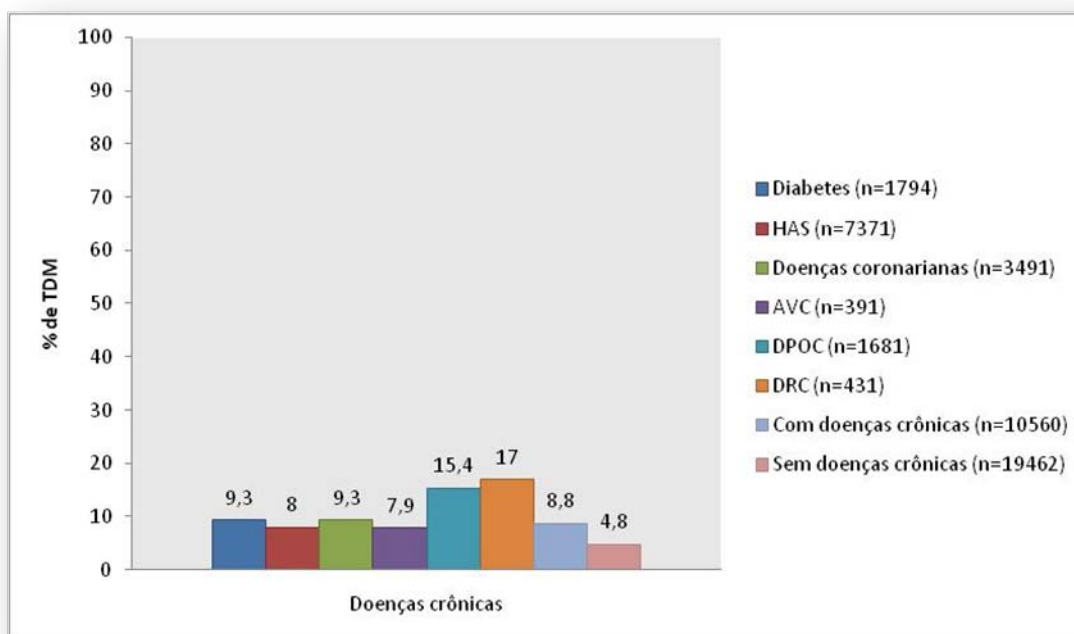
Critérios para Episódio Depressivo Maior – DSM IV
A- No mínimo cinco dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.
<ol style="list-style-type: none"> 1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (p. ex., chora muito). Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável. 2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros). 3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (p. ex., mais de 5% de peso corporal em um mês) ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: em crianças, deve se considerar a incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados. 4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias. 5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis pelos outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento). 6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias. 7. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente). 8. Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se ou indecisão quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros). 9. Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
B- Os sintomas não satisfazem os critérios para um episódio misto.
C- Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
D- Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (p. ex., hipotireoidismo).
E- Os sintomas não são mais bem explicados por luto, ou seja, após a perda de um ente querido os sintomas persistem por mais de dois meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor

Fonte: Adaptado de Associação Americana de Psiquiatria-AAP (1994).

1.4 O TDM e doenças crônicas

O TDM tem sido identificado em várias doenças crônicas, sobretudo naquelas que resultam em redução significativa da qualidade de vida, como nas doenças cardiovasculares, diabetes, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica, doenças reumatológicas e doenças infecciosas crônicas (EGEDE, 2007; KATON, 1987; LOPEZ *et al.*, 2006; PATTEN, 2001). Egde (2007) avaliou a prevalência de TDM em diversas doenças crônicas em um estudo de base populacional. No total, foram entrevistados 30.801 indivíduos e, desses, 975 manifestavam TDM associado a pelo menos uma doença crônica. Na pesquisa, a prevalência do TDM foi significativamente mais alta nos pacientes com doenças crônicas do que no grupo-controle (FIG. 2).

FIGURA 2 - Frequência de TDM em diversas doenças crônicas

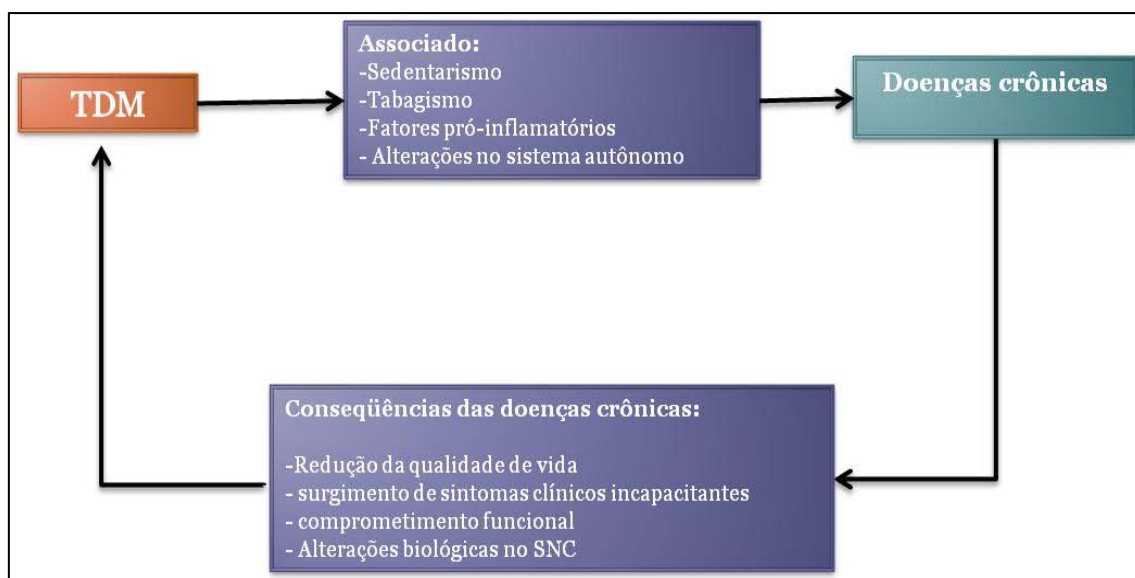


Fonte: adaptado de Egede (2007, p. 409-16)

Sugere-se que a relação TDM/doenças crônicas seja bidirecional, já que pacientes deprimidos também apresentam mais probabilidade de desenvolver doenças crônicas, como verificado em recente metanálise que mostrou que indivíduos com depressão têm risco 1,6 vez mais alto de desenvolverem diabetes

(MEZUK *et al.*, 2008). Outros trabalhos também enfatizaram que o TDM é um importante fator de risco para o surgimento de doenças cardiovasculares (VAN DER KOOY *et al.*, 2007). Essa inter-relação complexa influencia negativamente o prognóstico, conforme se observa pelo aumento do uso de serviços de saúde, redução da adesão ao tratamento e mortalidade precoce (EGEDE, 2007; KATON, 1987; LOPEZ *et al.*, 2006) (FIG. 3).

FIGURA 3 - Relação bidirecional entre depressão e doenças crônicas



Fonte: adaptado de Katon (2003, p. 216-226).

Como nas demais doenças crônicas, as doenças hepáticas também se associam à depressão. Inclusive o prognóstico da hepatopatia pode ser alterado pelo transtorno depressivo. Essa relação foi identificada pela primeira vez por Singh *et al.* (1997), ao estudarem pacientes cirróticos com depressão e que aguardavam o transplante hepático. Os autores identificaram maior probabilidade de óbito em consonância ao tempo de espera pelo transplante hepático em pacientes cirróticos deprimidos. Interessantemente, número significativamente maior de pacientes com depressão apresentava cirrose associada à infecção viral.

Bianchi *et al.* (2005) também identificaram prevalência elevada de sintomas depressivos medidos pela *Beck Depression Inventory* (BDI) em pacientes com cirrose hepática (56,7% tinham escore sugestivo de depressão). Os sintomas depressivos correlacionaram-se significativamente com o grau de lesão hepática

e o uso atual de álcool. Ainda, nesse estudo, a maioria dos pacientes cirróticos estava infectada pelos vírus da hepatite B (HBV) ou pelo HCV. Esses dados, além de realçarem a correlação entre doenças hepáticas e o TDM, indicam o importante papel da infecção viral na gênese da depressão em pacientes com cirrose hepática.

Recentemente, Weinstein *et al.* (2011) também comprovaram a correlação entre depressão e diferentes causas de doença hepática crônica. Na pesquisa, 878 indivíduos foram incluídos, com os seguintes diagnósticos: esteato-hepatite não alcoólica [n=184 (NASH)], hepatite B crônica (n=190) e hepatite C crônica (n=504). A prevalência de depressão segundo a etiologia da doença hepática crônica foi de 29,8, 27,2 e 3,7% nos pacientes com hepatite C crônica, NASH e hepatite B crônica, respectivamente. Percebe-se significativa diferença da frequência do TDM entre pacientes infectados pelo HCV em relação ao HBV, o que pode sugerir mecanismos fisiopatológicos específicos relacionados à infecção pelo HCV e ao surgimento de depressão.

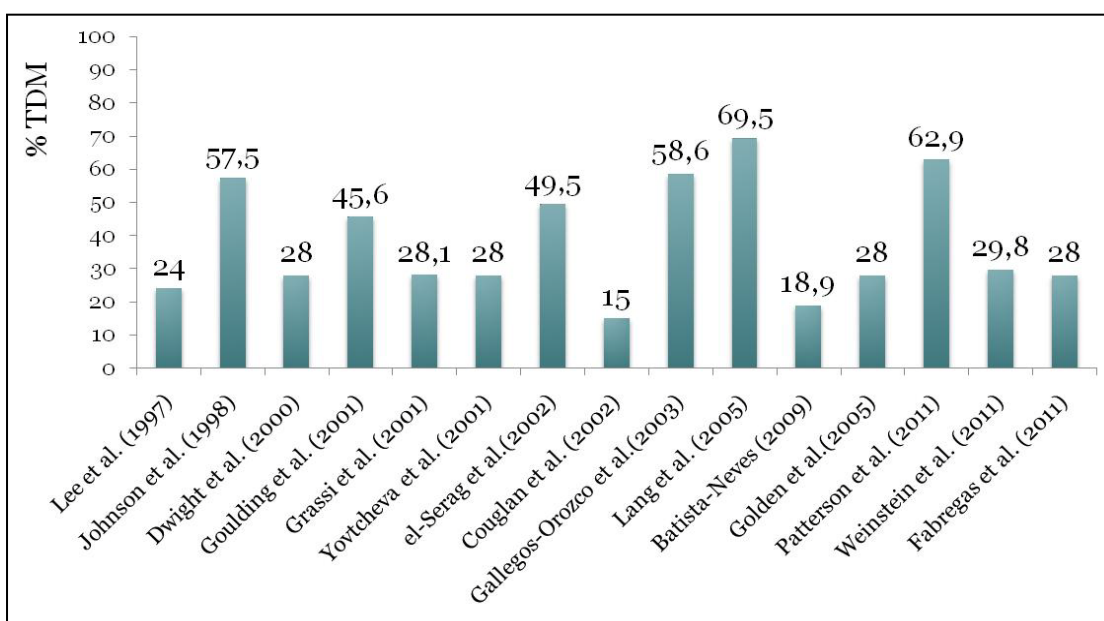
1.5 Depressão e hepatite C crônica

A prevalência aumentada de depressão em pacientes infectados pelo HCV começou a ser constatada a partir da década de 90. Esse período coincide com o aprimoramento da clonagem do HCV e o desenvolvimento de testes diagnósticos por sorologia. O início da terapia antiviral com interferon foi importante para o interesse nesse campo de pesquisa, na medida em que foi rapidamente constatado que ela causava inúmeros efeitos adversos na esfera neuropsiquiátrica.

O primeiro trabalho a analisar de forma consistente a associação entre depressão e infecção pelo HVC foi publicado por Lee *et al.* (1997). O estudo tinha como objetivo analisar características clínicas e comorbidade em pacientes com hepatite C crônica (n= 500). Nesse estudo, a prevalência do TDM foi de 24%, sendo considerada a principal comorbidade associada à infecção pelo HCV. Investigações posteriores verificaram taxas de prevalência de depressão bastante amplas, em torno de 24 a 70%, dependendo do instrumento diagnóstico de depressão empregado (BATISTA-NEVES *et al.*, 2009; el-SERAG *et al.*, 2002;

GALLEGOS-OROZCO *et al.*, 2003; LANG *et al.*, 2006; LEE *et al.*, 1997) (QUADRO 2). Essa variação pode ser decorrente das significativas diferenças metodológicas entre os estudos. Muitos trabalhos restringiram a avaliação em populações específicas, como veteranos de guerra, usuários de drogas injetáveis, pacientes internados e pacientes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Outros possíveis fatores são o uso de escalas ou instrumentos diferentes para o diagnóstico da depressão e o tipo de delineamento dos estudos (retrospectivos, análises de prontuários ou estudos transversais). No entanto, quando se analisam estudos de metodologia mais apurada, principalmente em relação ao uso de entrevistas estruturadas para o diagnóstico psiquiátrico e controle dos fatores clínico-demográficos, estima-se que a prevalência do TDM em pacientes portadores de HCV seja de 20-28% (FIG. 4).

FIGURA 4 - Prevalência de depressão em indivíduos com hepatite C crônica



Fonte: do autor.

Há alguns trabalhos, porém, que não encontraram essa associação. Johnson *et al.* (1998) avaliaram a prevalência de depressão em pacientes usuários de drogas com e sem hepatite C e verificaram que 57,5% dos pacientes com HCV tiveram pontuação na escala aplicada *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D), sugestivo de depressão, contra 48,2% dos pacientes não infectados. Embora pacientes com hepatite C apresentassem alta prevalência

de TDM, o valor não foi significativo ($p=0,09$). A principal limitação do estudo é que as conclusões se limitam somente a usuários de drogas, população que agrega alta prevalência de comorbidade psiquiátrica.

Couglan *et al.* (2002) também não encontraram diferença significativa na prevalência de TDM em pacientes expostos ao HCV (anti-HCV-positivo) sem infecção atual (RNA HCV-negativo) quando comparados a pacientes infectados cronicamente pelo HCV (anti-HCV-positivo e RNA HCV-positivo), 6% vs 15%, respectivamente. Segundo os autores, o diagnóstico da infecção pelo HCV e o estigma sobre a hepatite C são os fatores responsáveis pelo prejuízo do bem-estar psicológico e da diminuição da qualidade de vida nessa população.

Alguns fatores, ainda não confirmados, podem estar associados à depressão na hepatite C crônica: tempo decorrido do diagnóstico da hepatite C, sexo feminino (el-SERAG *et al.*, 2002), uso de substâncias psicoativas (incluindo álcool e metadona), idade < 60 anos, disponibilidade e acesso ao tratamento, estigma da doença e baixo suporte social (COUGHLAN *et al.*, 2002; el-SERAG *et al.*, 2002; GOLDEN; O'DWYER; CONROY, 2005; WEINSTEIN *et al.*, 2011) (QUADRO 4). A via de contaminação (transfusão sanguínea ou uso de drogas injetáveis), o grau de lesão hepática e o genótipo viral não se correlacionaram ao surgimento de sintomas depressivos (FONTANA *et al.*, 2002; FOSTER; GOLDIN; THOMAS, 1998). Como limitação a esses estudos, devem-se destacar a ausência de grupo-controle, as diferenças no critério diagnóstico de depressão e a ausência de estudos prospectivos ou de base populacional.

