

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

BRUNO CÓPIO FÁBREGAS

**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM HEPATITE C
CRÔNICA: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E BIOMARCADORES**

BELO HORIZONTE

2015

BRUNO CÓPIO FÁBREGAS

**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM HEPATITE C
CRÔNICA: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E BIOMARCADORES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Área de concentração: Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira

BELO HORIZONTE

2015

F123t Fábregas, Bruno Cópio.
Transtornos psiquiátricos em pacientes com Hepatite C Crônica [manuscrito]: implicações clínicas e biomarcadores. / Bruno Cópio Fábregas. - - Belo Horizonte: 2015.
203f.: il.
Orientador: Antônio Lúcio Teixeira.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite C Crônica. 2. Transtornos Mentais. 3. Depressão. 4. Interferon-alfa/efeitos adversos. 5. Qualidade de Vida. 5. Marcadores Biológicos. 6. Adiponectina. 7. Dissertações Acadêmicas. I. Teixeira, Antônio Lúcio. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 536

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitora de Pesquisa: Profa. Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Humberto José Alves

PÓS-GRADUAÇÃO

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Profa. Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Unai Tupinambás

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina

Tropical: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e

Medicina Tropical: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Lourena Emanuele Costa – Representante Discente

DEDICATÓRIA

À minha esposa, aos meus pais e ao meu irmão.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Orientador Dr. Antônio Lúcio Teixeira pelos ensinamentos que possibilitaram a realização deste trabalho, e pelo referencial científico e intelectual que representa na minha vida.

Aos colegas Dr. Ricardo Andrade Carmo, Dr. Alexandre Sampaio Moura e Dra. Renata Eliane de Ávila pela convivência e pela oportunidade de aprendizado e de discussão científica.

Aos colegas do CTR-DIP, Dra. Jacqueline Ferreira de Oliveira, Dra. Renata Eliane de Ávila, Dra. Selmita Gomes Ferreira, Dr. Rodney Martins Neto, Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha, Dr. Alexandre Sampaio Moura, Dr. Virgílio Vieira Neto e Dr. Ricardo Andrade Carmo pelo apoio e colaboração na inclusão de pacientes e discussão de casos clínicos.

Aos doutores Mariângela Carneiro, Ênio Pietra, Izabela Barbosa e Antônio Lúcio Teixeira pelas construtivas críticas e sugestões no processo de qualificação deste projeto.

Aos acadêmicos Thales Bretas, Marco Túlio, Débora Millard, Flávia Vitorino, Marjore Faria e Aieska Kellen pelo auxílio na coleta de dados, aplicação dos inventários e pela alegre convivência.

Aos funcionários do CTR-DIP, em especial a Maria Cristina Dias, Eni Corrêa, Lílian Cifuentes, Emilce Cardoso, Maria das Graças Xavier, Meiry dos Santos, Andreia Silva, Livia Moreira, Irleyse Oliveira e Moisés dos Santos pela agradável convivência e pelo apoio logístico para a execução do trabalho.

Aos todos os colegas do Grupo de Neuropsiquiatria do Hospital das Clínicas da UFMG pela amizade e apoio, em especial à Izabela Barbosa pela importante parceria em alguns dos trabalhos relacionados a este projeto.

À Faculdade de Medicina e ao Centro de Pós-Graduação da UFMG, que me acolheram tão bem e que contribuíram de maneira fundamental para minha formação acadêmica e profissional.

À Aline Miranda e à Érica Vieira pelo apoio na dosagem dos biomarcadores. À Silvana Romano pelo apoio na logística, e à Mery Abreu pelo auxílio na análise estatística.

Aos pacientes, razão maior do exercício da medicina.

A Deus, pela saúde e pela oportunidade de trabalho, estudo e aprendizado.

Aos meus amigos e familiares, cujo convívio torna a vida mais leve e divertida.

Aos meus queridos cunhados Paula, Luiz Filipe e Izabella, pelo apoio e pelos momentos de lazer revigorante.

À minha esposa, aos meus pais e ao meu irmão, por todo apoio e amor, por acreditarem em mim sempre, e por terem compreendido minha ausência.

“O alvo de toda a atenção do médico é a saúde do ser humano,
em benefício da qual deverá agir com o máximo de zelo
e o melhor de sua capacidade profissional.”

Código de Ética Médica
Artigo II, Capítulo I
Princípios Fundamentais

RESUMO

Transtornos psiquiátricos são mais prevalentes em pacientes com hepatite C crônica (HCC) quando comparados à população geral. Há descrição na literatura de associação entre o uso de interferon alfa (IFN- α) e o surgimento ou agravamento de transtorno depressivo maior (TDM). O objetivo deste trabalho foi avaliar sintomas e transtornos psiquiátricos, qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) e biomarcadores potencialmente relacionados, em pacientes com HCC atendidos em um serviço público de referência em infectologia em Belo Horizonte, em estudo transversal e longitudinal. Ao todo foram avaliados 105 pacientes ambulatoriais atendidos no período de maio de 2009 a abril de 2013. A avaliação incluiu a entrevista psiquiátrica estruturada baseada no M.I.N.I.-PLUS, o uso de questionários e escalas de avaliação psicopatológica (Escala de Depressão de Hamilton; Escala de Ansiedade de Hamilton; Inventário de Depressão de Beck; Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; Inventário Breve de Fadiga; Escala de Impulsividade de Barratt) e de HRQL (Questionário Breve de Avaliação de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde), e a dosagem plasmática de BDNF, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, adiponectina, leptina e resistina. Dados sociodemográficos, epidemiológicos e clínicos também foram coletados e analisados. Foi encontrada elevada frequência de transtornos psiquiátricos, acometendo 59% de todos os pacientes estudados, sendo o diagnóstico TDM o mais comum, encontrado em 33 pacientes (31,4%). Houve associação entre o uso corrente de IFN- α e o diagnóstico de TDM ($p=0,024$). Entre vinte e sete pacientes que estavam em uso de IFN- α , 14 (51,9%) apresentavam TDM. Pacientes com TDM relataram piores níveis de fadiga ($p<0,001$) e de HRQL ($p<0,001$). TDM e fadiga estiveram associados a pior HRQL, e estado civil casado a melhor HRQL. Impulsividade foi encontrada em níveis elevados nos pacientes com HCC e esteve associada a níveis mais baixos de escolaridade, uso de IFN- α , transtorno de uso de substância relacionado ao álcool, outras comorbidades psiquiátricas, e risco de suicídio aumentado durante o tratamento com IFN- α . Disfunção sexual e insatisfação com a vida sexual foram encontradas em 57,1% e 32,4% dos pacientes, respectivamente. Disfunção sexual esteve associada a idade mais avançada, gênero feminino, genótipo viral 2 ou 3, uso de IFN- α , impulsividade, sintomas depressivos, uso de antidepressivos, uso de benzodiazepínico, e pior HRQL. No braço longitudinal do trabalho, níveis plasmáticos baixos de adiponectina estiveram associados a maior frequência de TDM na avaliação subsequente. Conclui-se que sintomas e transtornos psiquiátricos foram frequentes nos pacientes com HCC estudados. TDM foi o diagnóstico psiquiátrico mais frequente, esteve associado ao uso de IFN- α , e foi implicado, juntamente com fadiga, como principais contribuintes para piora da HRQL dos pacientes. Impulsividade e disfunção sexual foram encontradas em níveis elevados e também estiveram associadas ao uso de IFN- α e a importante morbidade. O papel da adiponectina como um biomarcador de resiliência para TDM deve ser replicado em estudos adicionais.

Palavras-chave: Hepatite C crônica. Transtornos psiquiátricos. Depressão. Interferon-alfa. Efeitos adversos. Qualidade de vida. Impulsividade. Disfunção sexual. Adiponectina.