QUADRO 4 - Estudos sobre o transtorno depressivo maior na hepatite C crônica

Autor (ano)	HCV ⁸ + (n)	Critério diagnóstico para depressão	Prevalência depressão	Observações
Lee <i>et al.</i> (1997)	359	Análise de prontuário de serviço terciário correspondente ao período de 1975 a 1995	24,0%	Não especifica os critérios utilizados para o diagnóstico de depressão; 2/3 dos pacientes com depressão estavam em uso de antidepressivos.
Johnson <i>et al.</i> (1998)	163	Pontuação na escala CES-D ¹ ≥ 16	57,5%	População avaliada: usuários de drogas; não houve diferença entre o grupo de pacientes com e sem HCV (57,5% x 48,2%, p=0,09). Pacientes com HCV tiveram alta frequência de sintomas somáticos.
Dwight <i>et al.</i> (2000)	50	Entrevista Psiquiátrica Estruturada - DIS (NIMH) ²	28,0%	O grau de lesão hepática ou presença de cirrose não se correlacionou com a depressão; a gravidade da depressão esteve associada à gravidade dos sintomas de fadiga, incapacidade funcional e somatização.
(Goulding, O'Connell <i>et al.</i> 2001)	77 (HCV+) 25 (controles)	Pontuação na escala HADS ³	45,3% (HCV+) 4,0% (controle)	37 pacientes eram HCV-positivo e PCR-negativa; a depressão não foi o objetivo primário do estudo.
(Grassi, Mondardini <i>et al.</i> 2001)	62	Pontuação na escala HADS	28,1%	Todos os pacientes eram usuários de drogas injetáveis.
Yovtcheva <i>et al.</i> (2001)	306	Análise de prontuário eletrônico. Diagnóstico retrospectivo baseado no DSM-IV ¹¹	28%	População avaliada de veteranos de guerra; 86% dos pacientes apresentavam abuso ou dependência de álcool.
eL-Serag <i>et al.</i> (2002)	33.824 (HCV +) 134.322 (controles)	Estudo caso-controle; análise de prontuário eletrônico com a busca de diagnóstico psiquiátrico (DSM-9)	49,5%	População avaliada de veteranos da guerra do Vietnam; 99% eram homens; prevalência de abuso ou dependência de drogas elevadas (95%).

Continua QUADRO 4

Autor (ano)	HCV⁸ + (n)	Critério diagnóstico para depressão	Prevalência depressão	Observações
Couglan <i>et al.</i> (2002)	93	-Pontuação escala HADS -SCAN (CID-10) ⁴ .	15% HCV+/RNA+ 6% HCV+/RNA-	Não foi encontrada associação entre o <i>status</i> do RNA viral (+/-) e o diagnóstico de depressão; não houve diferença entre o grau de lesão hepática e sintomas depressivos.
Gallegos-Orozco <i>et al.</i> (2003)	157	Pontuação na escala SDS ⁵ >50.	58,6%	A depressão não esteve associada ao grau de lesão hepática.
Lange <i>et al.</i> (2006)	188	Lista de sintomas.	69,5%	Não utilizou instrumento algum padronizado para o diagnóstico de depressão.
Golden, O'Dwyer e Conroy (2005)	90	Avaliação Psiquiatra Sênior por meio da SCID-CV ⁶ .	28,0%	Não houve associação entre transtornos ansiosos e depressão (p=0,31), assim como HIV ou modo de infecção; o uso atual de metadona foi o fator mais associado à depressão (OR=5); seguido pelo sexo feminino; o estigma relacionado à doença, a aceitação desta e o ajuste funcional no trabalho e social foram associados à depressão.
Batista-Neves <i>et al.</i> (2009)	95	Entrevista psiquiátrica estruturada (M.I.N.I. <i>Plus</i>).	18,9%	Fibrose avançada e sexo feminino não se associaram a transtornos psiquiátricos; pacientes com transtornos psiquiátricos tiveram piores escores em oito dimensões do questionário SF-36 sobre qualidade de vida.
Patten (2011)	671	Análise de prontuário eletrônico; Escala BDI-II ⁷ .	62,9%	Veteranos de guerra com alta prevalência de abuso ou dependência de substâncias (68,7%).
Fabregas <i>et al.</i> (2011)	75	Entrevista psiquiátrica estruturada (M.I.N.I. <i>Plus</i>).	28%	22,7% dos pacientes estavam em tratamento com interferon.

Continua

Autor (ano)	HCV ⁸ + (n)	Critério diagnóstico para depressão	Prevalência depressão	Observações
Weinstein <i>et al.</i> (2011)	504 (HCV +) 184 (NASH ¹⁰) 190 (HBV ⁹ +)	Análise de prontuários; diagnóstico de depressão confirmado pelo uso de antidepressivo	(HCV+)= 29,8% (NASH)=27,2% (HBV+)= 3,7%	A análise multivariada mostrou associação com sexo feminino, uso excessivo de álcool, fadiga, origem asiática;. idade jovem esteve associada na análise univariada; os pacientes deprimidos com NASH na maioria eram mulheres, com IMC elevado associado à síndrome plurimetabólica, o que pode ter interferido no diagnóstico de depressão.

¹ CES-D: *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*²; DIS (NIHM): *The National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule*³; HADS: Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade⁴; SCAN (CID-10): *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry*⁵; SDS: *Zung self-rating depression scale*⁶; SCID-CV: *Clinical Version-Structured Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*⁷; BDI-II: Inventário de Depressão de Beck - 2ª edição⁸; HCV: Vírus da hepatite C⁹; HBV: Vírus da hepatite B¹⁰; NASH: Esteatose alcoólica não hepática¹¹; NIMH: *The National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule DSM-IV*: Manual Diagnóstico e Estatístico de transtornos psiquiátricos 4ª edição.

QUADRO 5 - Fatores associados à depressão na hepatite C crônica

Tempo decorrido do diagnóstico
Idade abaixo de 60 anos
Sexo feminino
Disponibilidade e acesso ao tratamento para hepatite C
Uso de substâncias psicoativas incluindo excesso de álcool
Uso atual de metadona
Estigma da doença “medo de discriminação”
Baixo suporte social e desemprego

1.6 O desafio do diagnóstico de TDM em pacientes com hepatite C crônica

O diagnóstico do TDM no contexto das doenças crônicas como a hepatite C é desafiador, pois muitas vezes é quase impossível diferenciar se os sintomas apresentados devem ser atribuídos à depressão, à doença crônica de base ou à sobreposição de ambos os complexos sintomáticos. Conforme Lang *et al.* (2006), a hepatite C correlaciona-se com diversos sintomas que são independentes do grau de comprometimento hepático. Esses podem ser subdivididos em quatro grupos mais frequentes: os neuropsiquiátricos (mental, cansaço, falta de concentração, esquecimento, depressão, irritabilidade, cansaço físico e problemas de sono); os gastrointestinais (sudorese, náuseas, intolerância a alimentos, suores noturnos, dor abdominal, falta de apetite e diarreia); os algícos (dor nas articulações, dores musculares e dores somáticas em geral) e as disestesias. Além desse aspecto, 62% dos participantes manifestam pelo menos um desses sintomas no momento da avaliação (LANG *et al.*, 2006). É fácil perceber que muitos desses sintomas se assemelham aos encontrados no complexo sintomático do TDM, levando à dificuldade de se fazer o diagnóstico correto.

Entre os sintomas relacionados à infecção crônica pelo HCV, destaca-se a fadiga, que surge em qualquer estágio da doença hepática e pode ser agravado pela depressão. Dwight *et al.* (2000) apuraram que o aumento dos sintomas depressivos medidos pela BDI esteve associado à fadiga, a despeito do controle da comorbidade clínica e/ou da gravidade da doença hepática.

Outro complicador é a crença compartilhada por muitos profissionais de saúde, pacientes e familiares de que a depressão é uma resposta normal a situações de estresse geradas por doenças crônicas como a hepatite C. Esses fatores, em conjunto, podem determinar o subdiagnóstico do TDM. A falta de identificação e/ou do tratamento dos sintomas depressivos contribui para a piora da qualidade de vida e a diminuição da taxa de resposta ao tratamento antiviral.

A principal estratégia em pesquisas clínicas para o diagnóstico do TDM em pacientes com hepatite C tem sido o uso de entrevistas estruturadas e escalas padronizadas, porém, ainda não existe consenso sobre qual instrumento diagnóstico seria mais adequado nessa população. Isso se reflete nos estudos que usam diferentes escalas para o diagnóstico de depressão na hepatite C crônica, sendo essa uma das principais razões da discrepância das taxas de prevalência encontradas. As escalas apresentam várias diferenças, como inclusão (ou exclusão) de sintomas somáticos e vegetativos nos critérios diagnósticos; modo de aplicação do instrumento (autoavaliação ou questionário aplicado pelo examinador); e complexidade das perguntas avaliadas, sendo poucos os trabalhos que testaram as características psicométricas dessas escalas para o diagnóstico de depressão em pacientes com hepatite C crônica.

Entre os poucos trabalhos sobre o tema, destaca-se o de Golden, Conroy e O'Dwyer (2007), que examinaram o desempenho do inventário de Beck para depressão (BDI) e a escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS) na detecção de depressão em um grupo de pacientes com hepatite C crônica. Do total de 88 indivíduos, 25 (28%) apresentavam o diagnóstico de TDM na entrevista estruturada (*Structured Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - SCID-CV*), que serviu de padrão-ouro. Os pesquisadores concluíram que ambas as escalas, BDI e HADS, não apresentaram boa concordância com o diagnóstico de TDM em pacientes infectados pelo HCV (sensibilidade: 52% e índice Kappa: 0,35; e sensibilidade: 88% e índice Kappa: 0,54, respectivamente).

Recentemente, Fabregas *et al.* (2011), em estudo conduzido em Belo Horizonte, avaliaram as propriedades psicométricas das escalas BDI, sua forma curta para cuidados primários (BDI-PC) e HADS. Foram avaliados 75 pacientes infectados cronicamente pelo HCV, sendo que 24 (32,0%) haviam sido submetidos à terapia prévia com interferon e 17 (22,7%) estavam em tratamento

com interferon no momento da avaliação. Foram 21 (28,0%) os pacientes que preencheram os critérios para TDM avaliado pela entrevista clínica e pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I. *Plus*). A sensibilidade e especificidade obtidas foram 81,0 e 92,6% para a BDI; 76,2 e 88,9% para a BDI-PC; e 85,7 e 77,8% para a HADS, respectivamente. A concordância entre as escalas e o diagnóstico de depressão baseado nos critérios do DSM-IV foi bastante significativa para a BDI (0,91) e BDI-PC (0,91) e menos significativa para a HAD-D (0,86). Com base nesses achados, os autores concluíram que as escalas empregadas evidenciaram propriedades discriminativas adequadas para a triagem de depressão em pacientes com hepatite C crônica e que deveriam ser consideradas na prática clínica.

Como se pode verificar, os dois principais estudos discutidos apresentam resultados discordantes. Desse modo, são necessários mais pesquisas sobre o tema, que englobem maior número de pacientes, para permitir formar grupos de pacientes em fases distintas da abordagem clínica (virgens de tratamento do HCV; em tratamento do HCV) e também em diferentes fases da doença hepática (hepatopatia crônica e cirrose). Além desse aspecto, outras escalas amplamente utilizadas na literatura, como a escala Hamilton, necessitam ser avaliadas nessa população.

1.7 Depressão e hepatite crônica C: mecanismos fisiopatológicos

Do ponto de vista etiológico, o transtorno depressivo é uma condição heterogênea, sendo influenciada por diversos fatores. Também nos pacientes com hepatite C crônica, a elevada prevalência de depressão sugere que múltiplos fatores possam estar relacionados na sua gênese, entre eles destacam-se:

- A importância do estresse gerado pelo estigma associado à hepatite C;
- a ação do HCV no cérebro;
- a resposta inflamatória do hospedeiro em presença do vírus, com liberação de vários mediadores pró-inflamatórios;
- a vulnerabilidade genética individual.

Fatores psicossociais que potencialmente levam ao desencadeamento de estresse, como a gravidade da doença clínica, a sensação de incapacidade, o impacto do diagnóstico e as alterações no convívio social após o diagnóstico da hepatite C, podem mediar o desencadeamento ou o agravamento de um episódio depressivo. Alguns estudos revelaram que o estigma da doença, a não aceitação do diagnóstico, alterações sociais e no trabalho e o medo de sofrer discriminação são fatores associados à depressão em pacientes com hepatite C crônica (ANGELINO; TREISMAN, 2005; GOLDEN; O'DWYER; CONROY, 2005; KRAUS *et al.*, 2000; SCHAFFER *et al.*, 2005). Por outro lado, a própria depressão pode levar a sentimentos de incapacidade e pensamentos negativos que podem alterar a percepção do indivíduo sobre sua doença.

Do ponto de vista biológico, há comprovações de que o HCV atua no SNC de forma direta e indireta. Postula-se que o vírus penetra no cérebro atravessando a barreira hematoencefálica. Recentemente, Fletcher *et al.* (2012) investigaram a presença do HCV RNA no SNC e a expressão de receptores de entrada do vírus nas células endoteliais da microvasculatura cerebral em amostras de cérebro *post-mortem* de 10 pacientes coinfectedos pelo HCV e HIV. Os autores, além de detectarem o HCV RNA no tecido cerebral, também revelaram que as células endoteliais da barreira hematoencefálica expressavam todos os receptores de entrada do HCV na célula já conhecidos. Sequências da fita negativa do RNA do HCV, evidenciando replicação viral, também já foram detectadas em células da micróglia de estruturas cerebrais, como cerebelo, substância branca e bulbo em três de seis pacientes que morreram de complicações crônicas da hepatite C (FORTON; THOMAS; TAYLOR-ROBINSON, 2004; LASKUS *et al.*, 2002; LAWSON; PERRY; GORDON, 1992; RADKOWSKI *et al.*, 2002; VARGAS *et al.*, 2002). Por último, Forton *et al.* (2004) identificaram variantes específicas do HCV no tecido cerebral (gânglios da base) *post-mortem* de pacientes com HCV. Possivelmente, ao atingir o SNC, o HCV desencadeia alterações imunológicas como o aumento de citocinas pró-inflamatórias que exercem influência no desencadeamento de manifestações neuropsiquiátricas.

A ação indireta do vírus no SNC pode ser em consequência das alterações nas citocinas circulantes no sangue periférico que alcançam o cérebro a partir de mecanismos ainda pouco claros. Pacientes com hepatite C crônica apresentam aumento sérico de citocinas pró-inflamatórias como o receptor celular

de interleucina 2 (IL-2R), um indicador da ativação da célula T; da IL-6 (citocina pró-inflamatória) e da neopterina, que é um produto da via da biopterina secretada por macrófagos depois da indução pelo interferon-gama (INF- γ) (GRUNGREIFF; REINHOLD; ANSORGE, 1999; NAVEAU *et al.*, 1999). Tsai *et al.* (1997) também obtiveram aumento da expressão de RNA mensageiro (RNAm) de citocinas do tipo linfócito T *helper* 1 (Th1), pró-inflamatórias, como IL-2 e INF- γ , e diminuição de RNAm de IL-4 e IL-10, na cronificação da doença. Sabe-se que citocinas pró-inflamatórias podem interferir no metabolismo de monoaminas como a serotonina, induzindo sintomas depressivos, a partir da ativação da enzima indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO) (FORTON *et al.*, 2005; WEISSENBORN; BERDING; KOSTLER, 2000; WEISSENBORN *et al.*, 2004a). Essa enzima converte o triptofano (precursor da serotonina) em seus metabólitos, diminuindo a disponibilidade do mesmo para a formação de serotonina (FIG. 5). Além desse aspecto, também a depressão está associada a alterações neuroimunológicas, como a ativação de citocinas pró-inflamatórias (MAES, 1995).

Para testar essa hipótese, Loftis *et al.* (2008) estudaram a relação entre o nível sérico de citocinas e sintomas depressivos medidos pela BDI. Seus resultados preconizaram que em pacientes com hepatite C crônica o nível do fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) e IL-1B correlaciona-se positivamente com a gravidade dos sintomas depressivos. No entanto, esse resultado não foi replicado por outros autores, que não conseguiram detectar correlação entre níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) e sintomas de fadiga ou depressão em pacientes com hepatite C crônica (YOSHIDA *et al.*, 2005).

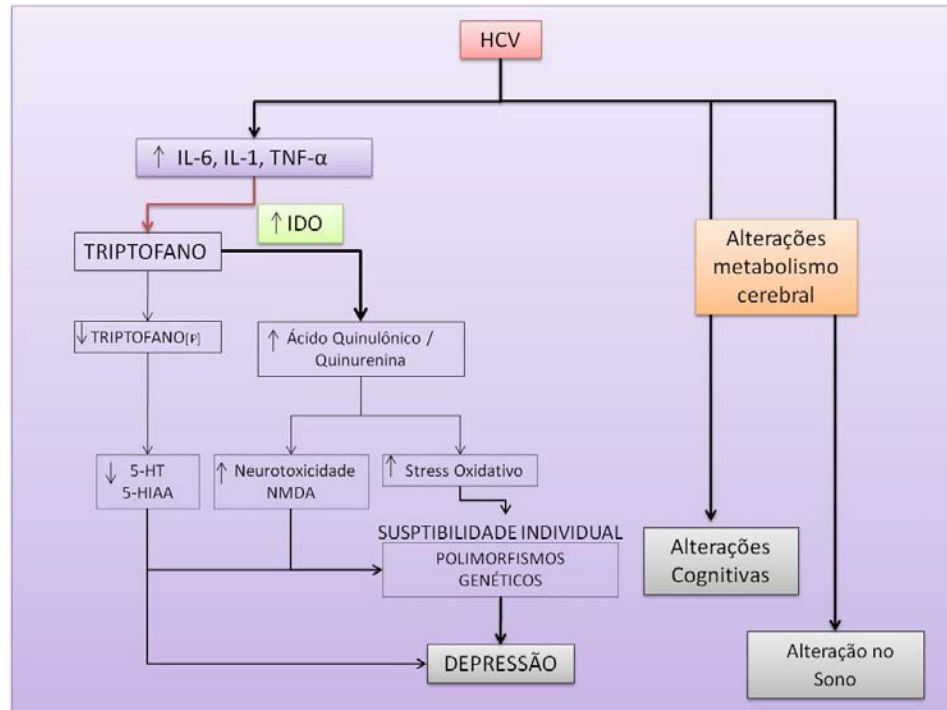
Mais recentemente, estudos de neuroimagem têm sido realizados com o objetivo de correlacionar alterações no metabolismo cerebral e sintomas neuropsiquiátricos em pacientes infectados pelo HCV. Forton *et al.* (2005), com base no exame de ressonância magnética por espectroscopia, constataram alterações no metabolismo cerebral nas regiões dos gânglios de base e na substância branca de pacientes infectados pelo HCV em comparação a pacientes com hepatite B crônica e controles saudáveis. Alterações semelhantes já foram descritas em pacientes portadores HIV, sendo atribuídas à ativação da micróglia (MEYERHOFF *et al.*, 1999).

Ainda, ao analisar o metabolismo cerebral em pacientes com hepatite C, foram encontradas alterações como redução significativa na proporção entre N-

acetil-aspartato/creatinina na região do córtex occipital; aumento da concentração de colina e diminuição dos níveis de N-acetil-aspartato na substância branca; diminuição do metabolismo do córtex frontal e redução significativa do fluxo cerebral em áreas associadas a funções da memória e da linguagem (WEISSENBORN *et al.*, 2004a; WEISSENBORN *et al.*, 2004b). No entanto, não se conseguiu correlacionar essas alterações descritas com os sintomas neuropsiquiátricos também apresentados por esses pacientes.

Na última década, pesquisas na área de biologia molecular têm auxiliado na compreensão sobre a vulnerabilidade genética individual no desencadeamento do TDM (MURPHY *et al.*, 2004). Estudos sobre polimorfismos genéticos relacionados ao sistema serotoninérgico, como do polimorfismo da região regulatória do gene do transportador de serotonina (5-HTTLPR) e de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, já foram realizados em pacientes tratados com interferon e mostraram desempenhar importante papel no surgimento da depressão induzida por esse mediador inflamatório (BULL *et al.*, 2009; KRAUS *et al.*, 2007). Esses trabalhos, de associação entre polimorfismos funcionais e TDM, ainda não foram realizados em pacientes com hepatite C crônica. Desse modo, como na depressão induzida por interferon, é provável que existam polimorfismos que confirmam mais vulnerabilidade ao TDM em indivíduos com hepatite C crônica (FIG. 5).

FIGURA 5 - Mecanismos biológicos possivelmente envolvidos na fisiopatologia da depressão associada à hepatite C crônica



Fonte: do autor.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a prevalência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com hepatite C com ênfase no TDM nos pacientes atendidos em um Centro de Referência para Hepatites Virais – Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

2.2 Objetivos específicos

- Comparar, entre pacientes com transtorno depressivo maior e sem transtorno depressivo maior, aspectos sociodemográficos, laboratoriais e clínicos associados.
- Estabelecer a acurácia das escalas *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) para o diagnóstico de depressão em pacientes com hepatite C crônica.

3 MÉTODOS

Este estudo foi conduzido no Ambulatório de Hepatites Virais do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da UFMG depois de aprovação pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG), ETIC 0631.0.203.000-09.

3.1 Pacientes

No período entre fevereiro de 2010 e dezembro de 2011, foram incluídos, prospectivamente, 134 pacientes com hepatite C crônica (57 do sexo masculino e 77 do sexo feminino) submetidos à investigação por meio de entrevistas estruturadas sobre transtornos psiquiátricos. Essa abordagem foi baseada na entrevista clínica e na aplicação da versão brasileira do *Mini International Neuropsychiatric Interview v.5.0.0.(M.I.N.I. Plus)* (AMORIM, 2000).

Ao serem incluídos no estudo, os pacientes assinaram o termo de consentimento informado (APÊNDICE A) e responderam a um questionário contendo informações sobre os dados pessoais, sociodemográficos, clínicos e fatores de risco associados à depressão. Foram também submetidos a exame clínico, exames complementares bioquímicos, sorológicos, histológicos e radiológicos por técnicas rotineiras para o diagnóstico e estadiamento da hepatopatia pelo HCV.

O diagnóstico de hepatite C crônica foi realizado pela equipe médica do AHEV/IAG/HC/UFMG, referência estadual em hepatites virais em Minas Gerais, constituído por professores da Faculdade de Medicina da UFMG, médicos doutores, estudantes de pós-graduação e bolsistas de iniciação científica da Faculdade de Medicina da UFMG, juntamente com pesquisadores do Centro de Pesquisas Rene Rachou, Fundação Oswaldo Cruz de Belo Horizonte e da Faculdade de Odontologia da UFMG. O diagnóstico baseou-se no anti-HCV *enzyme-linked immunoabsorbent assay* (ELISA) de terceira geração (AxSYM HCV 3.0, ABBOTT, Wiesbaden, Alemanha) e a confirmação diagnóstica pela

detecção de RNA do HCV no sangue (RNA viral qualitativo para HCV) feita pela reação de transcrição reversa (RT)-PCR (Cobas amplicor HCV 2.0; Roche diagnostics, Branchburg, Nova Jersey, EUA).

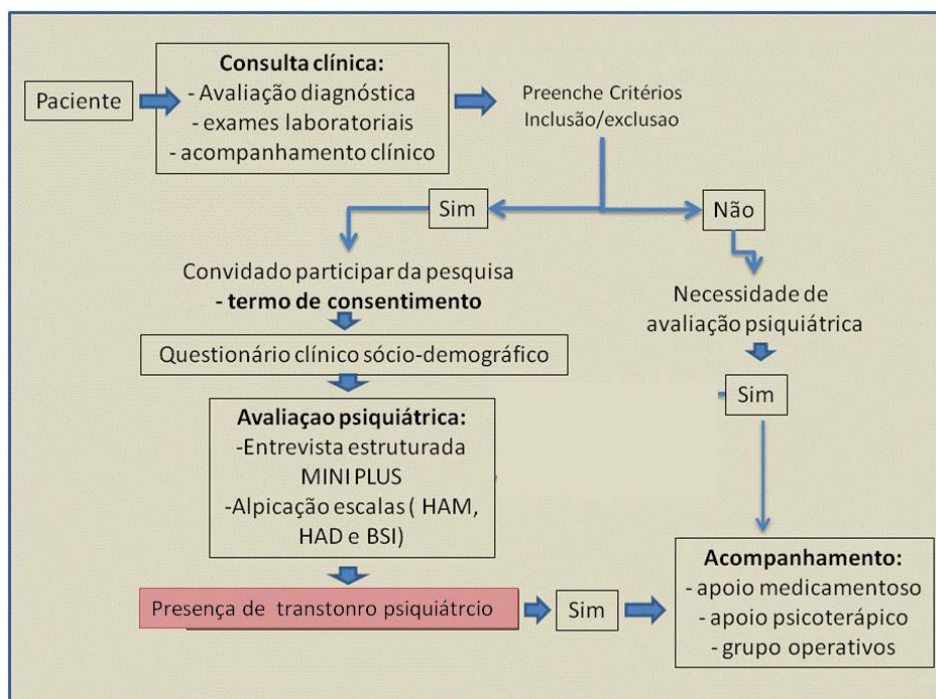
3.2 Delineamento da pesquisa

Trata-se de estudo de desenho observacional transversal de prevalência de depressão e outros transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C crônica encaminhados para tratamento em ambulatório terciário de hepatites virais AHEV/IAG/HC/UFMG. Compararam-se, entre os grupos de pacientes com e sem depressão, os fatores clínicos, laboratoriais e sociodemográficos associados. Avaliaram-se, também, a acurácia e a validade do critério das escalas de depressão HDRS e HADS para uso nessa população.

3.3 Procedimentos

A cada participante, após a assinatura no termo de consentimento, foi aplicado questionário contendo informações sobre os dados pessoais, sociodemográficos, clínicos e fatores de risco associados à hepatite C. Para a avaliação das comorbidades psiquiátricas, foi realizada entrevista estruturada por médicos psiquiatras (RFA e LRC). A identificação de transtornos psiquiátricos foi baseada na entrevista clínica e na aplicação do M.I.N.I. *Plus*. Ainda, foram aplicadas as escalas HADS e HDRS (FIG. 6).

FIGURA 6 - Fluxograma da pesquisa e do atendimento no ambulatório AHEV/IAG/HC/UFMG



Fonte: do autor.

Os exames complementares bioquímicos e sorológicos foram solicitados conforme os protocolos de assistência instituído no AHEV/IAG/HC/UFMG, em conformidade com as portarias de tratamento das hepatites virais do Ministério da Saúde para a hepatite C (BRASIL, 2002). A biópsia hepática, quando indicada, foi realizada com a finalidade de assistência, sendo seus dados disponibilizados para a pesquisa. Portanto, não foram realizados exames adicionais na rotina do serviço para o objetivo desta pesquisa. A continuidade da assistência médica psiquiátrica no AHEV/IAG/HC/UFMG foi garantida a todos os indivíduos, independentemente de seu aceite em participar do estudo. Nenhum nome ou endereço foi incluído no banco de dados, para preservar-se a confidencialidade.

3.4 Critérios de inclusão e exclusão

3.4.1 Critérios de inclusão

- Concordância em participar da pesquisa, após informações de seus objetivos e métodos.
- Assinatura no termo de consentimento.
- Diagnóstico de hepatite crônica C em idade superior a 18 anos.

3.4.2 Critérios de exclusão

- Uso atual ou prévio de interferon nos últimos três meses.
- Teste positivo para anticorpos anti-HIV.
- Uso atual de antidepressivos.

3.5 Instrumentos de avaliação

3.5.1 Entrevista psiquiátrica estruturada (M.I.N.I. *Plus*)

A entrevista foi realizada pelos psiquiatras (RFA e LRC) utilizando a versão brasileira do M.I.N.I. *Plus*, que é uma entrevista diagnóstica padronizada que explora os principais transtornos psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (AAP, 1994) e da Classificação Internacional das Doenças-10 (CID-10) (OMS, 1992). Estudos de confiabilidade e validade foram desenvolvidos comparando o M.I.N.I.Plus com os instrumentos diagnósticos padronizados mais amplamente utilizados em psiquiatria (AMORIM, 2000). O resultado mostrou que o M.I.N.I. *Plus* exibe índices de confiabilidade e de validade comparáveis aos dos instrumentos referidos. A utilização de entrevistas padronizadas se faz necessária devido à subjetividade do diagnóstico psiquiátrico, tornando-o mais confiável e ajudando na sua padronização nos diversos países. Buscou-se complementar a entrevista estruturada com dados da história pregressa e familiar do paciente, assim como

com condições clínicas associadas e medicações em uso no momento da avaliação, para o correto diagnóstico psiquiátrico.