ABSTRACT

Psychiatric disorders are more prevalent in chronic hepatitis C (CHC) patients when compared with general population. The association between interferon alpha (IFN- α) use and major depressive disorder (MDD) has been reported in the literature. The objective of this work was to evaluate psychiatric symptoms and disorders, health related quality of life (HRQL) and biomarkers in CHC patients using or not IFN- α . Therefore one hundred and five outpatients attended in a public reference service of infectious diseases in Belo Horizonte were evaluated in the period from May 2009 to April 2013. The evaluation included psychiatric structured interview, M.I.N.I.-PLUS, psychopathological and HRQL questionnaires and scales (Hamilton Depression Scale; Hamilton Anxiety Scale; Beck Depression Inventory; Hospital Anxiety and Depression Scale; Brief Fatigue Inventory; Barratt Impulsiveness Scale; World Health Organization Quality of Life Scale - Brief Version) and plasma analysis of BDNF, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, adiponectin, leptin and resistin. Sociodemographic, epidemiological and clinical data were also collected and analyzed. An elevated prevalence of psychiatric disorders was found, affecting 59% of all patients. Major depression was the most common diagnosis, found in 33 patients (31.4%). There was association between IFN- α current use and MDD ($p=0.024$). Among twenty seven patients that were in current use of IFN- α , fourteen (51.9%) of them presented MDD. MDD patients reported worse fatigue ($p<0.001$) and worse HRQL ($p<0.001$). MDD and fatigue were associated with worse HRQL, and married status with better HRQL. High impulsiveness was found in CHC patients, and was associated with lower educational level, current use of IFN- α , alcohol use disorder, other psychiatric comorbidities, and increased suicide risk during IFN- α treatment. Sexual dysfunction and dissatisfaction were found in 57.1% and 32.4% of patients, respectively. Sexual dysfunction was associated with older age, female gender, viral genotype 2 or 3, IFN- α current use, impulsiveness, depressive symptoms, antidepressant use, benzodiazepine use, and worse HRQL. In the longitudinal arm of the study, lower adiponectin plasma levels were associated with higher frequency of MDD in the following interview. In conclusion, psychiatric symptoms and disorders were frequent in CHC studied patients. MDD was the most frequent psychiatric diagnosis and it was associated with IFN- α use. MDD and fatigue were implicated as main contributors to HRQL worsening. High levels of impulsiveness and sexual dysfunction were found in CHC patients and they were also associated with IFN- α treatment and with significant morbidity. The role of adiponectin as a resilience biomarker for MDD should be replicated in further studies.

Keywords: Chronic Hepatitis C. Psychiatric disorders. Depression. Interferon-alpha. Side effects. Quality of life. Impulsiveness. Sexual dysfunction. Adiponectin.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: ESTUDOS BRASILEIROS SOBRE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA	23
TABELA 2: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS 105 PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	48
TABELA 3: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS 105 PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, SEGUNDO EXPOSIÇÃO AO INTERFERON ALFA. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	50
TABELA 4: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, SEGUNDO EXPOSIÇÃO AO INTERFERON ALFA. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.....	51
TABELA 5: FATORES DE RISCO DE EXPOSIÇÃO PARA O VÍRUS DA HEPATITE C EM 105 PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, SEGUNDO EXPOSIÇÃO AO INTERFERON ALFA. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.....	52
TABELA 6: OCORRÊNCIA DE EVENTOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS ASSOCIADOS AO USO DE INTERFERON ALFA NOS PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, QUE ESTAVAM EM USO DO IMUNOTERÁPICO NO MOMENTO DA AVALIAÇÃO (N=27). BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.....	54
TABELA 7: DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS DOS PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ DE ACORDO COM ENTREVISTA PADRONIZADA M.I.N.I.-PLUS (ATUAL), SEGUNDO EXPOSIÇÃO AO INTERFERON ALFA. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	57
TABELA 8: DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS DOS PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ DE ACORDO COM ENTREVISTA PADRONIZADA M.I.N.I.-PLUS (ATUAL OU PREGRESSO), SEGUNDO EXPOSIÇÃO AO INTERFERON ALFA. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	58
TABELA 9: RESULTADOS DO INVENTÁRIO BREVE DE FADIGA DOS PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, DE ACORDO COM DE ACORDO COM A EXPOSIÇÃO AO INTERFERON ALFA. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013	159
TABELA 10: VARIÁVEIS QUE INGRESSARAM NO MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA BINÁRIA PARA FADIGA MODERADA OU GRAVE, SEGUNDO O INVENTÁRIO BREVE DE FADIGA, NOS 105 PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	160
TABELA 11: CORRELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DOS BIOMARCADORES EM 105 PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA DE ACORDO COM O USO DE INTERFERON ALFA, ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, DURANTE O T1. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	163
TABELA 12: ASSOCIAÇÃO E CORRELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E DIVERSAS VARIÁVEIS EM 105 PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, DURANTE O T1. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	164
TABELA 13: ASSOCIAÇÃO E CORRELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E DIVERSAS VARIÁVEIS EM 78 PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA QUE NÃO ESTAVAM USANDO INTERFERON ALFA, ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, DURANTE O T1. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	165

TABELA 14: ASSOCIAÇÃO E CORRELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E DIVERSAS VARIÁVEIS EM 27 PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA QUE ESTAVAM USANDO INTERFERON ALFA, ESTUDADOS NO AMBULATÓRIO CTR-DIP ORESTES DINIZ, DURANTE O T1. BELO HORIZONTE, MG. MAIO DE 2009 A ABRIL DE 2013.	166
--	-----

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1. Delineamento do braço transversal e longitudinal do estudo	35
---	----

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

BDI	Inventário Beck de Depressão
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BFI	Inventário Breve de Fadiga
BIS	Escala de Impulsividade de Barratt
HAD	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HAD-A	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Subescala de Ansiedade
HAD-D	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Subescala de Depressão
HAM-A	Escala de Avaliao de Ansiedade de Hamilton
HAM-D	Escala de Avaliao de Depressão de Hamilton
HCC	Hepatite C crônica
HRQL	Qualidade de vida relacionada  saúde
IFN- α	Interferon alfa
IL	Interleucina
M.I.N.I.-PLUS	Mini Entrevista Neuropsiquitrica Internacional-Plus
sTNFR1	Receptor solúvel tipo 1 do fator de necrose tumoral alfa
sTNFR2	Receptor solúvel tipo 2 do fator de necrose tumoral alfa
TDM	Transtorno depressivo maior
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
VHC	Vírus da Hepatite C
WHOQOL-BREF	Questionário Breve de Avaliao de Qualidade de Vida da Organizao Mundial de Saúde

1	PREFÁCIO	16
2	INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA.....	18
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	20
3.1	ASPECTOS GERAIS DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C.....	20
3.2	HEPATITE C CRÔNICA E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS	21
3.3	EVENTOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS DO INTERFERON ALFA	24
3.4	BIOMARCADORES E HEPATITE C CRÔNICA.....	26
4	OBJETIVOS.....	33
4.1	OBJETIVO GERAL.....	33
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
5	PACIENTES E MÉTODOS.....	34
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	34
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
5.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
5.4	DEFINIÇÃO DOS EVENTOS E CLASSIFICAÇÃO OPERACIONAL DAS VARIÁVEIS.....	37
5.5	INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	40
5.6	PROCEDIMENTOS	43
5.6.1	<i>Entrevista psiquiátrica e coleta de dados.....</i>	<i>43</i>
5.6.2	<i>Coleta do sangue periférico.....</i>	<i>44</i>
5.6.3	<i>Análise de biomarcadores</i>	<i>44</i>
5.6.4	<i>Análise estatística</i>	<i>45</i>
6	RESULTADOS	47
6.1	ANÁLISE DESCRITIVA	47
6.2	EVENTOS ADVERSOS PSIQUIÁTRICOS ASSOCIADOS AO USO DE INTERFERON ALFA	54
6.3	DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS	56
6.4	QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE	60
6.5	IMPULSIVIDADE EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA.....	78
6.6	DISFUNÇÃO E INSATISFAÇÃO SEXUAL EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA	97
6.7	FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO.....	119
6.8	ADIPONECTINA COMO UM BIOMARCADOR DE RESILIÊNCIA PARA DEPRESSÃO	124
6.9	RESULTADOS ADICIONAIS.....	158
6.9.1	<i>Avaliação do risco de suicídio.....</i>	<i>158</i>
6.9.2	<i>Fadiga.....</i>	<i>159</i>

6.9.3	<i>Biomarcadores: análise transversal dos 105 pacientes estudados no T1</i>	162
7	DISCUSSÃO	167
8	CONCLUSÕES	177
9	REFERÊNCIAS	178
10	APÊNDICES E ANEXOS	193

1 PREFÁCIO

O presente trabalho teve como objetivo central avaliar sintomas e transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C crônica (HCC) atendidos em um serviço de referência em infectologia em Belo Horizonte, e biomarcadores potencialmente relacionados. O projeto teve dois momentos, um que fez parte do mestrado, outro que fez parte do doutorado.