3.5.2 Escala de avaliação para depressão de Hamilton (HDRS)

A escala HDRS foi desenvolvida em 1960 por Hamilton (1960). Apesar de ter sido a primeira escala para depressão, ela é indubitavelmente a mais utilizada nas pesquisas clínicas e principalmente no acompanhamento de intervenções terapêuticas em psiquiatria. Serve, ainda, de padrão para outras escalas desenvolvidas posteriormente. Foi elaborada para a avaliação e quantificação da sintomatologia depressiva em pacientes portadores de transtornos de humor. Originalmente, não foi idealizada como instrumento diagnóstico para identificação de depressão, entretanto, conforme sinalizou Snaith (1996), tem sido amplamente empregada com finalidade diagnóstica e como critério de inclusão em ensaios farmacológicos.

A validade da escala HDRS foi demonstrada em várias pesquisas. Hedlund e Vieweg (1979) analisaram as informações de confiabilidade e consistência interna obtidas com base em nove estudos. Os coeficientes de consistência interna variaram de 0,83 a 0,94 e a confiabilidade entre avaliadores da escala foi consistente ao longo dos estudos realizados.

A escala HDRS é amplamente utilizada em ensaios clínicos com medicamentos antidepressivos, avaliando bem mudanças em resposta a intervenções terapêuticas. Ela enfatiza sintomas somáticos e ansiosos, como observado nos quadros clínicos de depressão encontrados na prática clínica.

A escala possui três versões de 17, 21 e 24 itens. A versão de 24 itens foi utilizada na pesquisa (ANEXO A). Os itens da escala são pontuados de zero a dois ou de zero a quatro, de acordo com a intensidade e a frequência dos sintomas. Escores acima de 25 pontos identificam pacientes gravemente deprimidos; entre 18 e 24 pontos referem-se a graus moderados; e entre sete e 17 pontos, graus leves de depressão. Na escala HDRS, a categoria humor representa somente 8% do total de escores. A escala considera muito mais os sintomas vegetativos/ somáticos (28%), cognitivos (28%) e ansiosos (16%) (CALIL; PIRES, 1998). A escala Hamilton deve ser aplicada pelo pesquisador e

requer conhecimento prévio sobre como entrevistar pacientes deprimidos e avaliar sintomas.

3.5.3 Escala *Hospital anxiety and depression* (HADS)

A escala HADS (ZIGMOND; SNAITH, 1983) foi primariamente desenvolvida para rastreio de sintomas afetivos de intensidade baixa em pacientes internados em hospital geral para tratamento de doenças não psiquiátricas. Sua principal diferença em relação às outras escalas para diagnóstico de TDM é que ela não inclui a mensuração de sintomas somáticos ou vegetativos, na medida em que tais sintomas podem ser decorrentes das doenças físicas. Portanto, ela indica o diagnóstico da depressão levando-se em consideração apenas os sintomas relacionados à esfera afetiva e cognitiva.

A escala HADS é autoaplicável, possuindo 14 questões, subdivididas em sete itens para depressão (HAD-D) e sete para ansiedade (HAD-A). Optou-se, no entanto, por ler as questões em voz alta para os pacientes, pois vários deles possuíam analfabetismo funcional. A pontuação global em cada subescala situa-se ente zero e 21. O tempo médio de aplicação é de 15 minutos. Em estudo realizado em uma enfermaria de hospital geral no Brasil por Botega *et al.* (1995), a HAD mostrou-se de fácil compreensão pelos pacientes. Os pesquisadores comparam a escala com o diagnóstico psiquiátrico estruturado (SCID-10). As subescalas de ansiedade e depressão tiveram consistência interna de 0,68 e 0,77; com o ponto de corte 8/9, a sensibilidade e especificidade da HAD-D e HAD-A foi de 84,6 e 93,7%, 90,3 e 72,6%, respectivamente. Na pesquisa, a escala não mostrou bom poder discriminatório entre ansiedade e depressão, questionando-se a independência dos constructos, visto que na prática clínica é muito comum a ocorrência concomitante de sintomas ansiosos em pacientes deprimidos, e vice-versa (ANEXO B).

3.6 Análise dos dados

3.6.1 Análise dos fatores associados ao TDM na hepatite C crônica

A análise estatística foi realizada no *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 17.0. A análise de caracterização dos dados foi baseada nas frequências absolutas e porcentagens para as variáveis categóricas; e para as quantitativas, foram utilizados cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. A comparação das porcentagens foi feita pelo teste Qui-quadrado de Pearson assintótico ou exato. A comparação entre as médias foi procedida pelo teste T quando tinha distribuição normal e pelo Teste Mann Whitney quando não tinha distribuição normal. O teste de normalidade usado foi o Shapiro Wilk. A análise de associação entre as variáveis do estudo e a depressão atual foi feita pelo modelo linear generalizado de Poisson, inicialmente de forma univariada e posteriormente de forma multivariada. As variáveis candidatas ao modelo multivariado ($p \leq 0,20$) foram selecionadas e ajustadas todas conjuntamente e passo a passo foram retiradas as menos significativas até ficarem no modelo multivariado todas as variáveis significativas no nível de 0,05. O teste de qualidade de ajuste do modelo foi o Deviance. O modelo linear generalizado de Poisson foi adotado devido à prevalência do TDM ser maior que 0,20. Vários estudos têm mostrado que em avaliações transversais é necessário estimar as razões de prevalência. Para avaliar a força da associação foi empregado o modelo generalizado de Poisson.

3.6.2 Análise de concordância entre escalas de depressão em pacientes com hepatite C crônica

A análise de concordância foi realizada entre as escalas HADS e HDRS com a entrevista psiquiátrica estruturada M.I.N.I. *Plus*. Foram calculados os valores de sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (VPP) e (VPN) e área da curva *Receive operating characteristic* (ROC). Finalmente, foram construídas curvas ROCs para verificar se outros pontos de corte teriam melhores

valores de sensibilidade e especificidade para o TDM em pacientes com hepatite C crônica.

3.7 Aspectos de bioética e de assistência

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

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização sociodemográfica e clínica dos pacientes incluídos no estudo

Foram incluídos 134 pacientes com hepatite C crônica, sendo 57 (42,5%) do sexo masculino e 77 (57,5%) do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 53 ± 11 anos. O tempo médio de diagnóstico da infecção pelo HCV foi de $23 \pm 10,1$ anos. Entre os pacientes que participaram do estudo, 14 (10,4%) haviam realizado tratamento com interferon há mais de seis meses do início do estudo; 69 (53,1%) apresentavam comorbidade clínica no momento da avaliação: hipertensão arterial sistêmica (n=51; 38%), diabetes (n=27; 20,2%) e insuficiência renal crônica (n=6; 4,4%); e 22 (16,4%) manifestavam cirrose hepática sem encefalopatia associada. Nas TAB. 1 e 2 encontram-se as características sociodemográficas e clínicas da população acompanhada.

TABELA 1 - Características sociodemográficas dos indivíduos incluídos no estudo (n=134)

Variáveis	n (%)
Idade (média ± DP)	53,1(11,2)
≤ 40 anos	15 (11,2)
41 a 60 anos	84 (62,7)
≥ 61 anos	35 (26,1)
Sexo	
Masculino	57 (42,5)
Feminino	77 (57,5)
Trabalhou nos últimos 12 meses ^a	
Sim	76 (58,0)
Não	55 (42,0)
Estado civil ^b	
Casado	79 (60,3)
Não casado	52 (39,7)
Escolaridade ^c	
Ensino fundamental	69 (52,3)
Ensino médio	45 (34,1)
Graduação	9 (6,8)
Pós-graduação	2 (1,5)
Não sabe ler/não respondeu	7 (5,3)
História de uso drogas injetáveis	
Sim	16 (11,9)
Não	118 (88,1)

DP, desvio-padrão; ^a 97,8% respostas; ^b 97,8% respostas; ^c 98,5% respostas.

TABELA 2 - Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo (n=134)

Variáveis	n (%)
Presença de comorbidade clínica ^a	
Sim	69 (53,1)
Não	61 (46,9)
Hipertensão arterial sistêmica	
Sim	51 (38,0)
Não	83 (62,0)
Diabetes	
Sim	27 (20,2)
Não	107 (79,8)
Cirrose	
Sim	22 (16,4)
Não	112 (83,6)
Genótipo viral ^b	
1	74 (82,2)
2	3 (3,3)
3	12 (13,3)
Tratamento prévio com interferon	
Sim completo	11 (8,2)
Sim incompleto	03 (2,2)
Tempo de Infecção estimado (média ± DP)	23 ± 10,1

n= número de pacientes; DP= desvio-padrão; ^a 97% respostas; ^b 66,4% respostas.

Do total de indivíduos avaliados, 91 (67,9%) tinham pelo menos um transtorno psiquiátrico associado. Entre os diagnósticos encontrados, o mais frequente nos pacientes com hepatite C crônica foi o TDM (n=41; 30,6%). Entre os transtornos ansiosos, o de ansiedade generalizada foi o mais frequente (n= 11, 8,2%), seguido pelo transtorno de pânico (n=4, 3,0%). A frequência de uso abusivo ou dependência atual de substâncias não álcool e álcool foi de 3,7 e 9,7%, respectivamente. Destaca-se também a baixa frequência de transtornos psiquiátricos graves, como transtornos psicóticos (1,5%) e de humor bipolar (0,7%). A TAB. 3 mostra a frequência de transtornos psiquiátricos entre os pacientes do estudo.

TABELA 3 - Prevalência de transtornos psiquiátricos (M.I.N.I. *Plus*) em pacientes com hepatite C crônica (n=134)¹

Transtornos Psiquiátricos (M.I.N.I. <i>Plus</i>)	n (%)
Transtorno depressivo maior atual	41 (30,6)
Transtorno depressivo maior no passado	27 (20,1)
Transtorno de ansiedade generalizada	11 (8,2)
Transtorno do pânico	04 (3,0)
Transtorno obsessivo-compulsivo	03 (2,2)
Transtorno de estresse pós-traumático	02 (1,5)
Outros transtornos ansiosos	12 (9,0)
Abuso ou dependência de álcool atual	13 (9,7)
Abuso ou dependência de álcool no passado ²	38 (28,4)
Abuso ou dependência de drogas atual	05 (3,7)
Abuso ou dependência de drogas no passado	13 (9,7)
Transtornos psicóticos	02 (1,5)
Transtorno de humor bipolar	01 (0,7)

¹ 59 (44%) pacientes apresentava dois ou mais transtornos psiquiátricos; ² no passado, uso ao longo da vida, porém, em abstinência nos últimos 12 meses.

4.2 Transtorno depressivo maior em pacientes com hepatite C crônica: análise descritiva e de suas associações

A idade foi a única variável que apresentou diferença estatisticamente significativa entre pacientes com hepatite C crônica com e sem TDM (DSM-IV) (TAB. 4). Pacientes com idade superior a 60 anos tiveram menos prevalência de TDM (14,6%, $p=0,03$) (GRÁF. 1). Do total de 41 pacientes com depressão, 53,7, 26,8 e 12,2% apresentavam depressão leve, moderada e grave, respectivamente, segundo a classificação de Hamilton (GRÁF. 2). Não houve diferença entre os grupos em relação ao sexo, à escolaridade, ao trabalho e ao estado civil (TAB. 4). Ainda, não houve diferença em relação ao tempo de infecção, ao genótipo viral, ao tratamento prévio com INF, à cirrose e ao uso de drogas injetáveis (TAB. 4).

GRÁFICO 1 - Prevalência de transtorno depressivo maior (TDM) (DSM-IV) em pacientes com hepatite C crônica em relação à faixa etária

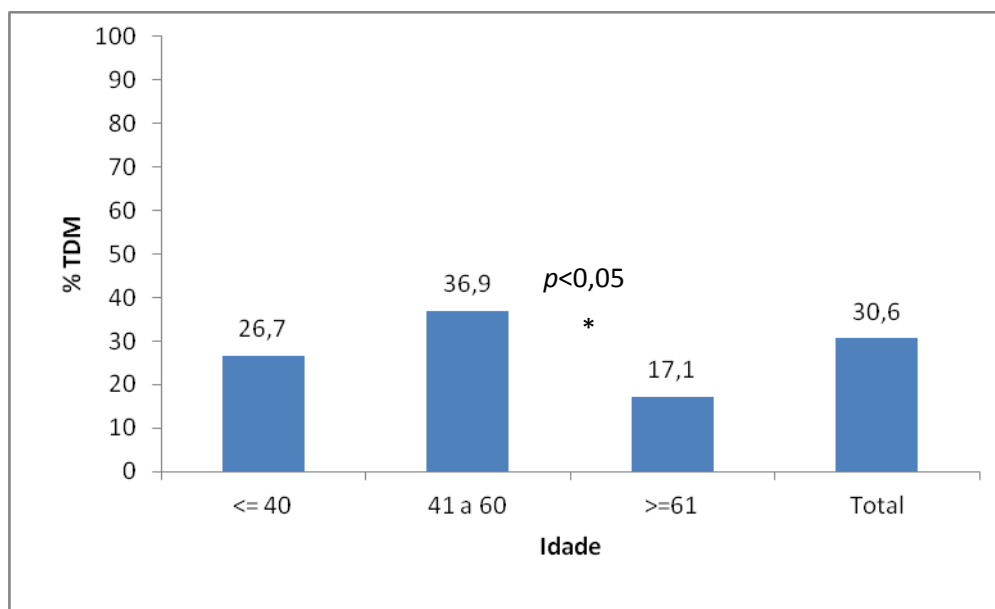


GRÁFICO 2 - Análise da gravidade do transtorno depressivo maior (TDM) (DSM-IV) nos pacientes com hepatite C crônica segundo a classificação de HDRS

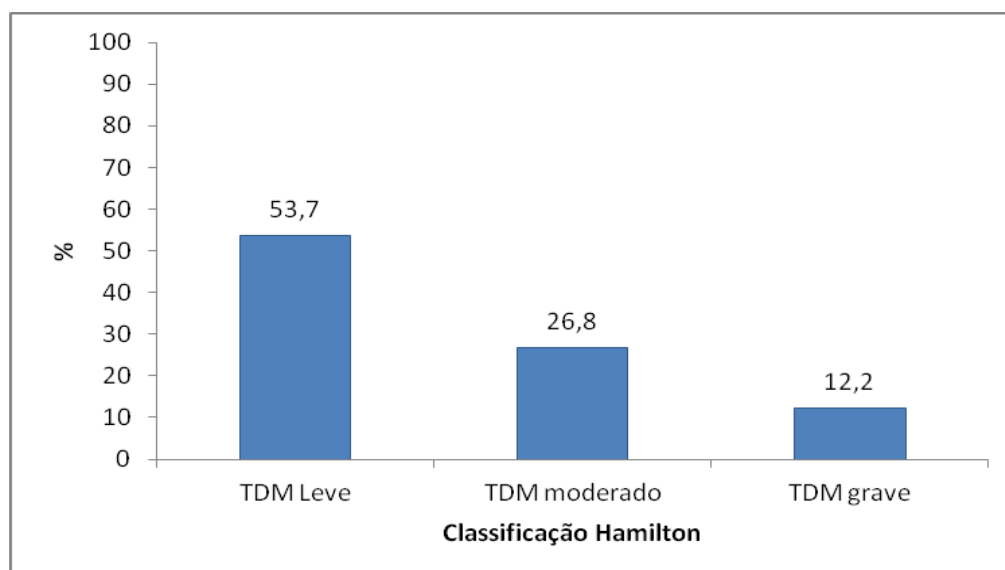


TABELA 4 - Comparação das características sociodemográficas e clínicas dos pacientes com e sem transtorno depressivo maior (M.I.N.I. *Plus*)

Variáveis	Transtorno depressivo maior (M.I.N.I. <i>Plus</i>)		p
	Sim n=41 (%)	Não n=93 (%)	
Idade geral (média ± DP)	51,9 (9,9)	53,7(11,8)	0,40
<=40 anos	4 (9,8)	11 (11,8)	
41 a 60 anos	31 (75,6)	53 (57,0)	
>=61 anos	6 (14,6)	29 (31,2)	0,03*
Sexo			
Masculino	15 (36,6)	42 (45,2)	
Feminino	26 (63,4)	51 (54,8)	0,36
Trabalhou nos últimos 12 meses			
Sim	25 (62,5)	51 (56,0)	
Não	15 (37,5)	40 (44,0)	0,61
Estado Civil			
Casado	22 (56,4)	57 (62,0)	
Não casado	17 (43,6)	35 (38,0)	0,55
Escolaridade			
Ensino fundamental	25 (62,5)	44 (47,8)	
Ensino médio	12 (30,0)	33 (35,9)	0,42
Graduação	1 (2,5)	8 (8,7)	
Pós-graduação	0 (0,0)	2 (2,2)	
Não sabe ler/não respondeu	2 (5,0)	5 (5,4)	
Uso drogas injetáveis			
Sim	4 (9,8)	12 (12,9)	0,61
Não	37 (90,2)	81 (87,1)	
Presença de comorbidade clínica			
Sim	25 (62,5)	44 (48,9)	
Não	15 (37,5)	46 (51,51)	0,18
Cirrose			
Sim	8 (20,0)	14 (15,7)	
Não	32 (80,0)	75 (84,3)	0,55
Genótipo 1	20 (76,9)	51 (87,9)	
Outros genótipos	6 (23,1)	7 (12,1)	0,20
Tratamento prévio INF			
Sim	4 (9,8)	7 (7,5)	
Não	37 (90,2)	83 (89,2)	0,47
Tempo de infecção (média ± DP)	21 ± 8,7	24 ± 10,6	0,16
Albumina	4,2 ± 0,6	4,3 ± 0,6	0,76
Proteínas totais	7,80 ± 0,72	7,75 ± 0,63	0,74
Bilirrubinas totais	0,80 ± 0,80	0,70 ± 0,55	0,84
Transaminase glutâmico-oxalacética	56 ± 44	63 ± 40	0,47
Transaminase glutâmico-pirúvica	53 ± 28	66 ± 54	0,21

A análise da frequência de comorbidade psiquiátrica nos pacientes com hepatite C crônica e transtorno depressivo maior mostrou associação significativa com o transtorno de pânico ($p < 0,01$) e com o transtorno de ansiedade generalizada ($p < 0,01$). Não houve diferença significativa entre os grupos com e sem TDM em relação ao abuso ou dependência de drogas ou álcool (TAB. 5 e GRÁF. 3). Verificou-se significativo aumento da frequência de TDM em pacientes que apresentavam outra comorbidade psiquiátrica associada (46,3 vs. 16,1%, $p < 0,01$).

TABELA 5 - Prevalência de outra comorbidade psiquiátrica nos pacientes com hepatite C crônica em relação ao transtorno depressivo maior (DSM-IV)

Transtornos psiquiátricos	Transtorno depressivo maior (DSM-V)				<i>p</i>
	Sim (n=41)		Não (n=93)		
	n	(%)	n	(%)	
Transtornos psicóticos	1	(1,1)	1	(2,4)	0,55
TDM no passado	12	(29,3)	15	(16,1)	0,08
Transtorno bipolar	1	(1,1)	0	(0,0)	0,50
Transtorno ansiedade generalizada ¹	7	(17,1)	4	(4,3)	0,01
Transtorno de estresse pós-traumático	1	(1,1)	1	(2,4)	0,55
Transtorno obsessivo e compulsivo	1	(2,4)	2	(2,2)	0,92
Transtorno do pânico ¹	4	(9,8)	0	(0,0)	< 0,01
Abuso ou dependência de álcool atual	6	(14,6)	7	(7,5)	0,20
Abuso ou dependência de álcool passado	12	(29,3)	26	(28,0)	0,88
Abuso ou dependência de drogas atual	3	(7,3)	2	(2,2)	0,15
Abuso ou dependência de drogas no passado	3	(7,3)	10	(10,8)	0,54
Comorbidade psiquiátrica	19	(46,3)	15	(16,1)	< 0,01

¹ $p \leq 0.05$. Teste Qui-quadrado de Pearson assintótico.

Para a avaliação dos fatores associados ao TDM na hepatite C crônica, foi realizado modelo de regressão logística. Foram excluídos da análise os 14 pacientes com história de uso prévio de interferon. Realizou-se primeiro a análise univariada (TAB. 6), sendo incluídos para a análise multivariada os fatores que

apresentaram nível de significância $p=0,02$ e cujos dados não estavam incompletos. Os itens que entraram na análise multivariada foram: idade, escolaridade, diabetes *mellitus*, transtorno depressivo no passado e transtornos ansiosos. Como mostrado na TAB. 6, os fatores que se correlacionaram com TDM foram: história de transtorno depressivo no passado [razão de prevalência (RP)=2], transtornos de ansiedade (RP=2,5) e diabetes (RP=1,9). Idade acima de 60 anos correlacionou-se como fator de proteção (RP=0,35) (TAB. 7).

TABELA 6 - Análise univariada dos fatores associados ao TDM em pacientes com hepatite C crônica

Variáveis	Transtorno depressivo maior (DSM-IV)		RP	IC 95% RP	p
	Sim	Não			
Idade					
0 a 60 anos	33 (36,7)	57 (63,3)	2,75	1,06 - 7,12	0,04
>=61 anos	4 (13,3)	26 (86,7)	1		
Sexo					
Masculino	14 (26,9)	38 (73,1)	0,80	0,46 - 1,39	0,42
Feminino	23 (33,8)	45 (66,2)	1		
Estado civil					
Não casado	14 (29,2)	34 (70,8)	0,96	0,54 - 1,69	0,88
Casado	21 (30,4)	48 (69,6)	1		
Tempo de escolaridade					
Até 4 anos	23 (39,0)	36 (61,0)	1,77	0,99 - 3,15	0,05
Maior 4 anos	13 (22,0)	46 (78,0)	1		
Trabalho últimos 12 meses					
Sim	22 (31,9)	47 (68,1)	1,21	0,70 - 2,06	0,50
Não	14 (29,2)	34 (70,8)	1		
Genótipo					
Outro	5 (50,0)	5 (50,0)	1,75	0,84 - 3,64	0,13
1	18 (28,6)	45 (71,4)	1		
Comorbidade clínica					
Sim	22 (36,1)	39 (63,9)	1,44	0,82 - 2,53	0,20
Não	14 (25,0)	42 (75,0)	1		
Diabetes <i>mellitus</i>					
Sim	10 (43,5)	13 (56,5)	1,61	0,91 - 2,84	0,10
Não	26 (27,1)	70 (72,9)	1		
Hipertensão arterial					
Sim	14 (31,8)	30 (68,2)	1,09	0,62 - 1,89	0,77
Não	22 (29,3)	53 (70,7)	1		

Continua TAB. 6

Variáveis	Transtorno depressivo maior (DSM-IV)		RP	IC 95% RP	p
	Sim	Não			
Insuficiência renal					
Sim	0 (0,0)	6 (100,0)	-	-	0,17
Não	36 (31,9)	77 (68,1)			
Cirrose					
Sim	6 (31,6)	13 (68,4)	1,01	0,49 - 2,09	0,98
Não	30 (31,3)	66 (68,3)	1		
Tempo de infecção ¹	20,9 ± 8,7	23,9 ± 10,6			0,13
Albumina	4,2 ± 0,6	4,3 ± 0,6			0,76
Proteínas totais	7,8 ± 0,72	7,8 ± 0,63			0,74
Bilirrubinas totais	0,8 ± 0,8	0,7 ± 0,6			0,84
Transaminase glutâmico-oxalacética	56 ± 44	63 ± 40			0,47
Transaminase glutâmico-pirúvica	53 ± 28	66 ± 54			
T. depressivo maior prévio					
Sim	10 (47,6)	11 (52,4)	1,75	1,01 - 3,03	0,05
Não	27 (27,3)	72 (72,7)	1		
T. ansiedade generalizada					
Sim	6 (60,0)	4 (40,0)	2,13	1,18 - 3,83	0,01
Não	31 (28,2)	79 (71,8)	1		
T. estresse pós-traumático					
Sim	1 (50,0)	1 (50,0)	1,64	0,40 - 6,73	0,49
Não	36 (30,5)	82 (69,5)	1		
Transtorno do pânico					
Sim	3 (100,0)	0 (0,0)	3,44	2,59 - 4,57	< 0,01
Não	34 (29,1)	83 (70,9)	1		
T. obsessivo compulsivo					
Sim	1 (33,3)	2 (66,7)	-	-	1,00
Não	36 (30,8)	81 (69,2)			
Transtornos de ansiedade					
Sim	14 (63,6)	8 (36,4)	2,71	1,68 - 4,37	< 0,01
Não	23 (23,5)	83 (69,2)	1		
Uso de drogas injetáveis					
Sim	4 (25,0)	12 (75,0)	0,79	0,32 - 1,93	0,60
Não	33 (31,7)	71 (68,3)	1		
Tabagismo atual					
Sim	6 (33,3)	12 (66,7)	-	-	0,72
Não	25 (29,1)	61 (70,9)			
Abuso ou dependência de álcool					
Sim	14 (35,9)	25 (64,1)	1,26	0,73 - 2,18	0,40
Não	23 (28,4)	58 (71,6)	1		
Abuso ou dependência de drogas não álcool					
Sim	5 (31,3)	11 (68,8)	1,02	0,47 - 2,22	0,97
Não	32 (30,8)	72 (69,2)	1		

1, média ± DP.

TABELA 7 - Análise multivariada de fatores associados ao TDM em pacientes com hepatite C crônica

Variáveis	RP	IC 95% RP	p
Transtorno depressivo maior passado			
Sim	2,05	1,25 - 3,37	< 0,01
Não	1		
Transtornos ansiosos			
Sim	2,52	1,61 - 3,94	< 0,01
Não	1		
Diabetes <i>mellitus</i>			
Sim	1,89	1,14 - 3,17	0,01
Não	1		
Idade			
<60 anos	1		
≥60 anos	0,35	0,15 - 0,80	0,01

Teste deviance de qualidade de ajuste valor-P =0,612.

4.3 Análise de concordância das escalas HDRS e HAD

4.3.1 Escala HADS (HAD-D e HAD-A)

A escala HADS é subdividida em HAD-D para diagnóstico de depressão e HAD-A para avaliação de ansiedade. Porém, conforme sinalizaram Botega *et al.* (1995), as subescalas possuem validade convergente, com pouco poder de discriminação entre ansiedade e depressão. Por isso, foram analisadas ambas as subescalas para o diagnóstico de depressão, comparando com a entrevista clínica estruturada (M.I.N.I. *Plus*). Foram incluídos na análise de concordância somente os pacientes sem história de tratamento prévio com interferon (n=120).

A média e o desvio-padrão de pontuação na subescala HAD-D (depressão) e HAD-A nos pacientes com hepatite C crônica com TDM foram de 10 (± 5) e 9,5 ($\pm 4,5$) e no grupo de paciente sem TDM foram de 2,9 ($\pm 3,7$) e 3,7 ($\pm 3,4$), respectivamente. A subescala HAD-D apresentou boa concordância, com

coeficiente Kappa de 0,639 e área sob a curva ROC de 0,903. A área sob a curva ROC mede a habilidade de uma escala em distinguir dois grupos. A área sob a curva igual a 1 indica perfeita discriminação diagnóstica entre dois grupos. Mas se ela for igual a 0,5, indica que discriminação é igual à encontrada pelo acaso. Já a subescala HAD-A apresentou concordância razoável (índice Kappa=0,540) e área sob a curva ROC de 0,859. Ambas as subescalas apresentaram baixa sensibilidade (67,6 e 56,7%, respectivamente) e alta especificidade (93,2%), utilizando como ponto de corte oito. O melhor ponto de corte para as subescalas HAD-D e HAD-A com sensibilidade de 83,8 e 81,0% e especificidade de 82,4 e 78,4% foi cinco (TAB. 7, 8 e 9).

4.3.2 Escala Hamilton (HDRS)

A média de pontuação e desvio-padrão da escala de HDRS nos pacientes com depressão e hepatite C crônica foi significativamente mais alta que no grupo sem depressão ($16 \pm 6,4$ x $4 \pm 4,5$). A escala Hamilton apresentou boa concordância, com índice Kappa de (0,664) e área sob a curva excelente (0,931). A sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, 91,9 e 80,0%. O ponto de corte com melhor sensibilidade/especificidade segundo a análise da curva ROC foi seis (TAB. 8, 9 e 10).

TABELA 8 - Médias de pontuação nas escalas HADS e HDRS

Escalas	Transtorno depressivo maior (M.I.N.I. Plus)		Valor-P
	Sím (média ± DP)	Não (média ± DP)	
HAD-D ¹	10,5 (±4,8)	2,9 (±3,7)	<0,01
HAD-A ²	9,5 (±4,5)	3,7 (±3,4)	<0,01
HDRS ³	16,0 (±6,4)	4,0 (±4,5)	<0,01

1 HAD-D = Escala Hospitalar de ansiedade e depressão – subescala depressão; 2 HAD-A = Escala Hospitalar de ansiedade e depressão – subescala ansiedade; 3 HDRS = Escala de depressão de Hamilton.

TABELA 9 - Índice Kappa e área sob a curva ROC das escalas HAD-D, HAD-A e HDRS nos pacientes com hepatite C crônica e TDM (M.I.N.I. *Plus*)

Escalas	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Kappa	Área sob a curva ROC
HAD-D ¹	67,6%	93,2%	83,3%	85,2%	0,639	0,903 (0,832-0,951)
HAD-A ¹	56,7%	93,2%	80,8%	81,2%	0,540	0,859 (0,780-0,918)
HDRS ²	91,9%	80,0%	69,4%	95,2%	0,664	0,931 (0,866-0,970)

1 ponto de corte=8; 2 ponto de corte=7.