No primeiro momento, foi feita a caracterização sociodemográfica, e a descrição clínica, psicopatológica e psiquiátrica de parte da população estudada. Nesse período, foi relatado um caso clínico sobre o manejo de um paciente que apresentou tentativa de suicídio durante o tratamento com interferon alfa peguilado (IFN- α), uma possível complicação relacionada ao uso do imunoterápico (Fábregas et al., 2009). Em seguida, foi realizado o estudo das propriedades discriminativas de diferentes inventários para o diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM), buscando os pontos de corte ideais para cada instrumento (Fábregas et al., 2012b).

O doutorado consistiu na continuidade do projeto do mestrado, visando o acompanhamento longitudinal dos pacientes e a análise de biomarcadores. Os primeiros resultados da avaliação dos biomarcadores possibilitaram a investigação dos níveis plasmáticos do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) dos pacientes com HCC (Fábregas et al., 2012a), comparados com controles sem HCC. Em uma breve discussão, apontamos que essa elevação possivelmente refletiu a resposta imune à infecção viral.

Voltamos, em seguida, a avaliar aspectos clínicos e psiquiátricos dos pacientes, tendo concluído o estudo da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) dos pacientes com HCC e a análise multivariada dos seus fatores determinantes (Fábregas et al., 2013). Realizamos então, através de uma carta aos editores, uma breve descrição do tratamento de dois pacientes com antidepressivo inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina, com ênfase na sua eficácia e segurança clínica (Fábregas et al., 2014a). Dois outros estudos concluíram a avaliação das variáveis clínicas e psiquiátricas: um sobre impulsividade (Fábregas et al., 2014b), outro sobre disfunção sexual e insatisfação com a vida sexual (Fábregas et al., 2014c). Ambos os temas eram pouco estudados nessa população e os resultados mostraram peculiaridades associadas a variáveis clínicas e psiquiátricas.

Por fim, os biomarcadores e possíveis correlações clínicas e psiquiátricas foram estudados em uma série de pacientes que foi acompanhada longitudinalmente. Os resultados apontaram para o papel da adiponectina como biomarcador de resiliência para TDM nos portadores de HCC.

2 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A hepatite C crônica (HCC) constitui, pela sua prevalência e morbimortalidade, importante problema de saúde pública. No mundo existem cerca de 170 milhões de pessoas com HCC (Mohd Hanafiah et al., 2013, Lavanchy, 2011). No Brasil a prevalência é de aproximadamente 1,4%, resultando em 2,8 milhões de pessoas infectadas (Ministério da Saúde, 2012). Devido às complicações hepáticas, como cirrose e carcinoma hepatocelular, a HCC está entre as principais causas de transplante hepático no mundo (O'Leary et al., 2008). Além disso, são descritas manifestações extra-hepáticas em pacientes com HCC, incluindo alterações psiquiátricas (Schaefer et al., 2012).

Pacientes com HCC apresentam maior prevalência de transtorno psiquiátrico, sobretudo transtornos de humor e abuso de substâncias psicoativas/dependência química, também denominado de transtorno de uso de substâncias (Schaefer et al., 2012). A recíproca também é verdadeira: pacientes com transtorno psiquiátrico, especialmente quadros graves, apresentam maiores taxas de prevalência de HCC quando comparadas às da população geral (Carmo et al., 2013). Ademais, o uso de IFN- α , uma citocina pró-inflamatória utilizada no tratamento de pacientes com HCC, está associado a eventos adversos psiquiátricos frequentes, principalmente transtorno depressivo maior (TDM) que ocorre em cerca de 30% dos pacientes durante o tratamento imunoterápico (Udina et al., 2012). Esses eventos adversos psiquiátricos podem contribuir para o abandono do tratamento imunoterápico e reduzir as taxas de resposta virológica sustentada, que consiste na ausência de detecção de ácido ribonucleico (RNA) viral no plasma seis meses após o término do tratamento (Martín-Santos et al., 2008).

Os pacientes com HCC apresentam também níveis significativamente mais baixos de qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL) quando comparados a pessoas saudáveis, o que pode ser agravado nos pacientes submetidos ao tratamento com IFN- α , devido aos seus eventos adversos psiquiátricos (daCosta DiBonaventura et al., 2012, Batista-Neves et al., 2009).

Parece haver diferença nos níveis plasmáticos de algumas citocinas, adipocinas e de outros biomarcadores, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) de acordo com a presença de transtornos psiquiátricos (Dowlati et al., 2010, Barbosa et al., 2012b, Teixeira et al., 2015). Alguns estudos avaliaram biomarcadores em pacientes com HCC no contexto de transtornos psiquiátricos e/ou de uso de IFN- α (Wichers et al., 2007, Lotrich et al., 2013, Raison et al., 2010a, Huckans et al., 2014, Kenis et al., 2011, Prather et al., 2009). Entretanto,

os resultados ainda são controversos e a maioria desses estudos utilizou inventários de avaliação psicopatológica, ao invés de entrevista psiquiátrica estruturada.

Esforços no sentido de melhor compreensão sobre a prevalência de sintomas e transtornos psiquiátricos, sobre HRQL e sobre possíveis biomarcadores em pacientes com HCC são desejáveis a fim de melhorar a qualidade de assistência à saúde desses pacientes.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Aspectos gerais da infecção pelo vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C (VHC), identificado em 1989, é constituído por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA) (Choo et al., 1989). Ele pertence à família *Flaviviridae* e é subdividido em seis genótipos principais que se diferenciam em relação à distribuição geográfica e à susceptibilidade ao tratamento (Messina et al., 2015). O genótipo 1 é o mais prevalente no Brasil, incluindo Minas Gerais, e na maior parte do mundo, sendo sua forma crônica a de menor resposta terapêutica com menores taxas de resposta virológica sustentada, equivalendo à indetectabilidade do RNA viral no sangue seis meses após o término do tratamento (Campiotto et al., 2005, Carmo et al., 2002, Perone et al., 2008).

A principal forma de transmissão do VHC é a via parenteral e, constituindo-se seus principais fatores de risco o uso de drogas injetáveis e hemotransfusão anterior a 1992 (Galperim et al., 2006, Bergk et al., 2005), momento no qual os doadores passaram a ser testados quanto à presença de anticorpos contra o VHC (Wong and Lee, 2006).

A fase aguda da infecção pelo VHC é habitualmente assintomática e, por isto, pouco detectada. Devido à sua alta taxa de replicação, elevada mutagênese e capacidade de subverter a resposta imune do hospedeiro, o VHC pode persistir, causando infecção crônica em cerca de 80% dos indivíduos infectados (Kanto and Hayashi, 2006).

Apesar de pouco citopático, o VHC estimula agressão imunomediada ao parênquima hepático que, ao longo de décadas, pode resultar em cirrose hepática, insuficiência hepática, carcinoma hepatocelular e morte (Alter and Seeff, 2000).

A infecção crônica pelo VHC pode evoluir com diversas manifestações clínicas extra-hepáticas, como doenças autoimunes, linfo-proliferativas, crioglobulinemia, e doenças envolvendo o sistema nervoso central (Cacoub et al., 2014). Outras possíveis manifestações extra-hepáticas da infecção crônica pelo VHC são doenças metabólicas, cardiovasculares e renais, possivelmente mediadas por mecanismos inflamatórios incluindo alteração na produção e/ou atividade de citocinas e de adipocinas (Adinolfi et al., 2014).

3.2 Hepatite C crônica e transtornos psiquiátricos

Os pacientes com HCC apresentam taxas de prevalência de transtornos psiquiátricos, especialmente TDM e transtorno de uso de substâncias, significativamente mais altas quando comparadas às da população geral (Fireman et al., 2005, Modabbernia et al., 2013). Carta et al. encontraram taxas mais elevadas de TDM em pacientes com HCC quando comparados a pacientes com hepatite B crônica ou controles sem hepatite (Carta et al., 2007). Não houve diferença entre as taxas de TDM entre pacientes com hepatite B crônica e aqueles sem infecção viral. O possível impacto emocional relacionado ao fato de o paciente saber que possui uma doença infecciosa potencialmente grave foi provavelmente controlado pela metodologia do estudo. Peculiaridades do VHC estariam implicadas nessa elevada taxa de TDM, como a possibilidade de efeito sistêmico envolvendo o sistema imune (Fábregas et al., 2012a), e mesmo efeito direto do vírus no sistema nervoso central (Kenis et al., 2011, Weissenborn et al., 2004). Nesse sentido, vale ressaltar o estudo de Kraus et al. que encontrou correlação direta entre tempo de diagnóstico da HCC e taxas de sintomas depressivos e ansiosos (Kraus et al., 2000). Ademais, independente da presença de transtornos psiquiátricos, pacientes com HCC apresentam pior desempenho em algumas funções neuropsicológicas quando comparados a paciente com hepatite B crônica (Quarantini et al., 2009).