TABELA 10 - Melhores pontos de corte segundo curva ROC para as escalas HAD-D, HAD-A e HDRS

Escalas	Ponto de Corte	Sensibilidade	Especificidade
HAD-D	>5	83,8%	82,4%
HAD-A	>5	81,0%	78,4%
HDRS	>6	91,9%	79,7%

5 DISCUSSÃO

5.1 O transtorno depressivo na hepatite C crônica: características clínicas e fatores associados

O presente estudo confirmou a elevada prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com a infecção crônica pelo HCV. Dos pacientes avaliados, 59 (44%) apresentavam pelo menos um diagnóstico psiquiátrico. Entre esses, 33 (44%) tinham duas ou mais comorbidades psiquiátricas no momento da avaliação. Entre os transtornos psiquiátricos encontrados, o TDM teve a mais alta frequência (n=40; 30,6%), seguido pelos transtornos ansiosos (21,7%) e pelo abuso ou dependência de drogas álcool e não álcool (13,4%). A prevalência de transtornos psicóticos e transtorno de humor bipolar foram de 1,5 e 0,7%, respectivamente. De forma semelhante, Batista-Neves *et al.* (2009) utilizaram o instrumento M.I.N.I. *Plus* para avaliar a frequência de comorbidades psiquiátricas em 95 pacientes com hepatite C crônica acompanhados em um ambulatório de doenças hepáticas do hospital universitário da Universidade Federal da Bahia (UFBA). A frequência encontrada na pesquisa foi: 26 (28,9%) com abuso ou dependência de álcool ou outras substâncias, 17 (18,9%) com transtornos do humor e 14 (15,6%) com transtornos ansiosos. Apesar da reduzida frequência de abuso ou dependência de substâncias, nossa investigação encontrou frequência superior de TDM (30,6%), semelhante à detectada por Dwight *et al.* (2000), Yovtcheva *et al.* (2001) e Golden, O'Dwyer e Conroy (2005), que também empregaram entrevistas clínicas estruturadas para o diagnóstico de depressão em pacientes com hepatite C crônica.

Quanto às comorbidades clínicas identificadas nos pacientes com TDM, a presente pesquisa não acusou diferença entre os indivíduos com ou sem comorbidade clínica no geral e o TDM [25 (62,5%) vs 15 (37,5%); $p=0,18$]. As doenças clínicas mais frequentes foram: hipertensão arterial sistêmica (n=14; 38,8%) e diabetes (n=10; 27,7%). Com base na grande demanda de pacientes com doença renal crônica e hepatite C crônica, esses pacientes foram incluídos no estudo a despeito da doença renal avançada. Ao analisar o TDM em pacientes

HCV-positivo com e sem DRC, não foi apurada diferença estatisticamente significativa ($p=0,18$), porém o número de pacientes com DRC foi muito baixo ($n=6$). Prospectivamente, a nossa intenção foi aumentar a inclusão desses pacientes e efetuar análise desse grupo de pacientes.

Na população em geral, o TDM é mais comum em mulheres, chegando a ser duas vezes mais frequente. Neste trabalho essa diferença não foi registrada. Resultado semelhante foi obtido em dois trabalhos previamente conduzidos empregando metodologias semelhantes (FÁBREGAS *et al.*, 2011; GALLEGOS-OROZCO *et al.*, 2003).

Ainda, em relação ao papel do sexo na correlação com o surgimento de TDM em pacientes com hepatite C crônica, verificou-se se a frequência do uso de substâncias álcool e não álcool poderia ser o fator subjacente. O uso abusivo e dependência de álcool e outras drogas foi mais predominante no sexo masculino (49,1 vs 9,1%, $p<0,01$; 21,1 vs 6,5%, $p=0,02$, respectivamente) Entretanto, quando se analisaram somente os pacientes com TDM do sexo masculino, o uso abusivo ou dependência de álcool e outras substâncias não se associou à depressão (42,9 vs 66,7%, $p=0,141$; 19 vs 26,7%, $p=0,71$, respectivamente). Possivelmente a infecção pelo HCV tem mais efeito no desencadeamento do TDM do que o fator sexo (APÊNDICE B – TAB. 11 e 12).

Em relação à sintomatologia depressiva, não houve diferença entre as médias de pontuação na escala Hamilton para o *cluster* de sintomas somático/vegetativo e cognitivo/afetivo [8,5 ($\pm 3,7$) e 6,9 ($\pm 3,0$), $p=0,13$; respectivamente]. A maioria dos pacientes (53%) exibiu sintomatologia leve segundo a classificação de gravidade da escala Hamilton. Embora a maior parte dos casos fosse leve, 47% tiveram sintomas moderados a graves que justificaram intervenção farmacêutica e cuidados específicos. Lee *et al.* (1997) constataram que 2/3 dos pacientes com depressão estavam em uso de antidepressivos.

Nosso estudo não encontrou correlação entre a presença de cirrose e/ou alterações das aminotransferases e o diagnóstico de TDM. Resultado semelhante foi notificado por Dwight *et al.* (2000) e Gallegos-Orozco *et al.* (2003), que não relataram correlação entre a gravidade da lesão hepática ou cirrose e o TDM (Dwight, Kowdley *et al.* 2000; Gallegos-Orozco, Fuentes *et al.* 2003). Também não encontramos correlação entre o genótipo viral ou o tempo de infecção e o

TDM. Este resultado é interessante e leva a supor que as taxas de depressão não seriam mais bem explicadas por outros efeitos indiretos da doença hepática.

A análise multivariada revelou correlação significativa entre TDM e história de episódio depressivo maior (RP: 2; IC 95%: 1,25-3,37), transtornos ansiosos atuais (RP: 2,5; IC 95%: 1,6-3,9) e diabetes (RP: 1,9; IC 95%: 1,1-3,1). Em relação à faixa etária, a idade acima de 60 anos mostrou-se fator de proteção (RP=0,35, IC 95% 0,15-0,80).

A associação entre ansiedade e depressão é bastante comum na prática clínica. Alguns autores questionam se seriam as duas entidades clínicas distintas ou se formariam um *continuum*, já que sintomas depressivos são frequentemente encontrados em pacientes com transtornos ansiosos, e vice-versa. A fisiopatologia dos dois transtornos parece ter semelhanças significativas, como coincidência das alterações no sistema serotoninérgico e a similaridade em relação ao tratamento farmacológico. Do ponto de vista epidemiológico, Kessler *et al.* (1996), em grande estudo de base epidemiológica nos Estados Unidos da América (EUA), verificaram que 58% das pessoas que apresentavam o diagnóstico de depressão ao longo da vida também tinham transtornos de ansiedade. Nossa pesquisa obteve que o risco de ter TDM é 2,5 vezes mais alto em pacientes com transtornos ansiosos. A relação parece ser multifatorial e, possivelmente, mecanismos fisiopatológicos comuns possam estar relacionados, incluindo-se alterações no sistema serotoninérgico em decorrência da ação de citocinas pró-inflamatórias. Por ser estudo transversal, não se pode concluir se os transtornos ansiosos seriam fatores de risco para o desenvolvimento do TDM ou se por suas semelhanças fisiopatológicas pacientes com hepatite C crônica podem também estar vulneráveis a desenvolver ambas as condições. Quanto à abordagem terapêutica, a associação entre TDM e transtornos ansiosos requer tratamento mais intensivo e com doses medicamentosas mais altas para atingir remissão.

Aqui não se descreveu associação entre os transtornos relacionados ao uso de substâncias e o TDM, mesmo quando analisado somente o sexo masculino. Os dados na literatura não são homogêneos e possivelmente refletem as características peculiares das populações avaliadas. No entanto, vários autores sugerem que o uso de substâncias pode ser um fator associado ao TDM nos pacientes com HCV do sexo masculino. El-Serag *et al.* (2002) realizaram

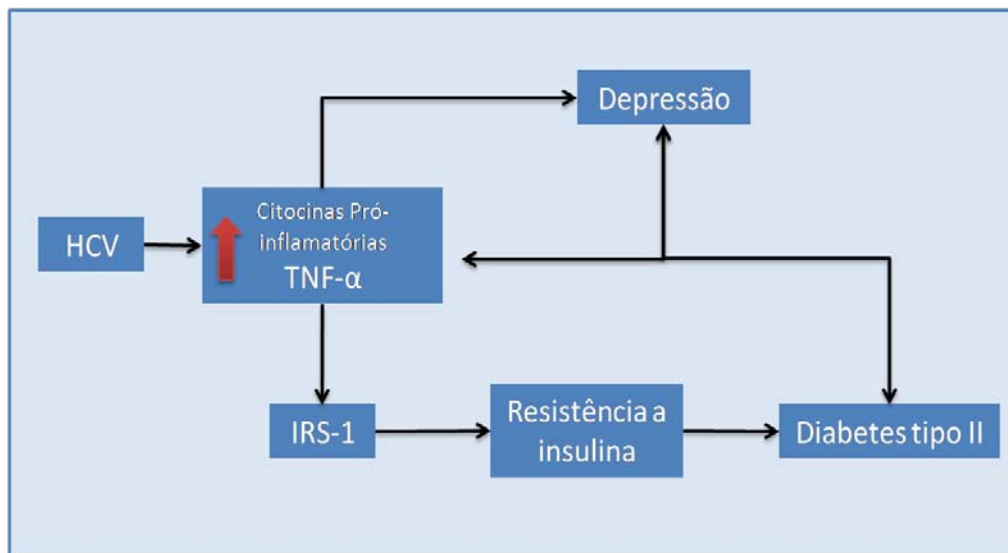
associação entre uso abusivo e dependência de substância, incluindo álcool, e depressão. Na população avaliada, 99% eram homens, todos veteranos de guerra e com prevalência de uso de substâncias bastante elevada (95%). Também no estudo de Golden, O'Dwyer e Conroy (2005) a maioria dos pacientes eram homens (75%), sendo o uso atual de metadona o único fator claramente associado à depressão. Somente para Weinstein *et al.* (2011) o uso excessivo de álcool esteve associado a sintomas depressivos independentemente do sexo. No entanto, os critérios diagnósticos para o uso abusivo ou dependência de álcool não foram esclarecidos no estudo.

O presente trabalho evidenciou que o diabetes em pacientes com hepatite C crônica está associado a risco duas vezes mais alto de TDM. Na literatura já é bem descrita a associação entre diabetes e depressão (ANDERSON *et al.*, 2001; MUSSELMAN *et al.*, 2003). Essa relação parece ser bidirecional, já que o diabetes aumenta o risco de ter depressão em até 24% (NOUWEN *et al.*, 2010), assim como a depressão é um fator de risco comprovado para o surgimento de diabetes e de suas complicações (MUSSELMAN *et al.*, 2003). Do mesmo modo, vários estudos epidemiológicos desde 1994 têm demonstrado que o diabetes está associado à hepatite C crônica (NOTO; RASKIN, 2006). Evidências recentes também acentuam que o HCV pode ser um fator de risco independente para o surgimento do diabetes, haja vista que o HCV está associado ao aumento da resistência insulínica a partir da inibição do receptor de insulina-1 dos adipócitos por intermédio do TNF- α .

Possivelmente múltiplos fatores podem estar envolvidos na associação hepatite C-diabetes-depressão encontrada neste trabalho. Pacientes com depressão tendem a cuidar menos de sua saúde, são mais sedentários, predispondo-se ao surgimento de doenças metabólicas como o diabetes. Assim como o diabetes e a hepatite C são doenças crônicas com importante comprometimento funcional e na qualidade de vida, do ponto de vista biológico alterações imunológicas podem, em parte, ser responsáveis por essa associação. Citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α são elevadas em pacientes com diabetes e com TDM (MUSSELMAN *et al.*, 2003). Da mesma forma, Loftis *et al.* (2008) referiram a associação entre o aumento do nível sérico de TNF- α e IL-1 β e a gravidade dos sintomas depressivos nos pacientes com hepatite C crônica. Acredita-se que pacientes com citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α estejam

intermediando esse processo, sendo responsável pelo surgimento tanto do diabetes tipo II quanto da depressão.

FIGURA 7 - Associação hepatite C, depressão e diabetes



5.2 Análise das escalas HRDS e HADS como instrumento diagnóstico do TDM em pacientes com hepatite C crônica

Do nosso conhecimento, este estudo foi um dos primeiros a validarem as características psicométricas da escala Hamilton em comparação com o diagnóstico clínico estruturado (M.I.N.I. *Plus*) para o TDM em pacientes com hepatite C crônica. A escala mostrou ter bom poder discriminativo com a área sob a curva ROC=0,931. Ela também apresentou boa sensibilidade (91,1%), possivelmente por incluir em seus itens sintomas somáticos e vegetativos que reproduzem melhor o contexto clínico do TDM. Apesar de se mostrar uma escala mais sensível que a HADS, a escala Hamilton oferece a possibilidade de uso clínico mais restrito, pois, além de não ser autoaplicável, necessita de profissional com experiência no diagnóstico de depressão. Ainda assim, o resultado é importante, visto que a Hamilton é a principal escala usada em pesquisas clínicas em psiquiatria e psicofarmacologia.

A escala HADS já havia sido avaliada em dois estudos prévios em pacientes com HCV (FABREGAS *et al.*, 2011; GOLDEN; CONROY; O'DWYER,

2007). Nossos resultados ressaltaram que a escala mostrou bom poder discriminativo com a área sob a curva ROC=0,903 e especificidade de 93,2%. Apesar disso, sua sensibilidade foi baixa (67,6%). Idealmente, seria interessante aumentar a sensibilidade da escala a partir da redução da pontuação mínima para que a mesma possa ser utilizada como rastreio do TDM, haja vista que é uma escala autoaplicável e rápida (ANEXO D). Quando o escore é indicativo de depressão, a HAD-D apresenta boa correlação com o diagnóstico clínico considerado padrão-ouro. Conforme demonstrado em estudos prévios, a subescala HAD-A, idealizada para diagnosticar quadros ansiosos, também teve bom poder discriminativo para o diagnóstico de depressão. Esse resultado possivelmente se deve a dois fatores. Primeiro, à prevalência significativamente aumentada de transtornos ansiosos nos paciente com TDM; segundo aos sintomas ansiosos, que são frequentemente encontrados em pacientes com depressão.

Poucos estudos validaram o uso de escalas para o rastreio diagnóstico de depressão em pacientes com hepatite C crônica. Além disso, a maioria deles avaliou pacientes bastante heterogêneos do ponto de vista clínico, como os de Golden, Conroy e O'dwyer (2007) e Fábregas *et al.* (2011). O primeiro analisou 88 pacientes com hepatite C crônica, sendo 40% deles portadores de HIV. Já o segundo avaliou 75 pacientes com hepatite c crônica em diferentes estágios do tratamento, sendo que 58% estavam em tratamento com interferon ou haviam feito uso do mesmo. Pelo que se sabe, este é um dos poucos trabalhos na literatura que analisaram as características psicométricas da escala HADS e HDRS em pacientes com hepatite C crônica mono infectados e sem uso prévio ou atual de interferon.