Um estudo brasileiro multicêntrico envolvendo pacientes com transtorno psiquiátrico atendidos na rede pública de atenção à saúde mental encontrou maior prevalência de HCC (2,5%) quando comparada à da população geral (Carmo et al., 2013). Nesse mesmo estudo, os seguintes fatores estiveram associados à infecção pelo VHC (com a razão de taxa de prevalência): gênero masculino (1,77); idade superior a 40 anos (1,81); história pregressa de doença sexualmente transmissível (2,14); tabagismo (2,52); troca de dinheiro e/ou drogas por sexo (2,33); uso de drogas injetáveis em algum momento da vida (5,48); dependência química (2,06); transtornos psicóticos ou transtorno bipolar do humor (1,92); e, demência (2,21). Outros estudos brasileiros envolvendo pacientes com transtorno psiquiátrico grave a ponto de necessitar de internação em hospital psiquiátrico (Almeida and Pedroso, 2004), ou em clínica psiquiátrica de recuperação para dependentes químicos (Galperim et al., 2006), encontraram prevalências de sorologia positiva para VHC de 6% e 15%, respectivamente. A maior presença de comportamentos de risco nesses pacientes, sobretudo o uso de drogas ilícitas injetáveis, poderia explicar ao menos em parte esses números.

Outro ponto que merece destaque é a associação entre a HCC e transtornos psiquiátricos menos prevalentes, como é o caso do transtorno de estresse pós-traumático e do

transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Morais-de-Jesus et al., 2014, Levin, 2007, Papić et al., 2011). Moraes-de-Jesus et al. encontraram elevada prevalência de transtorno de estresse pós-traumático e relatos que corroboram a hipótese de que a percepção do paciente acerca da infecção crônica pelo VHC pode ser uma experiência traumática. Alguns estudos mostram que pacientes com disfunções cognitivas, executivas, e dificuldades de aprendizado, condições comuns em pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, apresentam risco aumentado para comportamento de risco incluindo o compartilhamento de seringas para o uso de drogas injetáveis, o que por sua vez aumentaria o risco de contaminação pelo VHC (Severtson et al., 2010, Reynolds, 2006).

Vale ressaltar que atualmente no Brasil o uso de drogas injetáveis é a principal via de contaminação do VHC (Ministério da Saúde, 2012, Martins et al., 2011). O adequado diagnóstico e manejo de transtornos psiquiátricos poderiam ser, portanto, úteis na prevenção da contaminação pelo VHC.

A **tabela 1** apresenta os principais estudos brasileiros sobre transtornos psiquiátricos em pacientes com HCC, conforme uma revisão narrativa realizada através das bases de dados PubMed e Scielo, utilizando as palavras-chave incluídas no resumo deste projeto.

Tabela 1: Estudos brasileiros sobre transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C crônica

Autor/Ano/Instituição	N	Objetivo	Avaliação psiquiátrica	Resultado
(Galvão-de Almeida et al., 2014, Galvão-de Almeida et al., 2011) UFBA	277	Investigar, retrospectivamente, a ocorrência de depressão durante o tratamento com IFN- α e as variações de expressão do receptor e do transportador de serotonina, da IDO, e seus polimorfismos	M.I.N.I. PLUS	Cinquenta e nove pacientes (21,3%) tiveram depressão maior durante o uso de IFN- α , e sua ocorrência esteve associada ao genótipo CC do gene 5-HTR1A. Não houve associação entre a ocorrência de depressão maior e os polimorfismos de IDO.
(Machado et al., 2014) UNESP	82	Investigar a prevalência de sintomas depressivos e de uso nocivo de álcool em pacientes durante o tratamento com IFN- α	AUDIT e BDI	Vinte e cinco pacientes (30,5%) apresentaram sintomas depressivos, 28 pacientes (34,2%) uso nocivo de álcool. Desemprego e insatisfação com o suporte social estiveram associados a sintomas depressivos. Gênero masculino e uso de drogas ilícitas estiveram associados a uso nocivo de álcool.
(Medeiros et al., 2014) UNIRIO	50	Avaliar, longitudinalmente, a frequência e a intensidade de sintomas depressivos em pacientes durante o tratamento com IFN- α	BDI e CES-D	Vinte e três pacientes (46,0%) desenvolveram depressão durante o tratamento imunoterápico. Histórico de transtorno de uso de substância relacionado a álcool ou drogas ilícitas esteve associado a maior ocorrência de depressão.
(Morais-de-Jesus et al., 2014) UFBA	127	Investigar transtorno de estresse pós-traumático e seu impacto na qualidade de vida	M.I.N.I. PLUS, questionário de história de trauma e SF-36	Quarenta e nove pacientes (38,6%) disseram perceber como traumática a infecção crônica pelo HCV. Vinte e oito pacientes (22,0%) apresentavam transtorno de estresse pós-traumático, com pior qualidade de vida quando comparados aos pacientes sem tal diagnóstico.
(Carmo et al., 2013, Guimarães et al., 2009) SMSA-BH/UFMG	2087	Investigar fatores associados à exposição prévia ao vírus da hepatite C em pacientes de serviços públicos de atenção à saúde mental	Anotação em prontuário	Foi encontrada exposição prévia ao vírus da hepatite C em 2,53% dos pacientes, com os seguintes fatores associados: gênero masculino; idade superior a 40 anos; história pregressa de DST; tabagismo; troca de dinheiro e/ou drogas por sexo; uso de drogas injetáveis em algum momento da vida; dependência química; transtornos psicóticos ou transtorno bipolar do humor; e, demência.

Autor/Ano/ Instituição	N	Objetivo	Avaliação psiquiátrica	Resultado
(Fábregas et al., 2013) UFMG	81	Investigar qualidade de vida e a associação com variáveis sociodemográficas, psicopatológicas e psiquiátricas	M.I.N.I. PLUS, WHOQOL-BREF	Vinte e seis pacientes (32,1%) tinham transtorno depressivo; 18 (22,0%) transtorno de ansiedade; sete (9,0%) transtorno de uso de substância relacionado a álcool e sete (9,0%) relacionado a drogas ilícitas.
(Garcia et al., 2012) FM/ABC	340	Investigar os efeitos colaterais do uso de IFN	Questionário elaborado pela equipe	Depressão e/ou irritabilidade em 219 pacientes (64,4%). Apenas 4 pacientes (1,2%) não relataram efeitos colaterais.
(Batista-Neves et al., 2009) UFBA	90	Investigar o impacto de transtornos psiquiátricos na qualidade de vida	M.I.N.I. PLUS e SF-36	Vinte e seis pacientes (28,9%) apresentavam transtorno de uso de substância relacionado a álcool ou drogas ilícitas, 17 (18,9%) transtorno de humor e 14 (15,6%) transtorno de ansiedade. A presença de transtorno psiquiátrico foi a variável que mais impactou negativamente a qualidade de vida dos pacientes.
(Quarantini et al., 2007) UFBA	30	Investigar, longitudinalmente, a ocorrência de sintomas e transtornos psiquiátricos em pacientes submetidos a re-tratamento com IFN- α	M.I.N.I.	Cinco pacientes (16,6%) desenvolveram transtorno psiquiátrico, sendo um (3,3%) com transtorno psicótico breve, três (10,0%) com depressão maior e um (3,3%) com ataques de pânico.
(Parise et al., 2006) UNIFESP	134	Avaliar a eficácia e a tolerabilidade do IFN- α peguilado no re-tratamento de pacientes não respondedores ou com recidiva ao tratamento com IFN-convencional	Perfil de efeitos adversos - versão modificada da OMS	20 pacientes (14,9%) apresentaram depressão.
(Quarantini et al., 2006) UFBA	14	Investigar a eficácia de amantadina em prevenir sintomas depressivos durante o uso de IFN- α	HAD	A amantadina se mostrou eficaz em prevenir sintomas depressivos durante o tratamento com IFN- α .

M.I.N.I. PLUS, Mini entrevista neuropsiquiátrica internacional-plus; AUDIT, Teste para identificação de problemas relacionados ao uso de álcool; BDI, Inventário Beck de depressão; CES-D, Escala de depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos; SF-36, Questionário de qualidade de vida, versão breve; IDO, indolamina 2,3-dioxidase; DST, doenças sexualmente transmissíveis; WHOQOL-BREF, Questionário breve de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde; OMS; Organização Mundial de Saúde; HAD, Escala hospitalar de ansiedade e depressão.