É importante a busca por instrumentos diagnósticos que possam ser de simples aplicação e que padronizem o diagnóstico para os médicos em geral e principalmente aqueles que lidam com pacientes com doenças crônicas, como hepatite C cuja prevalência de depressão é alta e interfere significativamente na qualidade de vida e no tratamento antiviral. Cabe ressaltar que, apesar de escalas diagnósticas em pesquisas na área da psiquiatria serem amplamente utilizadas, seu uso na prática clínica em nosso meio ainda é pouco comum. Parte disso pode ser explicada pelas limitações das escalas em discriminar os falso-positivos e falso-negativos.

Como limitações do estudo, destacam-se a ausência de grupo-controle composto de indivíduos saudáveis e de pacientes afetados por outras doenças crônicas. A inclusão de grupos-controle poderia contribuir para discernirem-se os sintomas de TDM dos sintomas da hepatite C e permitir-se avaliar se a prevalência de TDM na hepatite C é de fato mais alta que a encontrada na população geral. Outra limitação é o reduzido o número da amostra, que não permite generalizações para toda a gama de pacientes infectados pelo HCV.

6 CONCLUSÃO

A investigação mostrou que o TDM é o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em pacientes com hepatite C crônica e está significativamente associado a transtornos ansiosos, ao diabetes e à história de TDM. A idade acima de 60 anos se mostrou um fator protetor.

As escalas HDRS e HADS apresentaram boa concordância com o diagnóstico do TDM, baseado na entrevista psiquiátrica estruturada. O uso da HDRS pode ser interessante em pesquisas clínicas, pois, além de apresentar boa sensibilidade e especificidade e de avaliar de forma mais abrangente os sintomas depressivos, é importante para ensaios farmacológicos no tratamento do TDM na hepatite C crônica. Suas limitações são referentes à dificuldade de aplicação, por depender de avaliador com experiência em transtornos de humor. Já a escala HADS, apesar da baixa sensibilidade, tem mais aplicabilidade no contexto clínico por ser autoaplicável e de curta duração.

REFERÊNCIAS

ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C. **Hepatology**, v. 26, n. 3 (Suppl. 1, p. 62S-5S, Sep. 1997.

ALTER, M.J.; MAST, E.E. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. **Gastroenterol Clin North Am**, v. 23, n. 3, p. 437-55, Sep. 1994.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 22, n. 3, p. 106-15, 2000.

ANDERSON, R.J. *et al.* The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 24, n. 6, p. 1069-78, Jun., 2001.

ANDRADE, L. *et al.* Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 37, n. 7, p. 316-25, Jul. 2002.

ANDRADE, L. *et al.* The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. **Int J Methods Psychiatr Res**, v. 12, n. 1, p. 3-21, 2003.

ANGELINO, A.F.; TREISMAN, G.J. Evidence-informed assessment and treatment of depression in HCV and interferon-treated patients. **Int Rev Psychiatry**, v. 17, n. 6, p. 471-6, Dec., 2005.

ASSOCIATION AMERICAN PSYCHIATRY. AAP. (editor). **Diagnostic and statistical manual for mental disorders: DSM-IV**, Washington, D.C., 1994.

BARKHUIZEN, A. *et al.* Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. **Am J Gastroenterol**, v. 94, n. 5, p. 1355-60, May, 1999.

BASSIT, L. *et al.* Chronic hepatitis C virus infections in brazilian patients: association with genotypes, clinical parameters and response to long term alpha interferon therapy. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, 41(3):183-9, May 1999.

BATISTA-NEVES, S. *et al.* Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. **Braz J Infect Dis**, v. 13, n. 1, p. 40-3, Feb., 2009.

BELMAKER, R.H.; AGAM, G. Major depressive disorder. **N Engl J Med**, v. 358, n. 1, p. 55-68, Jan. 2008.

BIANCHI, G. *et al.* Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. **Dig Liver Dis**, v. 37, n. 8, p. 593-600, Aug. 2005.

BOTEGA, N.J. *et al.* Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD. **Rev Saude Publica**, v. 29, n. 5, p. 355-63, Oct., 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria 863 de 12/11/2002**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

BULL, S.J. *et al.* Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. **Mol Psychiatry**, v. 14, n. 12, p. 1095-104, Dec., 2009.

CALIL, H.M.; PIRES, M.L.N. Aspectos gerais das escalas de avaliacao de depressao / General aspects of depression rating scales. **Rev Psiquiatr Clín**, São Paulo, v. 25, n. 5, p. 240-4, 1998.

CAMPIOTTO, S. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 1, p. 41-9, Jan., 2005.

CARMO, R.A. *et al.* Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 5, p. 589-98, May, 2002.

CARROLL, B.J. *et al.* Pathophysiology of hypercortisolism in depression. **Acta Psychiatr Scand Suppl**, v. 433, p. 90-103, 2007.

CHENEY, C.P.; CHOPRA, S.; GRAHAM, C. Hepatitis C. **Infect Dis Clin North Am**, v. 4, n. 3, p. 633-67, Sep. 2000.

CHOO, Q.L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359-62, Apr. 1989.

CORREA, H. *et al.* Prolactin response to D-fenfluramine and suicidal behavior in depressed patients. **Psychiatry Res**, v. 93, n. 3, p. 189-99, Apr. 2000.

COUGHLAN, B. *et al.* Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C virus infection. **Br J Health Psychol**, v. 7(Pt 1), p. 105-16, Feb., 2002.

CROW, T.J. Viral causes of psychiatric disease. **Postgrad Med J**, v. 54, n. 637, p. 763-7, nov. 1978.

DINWIDDIE, S.H.; SHICKER, L.; NEWMAN, T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 1, p. 172-4, Jan. 2003.

DWIGHT, M.M. *et al.* Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. **J Psychosom Res**, v. 49, n. 5, p. 311-7, Nov., 2000.

EGEDE, L.E. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 29, n. 5, p. 409-16, Sep.-Oct., 2007.

el-SERAG, H.B. *et al.* Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. **Gastroenterology**, v. 123, n. 2, p. 476-82, Aug. 2002.

FABREGAS, B.C. *et al.* Screening inventories to detect depression in chronic hepatitis C patients. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 34, n. 1, p. 40-5, Jan., 2011.

FERREIRA, C.T.S.; THEMIS, R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Rev Bras Epidemiol**, v. 7, n. 4, p. 473-87, 2004.

FLETCHER, N.F. *et al.* Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. **Gastroenterology**, v. 142, n. 3, p. 634-43 e6, Mar., 2012.

FONTANA, R.J. *et al.* Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. **J Hepatol**, v. 36, n. 3, p. 401-7, Mar., 2002.

FORTON, D.M. *et al.* A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. **AIDS**, v. 19 (Suppl 3), p. S53-63, Oct. 2005.

FORTON, D.M. *et al.* Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. **Lancet**, v. 358, n. 9275, p. 38-9, Jul 2001.

FORTON, D.M. *et al.* Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants. **J Virol**, v. 78, n. 10, p. 5170-83, May, 2004.

FORTON, D.M.; THOMAS, H.C.; TAYLOR-ROBINSON, S.D. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. **Metab Brain Dis**, v. 19, n. 3-4, p. 383-91, Dec. 2004.

FOSTER, G.R.; GOLDIN, R.D.; THOMAS, H.C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. **Hepatology**, v. 27, n. 1, p. 209-12, Jan. 1998.

GALLEGOS-OROZCO, J.F. *et al.* Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. **Arch Med Res**, v. 34, n. 2, p. 124-9, Mar-Apr., 2003.

GARFEIN, R.S. *et al.* Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. **Am J Public Health**, v. 86, n. 5, p. 655-61, May. 1996.

GOH, J. *et al.* Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 8, p. 833-8, Aug. 1999.

GOLDEN, J.; CONROY, R.M.; O'DWYER, A.M. Reliability and validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Beck Depression Inventory (Full and FastScreen scales) in detecting depression in persons with hepatitis C. **J Affect Disord**, v. 100, n. 1-3, p. 265-9, Jun., 2007.

GOLDEN, J.; O'DWYER, A.M.; CONROY, R.M. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 431-8, Nov.-Dec., 2005.

GRUNGREIFF, K.; REINHOLD, D.; ANSORGE, S. Serum concentrations of sIL-2R, IL-6, TGF-beta1, neopterin, and zinc in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. **Cytokine**, v. 11, n. 12, p. 1076-80, Desc., 1999.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 23, p. 56-62, Feb., 1960.

HANKIN, C.S. *et al.* Mental disorders and mental health treatment among U.S. Department of Veterans Affairs outpatients: the Veterans Health Study. **Am J Psychiatry**, v. 156, n. 12, p. 1924-30, Dec. 1999.

HEDLUNG, J.L.; VIEWEG, B.W. The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. **Journal of Operational Psychiatry**, v. 10, p. 149-65, 1979.

JOHNSON, M.E. *et al.* Hepatitis C virus and depression in drug users. **Am J Gastroenterol**, v. 93, n. 5, p. 785-9, May, 1998.

KAPLAN, G.; SADOCK, B.J. (editor). **KAPLAN & SADOCK's**: comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia, P.A. 2007.

KATON, W.J. Clinical and Health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. **Biol Psychiatry**, v. 54, p. 216-226, 2003.

KATON, W.J. The epidemiology of depression in medical care. **Int J Psychiatry Med**, v. 17, n. 1, p. 93-112, 1987.

KESSLER, R.C. *et al.* Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. **Br J Psychiatry Suppl**, n. 30, p. 17-30, Jun., 1996.

KESSLER, R.C. *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **JAMA**, v. 289, n. 23, p. 3095-105, Jun., 2003.

KRAUS, M.R. *et al.* Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. **Psychosomatics**, v. 41, n. 5, p. 377-84, Sep.-Oct., 2000.

KRAUS, M.R. *et al.* Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 132, n. 4, p. 1279-86, Apr., 2007.

LANG, C.A. *et al.* Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. **J Pain Symptom Manage**, v. 31, n. 4, p. 335-44, Apr. 2006.

LASKUS, T. *et al.* Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. **J Virol**, v. 76, n. 19, p. 10064-8, Oct. 2002.

LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver Int**, v. 29 (Suppl 1), p. 74-81, Jan. 2009.

LAWSON, L.J.; PERRY, V.H.; GORDON, S. Turnover of resident microglia in the normal adult mouse brain. **Neuroscience**, v. 48, n. 2, p. 405-15, 1992.

LEE, D.H. *et al.* Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. **Dig Dis Sci**, v. 42, n. 1, p. 186-91, Jan., 1997.

LLOYD, A.R. *et al.* Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection. **Immunol Cell Biol**, v. 85, n. 1, p. 24-32, Jan. 2007.

LOFTIS, J.M. *et al.* Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. **Neurosci Lett**, v. 430, n. 3, p. 264-8, 2008.

LOFTIS, J.M.; MATTHEWS, A.M.; HAUSER, P. Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management. **Drugs**, n. 66, n. 2, p. 155-74, 2006.

LOPEZ, A.D. *et al.* Measuring the global burden of disease and risk factors. Capítulo 1. **Global Burden of Disease and Risk Factors**. Washington (DC): Banco Mundial; 2006.

MAES, M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 19, n. 1, p. 11-38, Jan. 1995.

MEYERHOFF, D.J. *et al.* Elevated subcortical choline metabolites in cognitively and clinically asymptomatic HIV+ patients. **Neurology**, v. 52, n. 5, p. 995-1003, Mar., 1999.

MEZUK, B. *et al.* Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 31, n. 12, p. 2383-90, Dec. 2008.

MONDELLI, M.U.; SILINI, E. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. **J Hepatol**, v. 31, n. 1 (Suppl), p. 65-70, 1991.

MURPHY, D.L. *et al.* Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. **Mol Interv**, v. 4, n. 2, p. 109-23, Apr., 2004.

MURRAY, C.J.; LOPEZ, A.D. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. **Lancet**, v. 349, n. 9063, p. 1436-42, May, 1997.

MUSSELMAN, D.L. *et al.* Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. **Biol Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 317-29, Aug., 2003.

NAVEAU, S. *et al.* Prognostic value of the soluble interleukin-2 receptor in chronic hepatitis C treated with interferon-alfa. Multicenter GER-CYT 04 Group. **J Hepatol**, v. 31, n. 4, p. 612-7, Oct., 1999.

NOTO, H.; RASKIN, P. Hepatitis C infection and diabetes. **J Diabetes Complications**, v. 20, n. 2, p. 113-20, Mar.-Apr., 2006.

NOUWEN, A. *et al.* Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. **Diabetologia**, v. 53, n. 12, p. 2480-6, Dec., 2010.

OLIVEIRA, G.C. *et al.* Hepatitis C virus genotypes in hemophiliacs in the state of Minas Gerais, Brazil. **Transfusion**, v. 39, n. 11-12, p. 1194-9, Nov. Dec., 1999.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. OMS. **Dados**. Disponível em: <http://www.who.int/ith/maps/hepatitisc2007.jpg>. Acesso em: janeiro de 2012.

PANCHOLI, P.M. Sexual transmission of hepatitis C: a review. **East Afr Med J**, v. 84, n. 4, p. 188-93, Apr. 2007.

PATTEN, S.B. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. **J Affect Disord**, v. 63, n. 1-3, p. 35-41, Mar., 2001.

POWELL, E.E. *et al.* Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 828-33, Apr., 2000.

RADKOWSKI, M. *et al.* Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. **J Virol**, v. 76, n. 2, p. 600-8, Jan. 2002

REGIER, D.A. *et al.* Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**, v. 264, n. 19, p. 2511-8, Nov. 1990.

SCHAFER, A. *et al.* Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 17, n. 12, p. 1387-94, Dec., 2005.

SHEPARD, C.W.; FINELLI, L.; ALTER, M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 9, p. 558-67, Sep. 2005.

SIMMONDS, P. *et al.* Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. **J Gen Virol**, v. 75, n. Pt 5, p. 1053-61, May, 1994.

SIMON, G.E. Social and economic burden of mood disorders. **Biol Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 208-15, Aug. 2003.

SINGH, N. *et al.* Depression in patients with cirrhosis. Impact on outcome. **Dig Dis Sci**, v. 42, n. 7, p. 1421-7, Jul., 1997.

SNAITH, R.P. Present use of the Hamilton Depression Rating Scale: observation on method of assessment in research of depressive disorders. **Br J Psychiatry**, v. 168, n. 5, p. 594-7, May, 1996.

STRADER, D.B. *et al.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, v. 39, n. 4, p. 1147-71, Apr. 2004.

SULLIVAN, P.F.; NEALE, M.C.; KENDLER, K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552-62, Oct. 2000.

TEIXEIRA, R.; MARCOS, L.A.; FRIEDMAN, S.L. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis: New insights into antifibrotic therapy in chronic hepatitis C. **Hepatol Res**, v. 37, n. 8, p. 579-95, Aug. 2007.