3.3 Eventos adversos psiquiátricos do interferon alfa

O IFN- α é uma citocina pró-inflamatória produzida por células sanguíneas humanas que possui propriedade antiviral, imunomoduladora e antiproliferativa. O IFN- α , em sua

forma recombinante peguilada, associado à ribavirina, um inibidor da polimerase, constitui uma das bases do tratamento para pacientes em que há hepatite ativa pelo VHC (Liver, 2014). As taxas de sucesso no tratamento são avaliadas de acordo com a resposta virológica sustentada, que consiste na ausência de detecção de ácido ribonucleico (RNA) viral no plasma, seis meses após o término do tratamento. A duração do tratamento habitualmente é de 24 semanas para os subtipos virais 2 e 3, e de 48 semanas para o subtipo 1. Desde o ano de 2011, novas drogas, como os inibidores de protease e/ou de nucleotídeo boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, ledipasvir, daclatasvir, simeprevir, ritonavir, paripatrevir, ombitasvir e desabuvir têm sido incorporadas a esse esquema terapêutico ou estão em vias de substituí-lo visando elevar as taxas de resposta virológica sustentada (Colombo, 2015). Até o momento, esses fármacos ainda não dispensam o uso do IFN- α e estão sendo utilizados principalmente para o tratamento de pacientes com o genótipo 1 do VHC, que geralmente apresentam menores taxas de sucesso com o tratamento antiviral (Poordad and Khungar, 2011, Liver, 2014).

Há evidência na literatura de que o IFN- α exógeno, administrado via subcutânea, pode aumentar os níveis de IFN- α e de outras citocinas no líquido desses pacientes (Raison et al., 2009). O IFN- α determina eventos adversos psiquiátricos frequentes (Neri et al., 2006, Van Gool et al., 2003, Udina et al., 2012). Fadiga e transtornos depressivos, como o TDM, estão entre os mais comuns (Dieperink et al., 2000, Loquai et al., 2008, Schaefer et al., 2012). São também relatados: irritabilidade, labilidade emocional, tristeza persistente, ansiedade, lentificação psicomotora, dificuldades de concentração e de memória, redução de apetite, perda de peso, insônia, ideias de menos valia, de culpa, retraimento social e disfunção sexual (Dove et al., 2009, Russo et al., 2005, Neri et al., 2006, Raison et al., 2007, Schaefer et al., 2012). Os eventos adversos psiquiátricos surgem usualmente entre o primeiro e o terceiro mês de tratamento com IFN- α . Malaguarnera et al., em estudo prospectivo, descreveram aumento no escore do inventário de depressão de Zung já no primeiro mês de uso de IFN- α , com queda gradativa dos escores nos meses três e seis, mesmo sem tratamento psicofarmacológico (Malaguarnera et al., 1998). Os autores apresentaram como hipótese para a redução dos sintomas depressivos a partir do terceiro mês de tratamento, um processo de adaptação no sistema nervoso central.

O TDM ocorre em cerca de 30% dos pacientes submetidos ao tratamento com IFN- α (Udina et al., 2012). Vale ressaltar que essa taxa é significativamente maior do que a de prevalência anual, ou durante a vida, de TDM na população geral brasileira, de 9,4% e 18,4%,

respectivamente (Viana and Andrade, 2012, Andrade et al., 2012). Instrumentos de fácil aplicação para a investigação de sintomas depressivos, como o Inventário Beck de Depressão (BDI) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, Subescala de Depressão (HAD-D), podem auxiliar na avaliação pré-tratamento e no acompanhamento desses pacientes (Fábregas et al., 2012b). O adequado diagnóstico e manejo do TDM induzido ou agravado pelo IFN- α é fundamental, pois esses pacientes podem apresentar pior HRQL (Dan et al., 2006, Fábregas et al., 2013), ideação suicida (Fábregas et al., 2009) e baixa adesão ao tratamento antiviral (Martín-Santos et al., 2008).

3.4 Biomarcadores e hepatite C crônica

No presente estudo, o termo biomarcador teve como referência o conceito definido por Kang: “Biomarcadores são características mensuráveis que refletem processos biológicos ou clínicos associados com a presença e gravidade de estados específicos de doença. Eles podem ajudar com a identificação de fatores de risco, diagnóstico pré-sintomático, aumentando a acurácia diagnóstica quando da apresentação, a classificação das doenças em subtipos biologicamente distintos, acompanhando a progressão do processo da doença, e monitorando o efeito de intervenções terapêuticas. Eles podem também prover a compreensão da patogênese.” (Kang, 2009). A seguir foram descritas informações básicas sobre os biomarcadores estudados no presente trabalho.

FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO (BDNF)

Os fatores neurotróficos constituem uma família de proteínas fundamentais para o desenvolvimento, diferenciação, atividade e sobrevivência neuronal. O BDNF apresenta diversas funções no sistema nervoso central, onde é o mais abundante fator neurotrófico (Chao, 2003). Por isso, o BDNF constitui um peptídeo chave no estudo da fisiopatologia de diversos transtornos neurológicos e psiquiátricos (Teixeira et al., 2010).

O BDNF participa possivelmente da modulação de vias neuronais envolvidas na regulação do humor, como hipocampo, eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e córtex pré-frontal (Jiang and Salton, 2013). Diversos fatores como atividade física, alguns medicamentos ou hormônios, e doenças inflamatórias e neurodegenerativas podem interferir na produção do BDNF (Teixeira et al., 2010, Diniz et al., 2014).

Em seres humanos foram encontrados níveis mais baixos de BDNF no hipocampo e no córtex pré-frontal de pacientes com TDM, e níveis mais elevados desse fator neurotrófico nos pacientes que estavam usando antidepressivo (Karege et al., 2005, Chen et al., 2001). Em duas metanálises foram encontrados níveis mais baixos de BDNF no soro ou no plasma de pacientes com TDM (Bocchio-Chiavetto et al., 2010), sendo que um deles encontrou elevação dos níveis de BDNF após o tratamento com antidepressivo (Sen et al., 2008). Barbosa et al. encontraram níveis plasmáticos mais elevados de BDNF em pacientes com transtorno bipolar do humor, o que reforça o seu envolvimento na fisiopatologia dos transtornos do humor (Barbosa et al., 2013).

O estudo sistemático do BDNF especificamente em pacientes com HCC apresenta literatura escassa, com cinco artigos localizados na base de dados PubMed até janeiro de 2015 (Kenis et al., 2011, Modabbernia et al., 2011, Fábregas et al., 2012a, Lotrich et al., 2013, Cicek et al., 2014).

Kenis et al. avaliaram 17 pacientes e encontraram correlação direta entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias e sintomas depressivos, e correlação inversa entre os níveis de BDNF e sintomas depressivos (Kenis et al., 2011). Eles concluem que o declínio dos níveis de BDNF, possivelmente causado pela ativação inflamatória, está envolvido na fisiopatologia dos sintomas depressivos induzidos pelo IFN- α .

Lotrich et al. encontraram associação entre níveis séricos mais baixos de BDNF antes do tratamento com IFN- α e a ocorrência de sintomas depressivos durante o tratamento antiviral (Lotrich et al., 2013). Eles também relataram que a redução dos níveis séricos de BDNF durante o tratamento com IFN- α ocorreu a despeito do surgimento de depressão. Cicek et al. também encontraram resultados semelhantes (Cicek et al., 2014).

Modabbernia et al. avaliaram a relação entre os níveis plasmáticos de BDNF e HRQL, fadiga e sintomas depressivos e ansiosos em dois grupos de pacientes: um com hepatite B crônica, outro com HCC (Modabbernia et al., 2011). Eles encontraram piores escores de HRQL no domínio físico, e menores níveis de BDNF, nos pacientes com HCC, quando comparados aos pacientes com hepatite B. Os escores de HRQL no domínio físico estiveram correlacionados com os níveis de BDNF nos pacientes com HCC, mas não naqueles com hepatite B.

As citocinas são proteínas com múltiplas funções em todo o corpo. Elas podem exercer atividade autócrina, parácrina e à distância (hormonal), conseguindo, em alguns casos, ultrapassar a barreira hemato-encefálica. Elas podem ser produzidas por células do sistema nervoso central, como micróglias, astrócitos, endotélio vascular e fibroblastos (Teixeira et al., 2008).

As citocinas podem ser classificadas conforme suas ações ou propriedades predominantes/mais comuns. São consideradas como predominantemente pró-inflamatórias: interleucina (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-12, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interferon gama, sendo capazes de promover o processo inflamatório por meio da ativação de monócitos/macrófagos, neutrófilos, células NK, linfócitos T e B, e da síntese de proteínas de fase aguda. As citocinas que geralmente apresentam propriedades anti-inflamatórias incluem IL-4, IL-10, IL-13, fator de crescimento transformador (TGF)- β , sendo responsáveis pela redução da resposta inflamatória, contrabalanceando o efeito das citocinas pró-inflamatórias. Determinadas citocinas, denominadas quimiocinas, são responsáveis pelo recrutamento (quimiotaxia) de leucócitos para os sítios de inflamação (Barbosa et al., 2012a). Neuman et al. encontraram correlação direta entre os níveis de TNF- α e de IL-2 e o grau de atividade inflamatória e de fibrose hepática em pacientes com HCC não tratados com IFN- α (Neuman et al., 2007).

No sistema nervoso central as citocinas podem regular o crescimento e a proliferação glial, modular a atividade de opióides endógenos, ativar o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, e interferir no metabolismo noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico. A ativação de citocinas no sistema nervoso central, sobretudo as pró-inflamatórias como IL-1, IL-6 e TNF- α , pode causar a síndrome *flu-like*, também conhecida como *sickness behavior*, que habitualmente cursa com: febre, sonolência e alterações comportamentais como irritabilidade, fadiga, lentificação psicomotora, prejuízo da concentração, redução do apetite e da libido (Teixeira et al., 2008, Dantzer, 2006). Destaca-se que essa síndrome também é descrita nas primeiras semanas de tratamento com IFN- α em pacientes com HCC (Dieperink et al., 2000). Vale ressaltar que algumas citocinas e quimiocinas possuem importante papel no desenvolvimento da inflamação relacionada à infecção crônica pelo VHC (Zeremski et al., 2007, Moura et al., 2010). É cada vez mais contundente a associação entre resposta inflamatória e a fisiopatologia do TDM (Miller et al., 2009). Em pacientes com TDM foram encontrados níveis séricos ou plasmáticos mais elevados de citocinas pró-inflamatórias, proteínas de fase aguda, quimiocinas e moléculas de adesão celular (Dowlati et al., 2010, Liu

et al., 2012b, Raison et al., 2006, Grassi-Oliveira et al., 2009). Diferentes quadros psiquiátricos como distímia, TDM com ou sem características melancólicas, apresentam diferentes níveis de alterações nas concentrações de citocinas. Além disso, o grau de resposta aos antidepressivos parece ter correlação com os níveis de citocinas (O'Brien et al., 2004).

O TNF- α é uma citocina pró-inflamatória importante no estudo do processo inflamatório relacionado à HCC. Constitui uma citocina produzida principalmente por monócitos ativados e por células de Kupffer em resposta ao reconhecimento de antígenos virais. Parece possuir efeitos diretos e indiretos contra o VHC. Pode também ocasionar apoptose em hepatócitos infectados, além de mediar dano via linfócitos T. Achados prévios associam seus níveis plasmáticos ao grau de atividade inflamatória e de fibrose hepática (Neuman et al., 2007). O TNF- α exerce um papel central na regulação da resposta inflamatória. Além da sua propriedade pró-inflamatória, o TNF- α também pode promover neurotoxicidade, neurodegeneração e apoptose (Chadwick et al., 2008).

A ação do TNF- α parece depender de sua ação em dois principais receptores de membrana celular, TNF-R55 e TNF-R75, presentes na maioria das células humanas. Os domínios extracelulares desses receptores podem ser clivados em moléculas solúveis que mantêm suas habilidades de se ligar no TNF circulante e de regular sua atividade. Essas moléculas, denominadas receptor solúvel tipo 1 do fator de necrose tumoral alfa (sTNFR1) e receptor solúvel tipo 2 do fator de necrose tumoral alfa (sTNFR2), podem ser liberadas por neutrófilos ativados, células sanguíneas mononucleares e fibroblastos, em resposta a mediadores como o IFN- α e o TNF- α . Os níveis plasmáticos desses receptores solúveis costumam refletir a ativação do TNF- α (Moura et al., 2010).

A ativação do sTNFR1 é responsável por inúmeras propriedades do TNF- α , incluindo a ativação de fatores de transcrição, como NFkB, e a síntese de outras citocinas, o que pode acionar uma cascata capaz de culminar com apoptose celular. A ativação do sTNFR2 pode conferir neuroproteção (Marchetti et al., 2004). Entretanto, a resposta à ativação desses receptores mostra sobreposição considerável. Considerando que esses receptores solúveis são mais estáveis, podem proteger o TNF- α de degradação proteolítica, e podem prolongar os efeitos do TNF- α , eles são considerados marcadores mais confiáveis de sua atividade inflamatória (Wajant et al., 2003).

O TNF- α e seus receptores solúveis sTNFR1 e sTNFR2 são também implicados nos mecanismos inflamatórios relacionados à HCC (Moura et al., 2010) e a transtornos de humor (Dowlati et al., 2010, Diniz et al., 2010). Além do TNF- α , outras citocinas pró-inflamatórias

como a interleucina 6 (IL-6) e o receptor solúvel de interleucina 2 (sIL-2R) também encontram-se elevados em pacientes com TDM (Liu et al., 2012b).

ADIPOCINAS

As adipocinas, como a adiponectina, a leptina e a resistina, são proteínas produzidas pelo tecido adiposo capazes de desempenhar diversas funções na homeostase energética, na sensibilidade à insulina e também no sistema imune (Ouchi et al., 2011).

A adiponectina foi originalmente descrita como uma proteína secretada por adipócitos em 1995 (Scherer et al., 1995), mas apenas recentemente sua fisiologia vem sendo investigada (Cizza et al., 2010). A adiponectina é produzida quase que exclusivamente por adipócitos e é encontrada em concentrações plasmáticas superiores às de vários hormônios. Sua concentração, ao contrário das outras adipocinas, apresenta correlação inversa com o índice de massa corporal. Dois receptores de adiponectina (adipoR1 e R2) já foram identificados periféricamente e no sistema nervoso central. AdipoR1 é abundante no músculo esquelético e adipoR2 é encontrado predominantemente no fígado. Ambos também são encontrados no núcleo paraventricular, hipotálamo, amígdala, área postrema e, difusamente, em áreas periventriculares e córtex cerebral (Ahima et al., 2006). Em células humanas da hipófise anterior, a expressão de adiponectina foi observada em células produtoras de GH, FSH, LH e TSH (Psilopanagioti et al., 2009).

A adiponectina se destaca por apresentar propriedades de regulação do metabolismo lipídico e glicêmico, através de influência na lipogênese e na sensibilidade à insulina, sendo aventado como biomarcador de síndrome metabólica (quando em níveis baixos) (Ryo et al., 2004). Ela ainda apresenta efeito protetor contra doenças cardiovasculares, sendo capaz de evitar ou reduzir a progressão da aterosclerose através da redução da proliferação de células lisas e da melhoria da angiogênese e da função endotelial (Hopkins et al., 2007). Os níveis de adiponectina estão habitualmente reduzidos em pacientes com diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana.

A resistência à insulina é particularmente importante na infecção pelo VHC, pois ela pode levar à progressão da fibrose hepática e à redução das taxas de resposta ao tratamento antiviral (Hui et al., 2003, Poustchi et al., 2008, Saad et al., 2013). A adiponectina exerce várias ações como a de inibir a expressão de TNF- α e de moléculas de adesão endotelial, além da diferenciação de macrófagos, de reduzir o estresse oxidativo e estimular a produção da

citocina anti-inflamatória IL-10 (Ouchi et al., 2003, Kumada et al., 2004). O aumento dos seus níveis plasmáticos em uma série de doenças inflamatórias crônicas pode representar mecanismo compensatório de resposta à inflamação (Fantuzzi, 2008). A ligação da adiponectina ao seu receptor AdipoR2, transcrito predominantemente no fígado, aumenta a sensibilidade à insulina e pode reduzir esteatose hepática (Jonsson et al., 2005). Através de outros mecanismos como o estímulo à produção de citocinas anti-inflamatórias (como IL-10), proteção da morte hepatocelular mediada por CD95/Fas, e através de sua propriedade anti-fibrogênica, a adiponectina pode exercer um papel determinante na resposta inflamatória e na evolução da HCC, podendo ainda influenciar na taxa de resposta ao tratamento antiviral (Tilg and Moschen, 2006, Wedemeyer et al., 2009, Palmer et al., 2008, Saad et al., 2013). Há também evidências de correlação direta entre os níveis de adiponectina e a gravidade do acometimento hepático em pacientes com HCC, sugerindo o fenômeno de resistência à adiponectina em casos de cirrose (Corbetta et al., 2011).