TSAI, S.L. *et al.* Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity. **Hepatology**, v. 25, n. 2 p. 449-58, Feb., 1997.

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

VAN DER KOOY, K. *et al.* Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 22, n. 7, p. 613-26, Jul., 2007.

VARGAS, H.E. *et al.* Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation. **Liver Transpl**, v. 8, n. 11, p. 1014-9, Desc. 2002.

WEINSTEIN, A.A. *et al.* Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. **Psychosomatics**, v. 52, n. 2, p. 127-32, Mar.-Apr., 2011.

WEISSENBORN, K.; BERDING, G.; KOSTLER, H. Altered striatal dopamine D2 receptor density and dopamine transport in a patient with hepatic encephalopathy. **Metab Brain Dis**, v. 15, n. 3, p. 173-8, Sep. 2000.

WEISSENBORN, K. *et al.* Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. **J Hepatol**, v. 41, n. 5, p. 845-51, Nov., 2004a.

WEISSENBORN, K. *et al.* Functional imaging of the brain in patients with liver cirrhosis. **Metab Brain Dis**, v. 19, n. 3-4, p. 269-80, Dec., 2004b.

YOSHIDA, K. *et al.* Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of Interferon-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings. **Neuropsychobiology**, v. 52, n. 2, p. 55-61, 2005.

YOVTICHEVA, S.P. *et al.* Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients. **Psychosomatics**, v. 42, n. 5, p. 411-5, Sep.-Oct., 2001.

ZIGMOND, A.S.; SNAITH, R.P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatr Scand**, v. 67, n. 6, p. 361-70, Jun., 1983.

ZIGNEGO, A.L.; CRAXÌ, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. **Clin Liver Dis**, v. 12, p. 611-36, 2008.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A – Parecer ético - UFMG



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

Parecer nº. ETIC 0631.0.203.000-09

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

DECISÃO

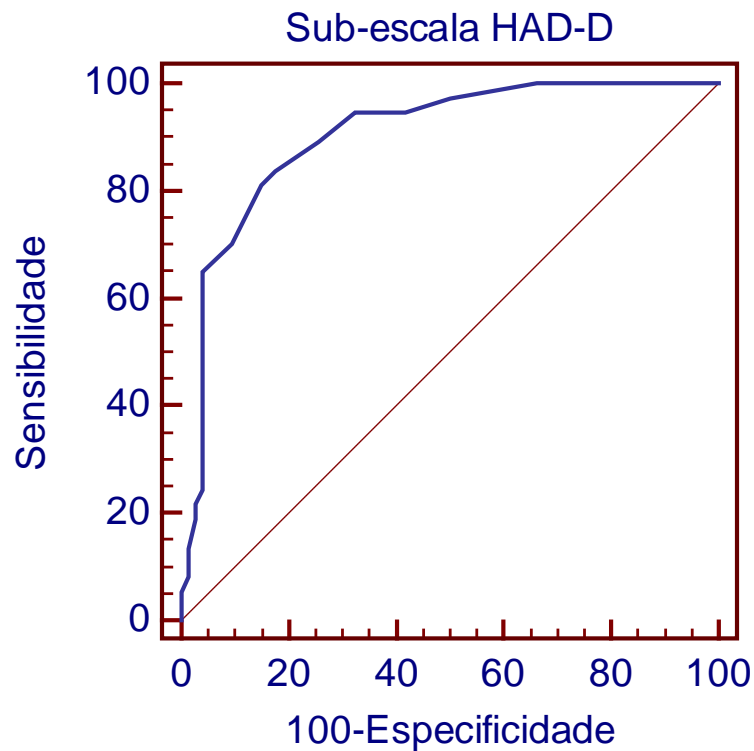
O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG -- COEP aprovou, no dia 31 de março de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Concentração sérica de marcadores periféricos e polimorfismos genéticos em portadores de hepatites virais crônicas B e C e comorbidades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

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

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

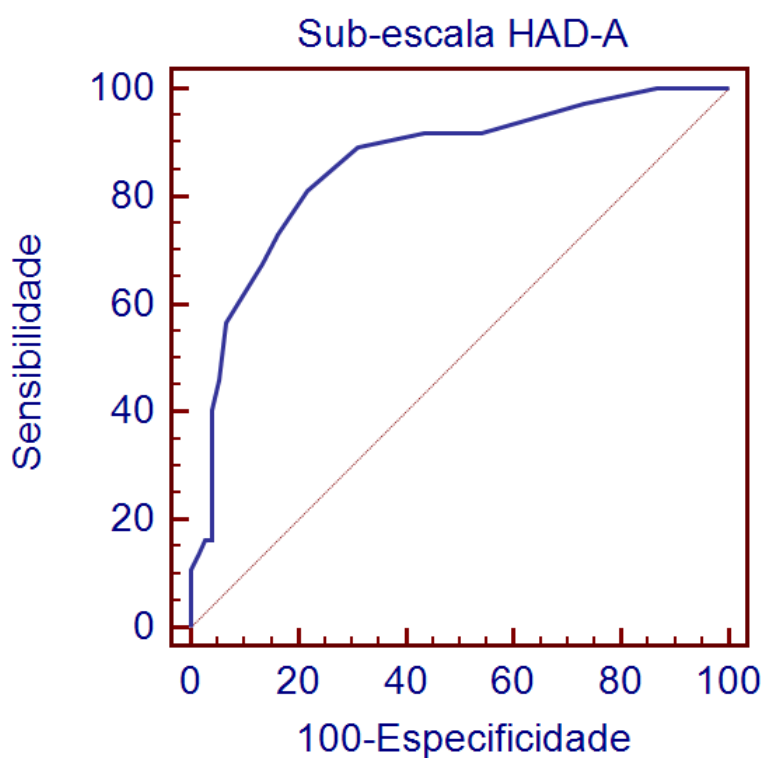
**Anexo B - Curvas ROC e melhores pontos de corte
Subescala HAD-D**

Pontuação	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%
>=0	100,00	90,5 - 100,0	0,00	0,0 - 4,9
>0	100,00	90,5 - 100,0	33,78	23,2 - 45,7
>1	97,30	85,8 - 99,9	50,00	38,1 - 61,9
>2	94,59	81,8 - 99,3	58,11	46,1 - 69,5
>3	94,59	81,8 - 99,3	67,57	55,7 - 78,0
>4	89,19	74,6 - 97,0	74,32	62,8 - 83,8
>5 *	83,78	68,0 - 93,8	82,43	71,8 - 90,3
>6	81,08	64,8 - 92,0	85,14	75,0 - 92,3
>7	70,27	53,0 - 84,1	90,54	81,5 - 96,1
>8	64,86	47,5 - 79,8	95,95	88,6 - 99,2
>12	24,32	11,8 - 41,2	95,95	88,6 - 99,2
>13	21,62	9,8 - 38,2	97,30	90,6 - 99,7
>14	18,92	8,0 - 35,2	97,30	90,6 - 99,7
>16	13,51	4,5 - 28,8	98,65	92,7 - 100,0
>17	8,11	1,7 - 21,9	98,65	92,7 - 100,0
>19	5,41	0,7 - 18,2	100,00	95,1 - 100,0
>21	0,00	0,0 - 9,5	100,00	95,1 - 100,0



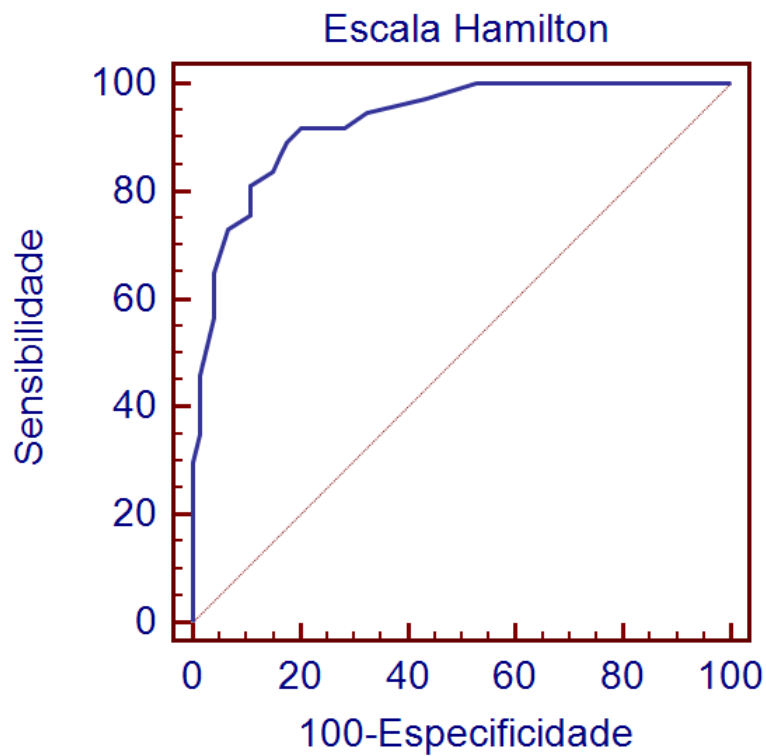
Subescala HAD-A

Pontuação	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%
>=0	100,00	90,5 - 100,0	0,00	0,0 - 4,9
>0	100,00	90,5 - 100,0	13,51	6,7 - 23,5
>1	97,30	85,8 - 99,9	27,03	17,4 - 38,6
>2	91,89	78,1 - 98,3	45,95	34,3 - 57,9
>3	91,89	78,1 - 98,3	56,76	44,7 - 68,2
>4	89,19	74,6 - 97,0	68,92	57,1 - 79,2
>5 *	81,08	64,8 - 92,0	78,38	67,3 - 87,1
>6	72,97	55,9 - 86,2	83,78	73,4 - 91,3
>7	67,57	50,2 - 82,0	86,49	76,5 - 93,3
>8	56,76	39,5 - 72,9	93,24	84,9 - 97,8
>9	45,95	29,5 - 63,1	94,59	86,7 - 98,5
>10	40,54	24,8 - 57,9	95,95	88,6 - 99,2
>13	16,22	6,2 - 32,0	95,95	88,6 - 99,2
>14	16,22	6,2 - 32,0	97,30	90,6 - 99,7
>15	13,51	4,5 - 28,8	98,65	92,7 - 100,0
>16	10,81	3,0 - 25,4	100,00	95,1 - 100,0
>19	0,00	0,0 - 9,5	100,00	95,1 - 100,0



Escala HDRS

Pontuação	Sensibilidade	IC 95%	Especificidade	IC 95%
>=0	100,00	90,5 - 100,0	0,00	0,0 - 4,9
>2	100,00	90,5 - 100,0	47,30	35,6 - 59,3
>3	97,30	85,8 - 99,9	56,76	44,7 - 68,2
>4	94,59	81,8 - 99,3	67,57	55,7 - 78,0
>5	91,89	78,1 - 98,3	71,62	59,9 - 81,5
>6 *	91,89	78,1 - 98,3	79,73	68,8 - 88,2
>7	89,19	74,6 - 97,0	82,43	71,8 - 90,3
>8	86,49	71,2 - 95,5	83,78	73,4 - 91,3
>9	83,78	68,0 - 93,8	85,14	75,0 - 92,3
>10	81,08	64,8 - 92,0	89,19	79,8 - 95,2
>11	75,68	58,8 - 88,2	89,19	79,8 - 95,2
>12	72,97	55,9 - 86,2	93,24	84,9 - 97,8
>13	64,86	47,5 - 79,8	95,95	88,6 - 99,2
>15	56,76	39,5 - 72,9	95,95	88,6 - 99,2
>16	45,95	29,5 - 63,1	98,65	92,7 - 100,0
>18	35,14	20,2 - 52,5	98,65	92,7 - 100,0
>19	29,73	15,9 - 47,0	100,00	95,1 - 100,0
>28	0,00	0,0 - 9,5	100,00	95,1 - 100,0



Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido

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

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

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

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

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

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

O objetivo do estudo é compreender melhor os problemas clínicos, biológicos e psicológicos causados pelo vírus da hepatite C. Não há para o senhor (a) qualquer benefício direto na participação deste estudo e não é prevista qualquer compensação financeira, porém esses dados podem nos auxiliar a, no futuro, termos métodos mais eficientes no diagnóstico e tratamento de pessoas com hepatites virais. O senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao

assinar este termo. A recusa a participar deste estudo não implicará prejuízo de relacionamento profissional ou pessoal, nem prejuízo em seu tratamento.

Em qualquer etapa do tratamento você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo mesmo para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os profissionais responsáveis podem ser contatados por telefone a qualquer momento: Dr. Fernando Silva Neves (31 3409.9785), Dr^a. Luciana Diniz Silva, Dr^a. Rosângela Teixeira e Dr. Renato Ferreira Araújo. A Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG poderá ser contatada no endereço Av. Presidente Antônio Carlos, 6.627- Unidade Administrativa II – 2º andar – sala 2.005, CEP: 31270-901 - BH-MG telefax (031) 3409-4592 - email: coep@prpq.ufmg.br

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

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

Nome por extenso: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____

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

Dr. Fernando Silva Neves

Dra. Luciana Diniz Silva

Dra. Rosângela Teixeira

Dr. Renato Ferreira Araújo

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

Apêndice B - Tabelas

TABELA 11 - Prevalência de transtornos psiquiátricos em relação ao sexo

Transtornos psiquiátricos	Sexo				Valor-P
	Masculino		Feminino		
	(n=57)		(n=77)		
	N	(%)	N	(%)	
Transtornos psicóticos	1	(1,8)	1	(1,3)	1,000
T. Depressivo maior atual	15	(26,3)	26	(33,8)	0,449
T. Depressivo maior passado	7	(12,3)	20	(26,0)	0,080
Transtorno bipolar	0	(0,0)	1	(1,3)	1,000
Transtorno ansiedade generalizada	4	(7,0)	7	(9,1)	0,758
Transtorno de estresse pós-traumático	1	(1,8)	1	(1,3)	1,000
Transtorno obsessivo e compulsivo	2	(3,5)	1	(1,3)	0,575
Transtorno do pânico	1	(1,8)	3	(3,9)	0,636
Abuso ou dependência de álcool atual	9	(15,8)	4	(5,2)	0,073
Abuso ou dependência de drogas atual ¹	12	(21,1)	5	(6,5)	0,017*

TABELA 12 - Prevalência de TDM em pacientes com uso abusivo ou dependência de álcool em relação ao sexo

Uso de Substâncias	Transtorno depressivo maior				Valor-P
	Sim		Não		
	N	(%)	N	(%)	
Abuso ou dependência de álcool atual					
Sexo					
Feminino (n=77)	1	(3,8)	3	(5,9)	1,000
Masculino (n=57)	10	(66,7)	18	(42,9)	0,141
Abuso ou dependência de drogas atual	1				
Sexo	4	(3,8)		(7,8)	
Feminino (n=77)		(26,7)	4	(19,0)	0,657
Masculino (n=57)			8		0,713