A leptina possui propriedades predominantemente pró-inflamatórias, estando envolvida nos processos de controle de apetite (saciedade) e de gasto calórico. Seus níveis plasmáticos correlacionam-se diretamente com a quantidade de tecido adiposo e com o índice de massa corporal, o que sugere um estado de resistência à leptina em pacientes obesos. Outro aspecto que evidencia a propriedade eminentemente pró-inflamatória dessa adipocina é sua capacidade de estimular a produção de TNF- α e vice-versa. A sua deficiência é capaz de proteger o fígado de danos em modelo experimental de hepatite mediada por linfócito T (Faggioni et al., 2000).

A resistina, apesar de originalmente identificada no tecido adiposo, é também produzida amplamente por macrófagos. É capaz de estimular a produção de TNF- α e vice-versa, e de outra citocina pró-inflamatória, a IL-6. Parece inibir alguns dos efeitos protetores da adiponectina sobre células endoteliais vasculares (Bokarewa et al., 2005).

As adipocinas parecem estar envolvidas no processo inflamatório e na fibrose hepática relacionados à hepatite crônica pelo VHC (Kukla et al., 2011). Korah et al. encontraram elevação dos níveis séricos de adiponectina em pacientes com fibrose hepática quando comparados àqueles com apenas esteatose hepática (Korah et al., 2013). Nesse mesmo estudo foram encontrados níveis mais elevados de leptina e de adiponectina em pacientes com HCC quando comparados a controles sem HCC. Além disso, há evidências de que a leptina poderia exercer efeito carcinogênico sendo implicada não só no processo inflamatório e na

fibrose hepáticas, mas também no aumento da ocorrência de hepatocarcinoma em pacientes com HCC (Wang et al., 2010).

Alguns estudos já encontraram associações entre alterações dos níveis de adipocinas e transtornos de humor (Soczynska et al., 2011, Barbosa et al., 2012b). Jeong et al. encontraram níveis mais elevados de adiponectina em pacientes com transtorno depressivo subclínico quando comparados a controles sem transtorno depressivo algum (Jeong et al., 2012). Weber-Hamann et al. avaliaram pacientes com TDM e encontraram correlação entre os níveis sanguíneos de resistina e de cortisol salivar, sendo que houve redução do nível desses biomarcadores após o tratamento com antidepressivos e remissão dos sintomas depressivos (Weber-Hamann et al., 2007). Barbosa et al. encontraram níveis mais elevados de adiponectina, de leptina e de sTNFR1 em pacientes com transtorno bipolar do humor quando comparados a pacientes sem transtorno psiquiátrico (Barbosa et al., 2012b). Esses achados corroboram a hipótese de desequilíbrio imunológico e inflamatório nos pacientes com transtorno bipolar do humor. Além dos transtornos de humor, os transtornos alimentares, como a anorexia nervosa e a bulimia nervosa, também apresentam peculiaridades envolvendo as adipocinas (Monteleone et al., 2008).

Apesar de alguns estudos aqui citados, não foi encontrado nenhum que tenha avaliado, de maneira ampla e sistematizada, biomarcadores, alterações psicopatológicas e transtornos psiquiátricos, incluindo entrevista psiquiátrica estruturada, especificamente em pacientes mono infectados com HCC.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Avaliar sintomas e transtornos psiquiátricos em pacientes com HCC atendidos em serviço público de referência em Belo Horizonte, biomarcadores e sua relação com o uso de IFN- α , em estudo transversal e longitudinal,

4.2 Objetivos específicos

4.2.1. Determinar as características sócio-demográficas, clínicas e epidemiológicas dos pacientes com HCC avaliados no período de maio de 2009 a abril de 2013.

4.2.2. Determinar a frequência de transtornos psiquiátricos atuais e progressos em pacientes com HCC.

4.2.3. Investigar HRQL, impulsividade, disfunção sexual, fadiga, risco de suicídio e seus fatores associados.

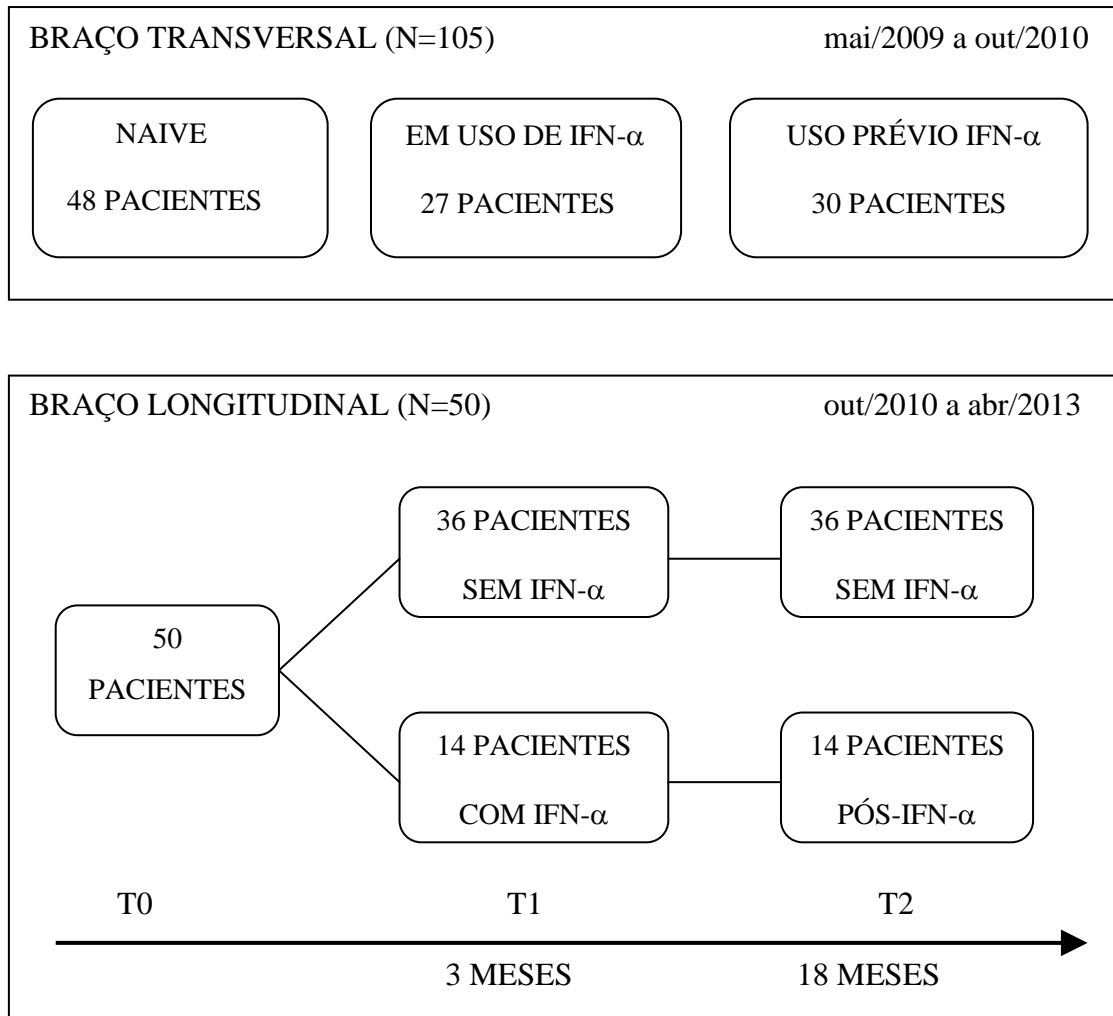
4.2.4. Investigar os níveis dos biomarcadores BDNF, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, adiponectina, leptina e resistina de acordo com variáveis sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas e psiquiátricas.

5 PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Foi realizado estudo transversal entre maio de 2009 e outubro de 2010 e, em sequência, um estudo longitudinal entre outubro de 2010 e abril de 2013. Ao todo, foram avaliados 105 pacientes com HCC, de ambos os gêneros, assistidos regularmente no Ambulatório do Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz - SMSA-BH/UFMG (CTR-DIP Orestes Diniz) e selecionados consecutivamente, foram submetidos à avaliação psiquiátrica. Este estudo recebeu a aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa da UFMG (ETIC 560/08) e da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (070.2008).

Figura 1. Delineamento dos braços transversal e longitudinal do estudo



IFN- α , interferon alfa; Naive, nunca exposto ao interferon alfa; Uso prévio, de interferon alfa. T0, avaliação no tempo de ingresso no estudo, sem uso de interferon alfa; T1, após o mínimo de quatro semanas e idealmente próximo à décima segunda semana de uso de interferon alfa; T2 idealmente próximo à décima segunda semana após o término do tratamento com interferon alfa. Para os pacientes do grupo Naive buscou-se realizar as avaliações preferencialmente em intervalos de tempo próximos aos intervalos de tempo do grupo com interferon alfa.

5.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, atendidos no Ambulatório de Referência em Hepatites Virais do CTR-DIP Orestes Diniz e que apresentavam as seguintes características:

- diagnóstico de HCC realizado a partir da detecção de anticorpos anti-HCV (ELISA) há mais de seis meses e pela detecção qualitativa de ácido ribonucleico (RNA) do VHC no plasma por reação em cadeia da polimerase (PCR);
- ausência de coinfeção ativa pelo vírus da hepatite B (HBsAg negativo)
- ausência de coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (anti-HIV-1/2 EIA não reativo);
- ausência de reatividade para fator antinuclear, anticorpo antimúsculo liso e antimitocôndria em exame realizado após o diagnóstico da infecção pelo VHC;
- ausência de ovos de *Schistosoma mansoni* no exame parasitológico de ao menos três amostras de fezes realizado após o diagnóstico da infecção pelo VHC;
- ausência de sífilis (VDRL ou teste treponêmico não reativo) após o diagnóstico da infecção pelo VHC;
- ausência de doença renal crônica dialítica;
- ausência de uso regular, nos últimos 30 dias, de corticosteroides e/ou medicamentos imunossupressores;
- apresentar uma das seguintes condições referentes ao uso de IFN- α : nunca ter usado IFN- α na vida ou estar em uso regular de IFN- α há pelo menos quatro semanas. No braço transversal do estudo, também foram incluídos pacientes que usaram IFN- α por pelo menos quatro semanas, com última dose administrada há mais de um ano.

5.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo pacientes que:

- não aceitaram participar do estudo e/ou não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido;
- apresentaram desempenho no Mini Exame do Estado Mental sugestivo de comprometimento cognitivo, conforme o nível educacional (Brucki et al., 2003).

5.4 Definição dos eventos e classificação operacional das variáveis

Os pacientes estudados foram divididos em três grupos de acordo com a exposição ao IFN- α , a saber. Pacientes que nunca haviam recebido IFN- α na vida foram incluídos no grupo denominado *Naive*. Pacientes que estavam em uso regular de IFN- α há pelo menos quatro semanas foram incluídos no grupo denominado *Em Uso*. Pacientes que haviam usado IFN- α por pelo menos quatro semanas, com última dose administrada há mais de um ano foram incluídos no grupo denominado *Uso Prévio*. O tempo de quatro semanas foi escolhido uma vez que a literatura científica relata sintomas depressivos induzidos ou agravados por IFN- α já no primeiro mês de uso (Beratis et al., 2005).

Quadro 1. Definição operacional das variáveis sociodemográficas e epidemiológicas.

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO OPERACIONAL
Gênero	Gênero do paciente registrado no prontuário.
Idade	Idade do paciente, em anos completos, no momento da avaliação, calculado a partir da data de nascimento anotada no prontuário.
Cor declarada	Cor declarada pelo paciente.
Nível educacional	Anos de estudo completos no momento da avaliação, de acordo com informação do paciente.
Estado civil	Estado civil de acordo com informação do paciente no momento da avaliação. Relação estável foi considerada quando o paciente relatava coabitação com o (a) parceiro (a).
Estado ocupacional	Conforme relato do paciente no momento da avaliação, o estado ocupacional foi definido como empregado, desempregado, aposentado por idade ou tempo de serviço, pensionista, aposentado ou afastado por doença.
Naturalidade	Local de nascimento do paciente, de acordo com informação do mesmo ou anotação em prontuário.
Residência	Local de residência no momento de avaliação, de acordo com informação do paciente ou do acompanhante.
Religião declarada	Religião do paciente, no momento da avaliação, de acordo com informação do mesmo.
Fatores de risco de exposição para o vírus da hepatite C	De acordo com informação do paciente ou anotação em prontuário, foram definidos comportamentos ou situações de risco, em qualquer período prévio ao diagnóstico de HCC, a saber: uso de droga ilícita injetável, hemotransfusão, tatuagem ou <i>piercing</i> , acidente perfuro cortante, medicação injetável em seringa de vidro, doença sexualmente transmissível, uso irregular de preservativos, troca de dinheiro e/ou drogas por sexo, encarceramento, morar na rua e droga ilícita não injetável.

Tabagismo	De acordo com informação do paciente, foi considerado tabagista atual o paciente que informou uso de tabaco na semana anterior à avaliação, e tabagista prévio há mais de uma semana.
-----------	---

Quadro 2. Definição operacional das variáveis clínicas e laboratoriais.

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO OPERACIONAL
Tempo de diagnóstico	Tempo, em anos completos, entre a data na qual o paciente recebeu o diagnóstico de HCC e a data da avaliação.
Genótipo viral	Genótipo do VHC de acordo com anotação no prontuário do paciente.
METAVIR A	Grau de atividade inflamatória, de acordo com a classificação METAVIR (Bedossa and Poynard, 1996) anotada em prontuário, referente à biópsia hepática com data mais próxima à da avaliação do paciente.
METAVIR F	Grau de fibrose, de acordo com a classificação METAVIR (Bedossa and Poynard, 1996) anotada em prontuário, referente à biópsia hepática com data mais próxima à da avaliação do paciente.
ALT	Valor sérico da alanina aminotransferase, em U/L, de acordo resultado disponível impresso ou em anotação do prontuário, com data mais próxima à da avaliação do paciente.
AST	Valor sérico da aspartato aminotransferase, em U/L, de acordo resultado disponível impresso ou em anotação do prontuário, com data mais próxima à da avaliação do paciente.
Hemoglobina	Concentração sanguínea, em g/dL.
Insuficiência hepática	Sinais e/ou sintomas clínicos de insuficiência hepática e/ou hipertensão portal: ascite, icterícia, encefalopatia hepática, hematêmese, melena, eritema palmar, aranha vascular, varizes esofageanas, ginecomastia.
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro, concentração plasmática em

	pg/mL.
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa, concentração plasmática em pg/mL.
sTNFR1	Receptor solúvel tipo 1 do fator de necrose tumoral alfa, concentração plasmática em pg/mL.
sTNFR2	Receptor solúvel tipo 2 do fator de necrose tumoral alfa, concentração plasmática em pg/mL.
Adiponectina	Concentração plasmática em pg/mL.
Leptina	Concentração plasmática em pg/mL.
Resistina	Concentração plasmática em pg/mL.

Quadro 3. Definição operacional de algumas das variáveis psicopatológicas e psiquiátricas.

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO OPERACIONAL
Transtorno de uso de substâncias	Transtorno relacionado ao uso de substâncias, considerando diagnóstico M.I.N.I.-PLUS de uso abusivo ou de dependência no momento da avaliação ou durante algum momento da vida.
Eventos adversos psiquiátricos	Eventos adversos psiquiátricos que surgiram ou que se agravaram com o uso do IFN- α , de acordo com relato espontâneo do paciente ou de acordo com investigação ativa do entrevistador considerando dados positivos do BDI e do WHOQOL-BREF.

5.5 Instrumentos de avaliação

5.5.1. MINI-INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRY INTERVIEW (M.I.N.I.-PLUS): O M.I.N.I.-PLUS é uma versão mais detalhada do Mini.-International Neuropsychiatry Interview (M.I.N.I.) (Sheehan et al., 1998) e constitui uma entrevista diagnóstica estruturada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana

(DSM-IV) (APA, 2000) e CID-10 (WHO, 1992). O M.I.N.I. foi previamente traduzido para o Português e validado para uso na população brasileira (Amorim, 2000). A entrevista psiquiátrica estruturada baseada no M.I.N.I.-PLUS foi utilizada como padrão-ouro para o diagnóstico de transtornos psiquiátricos do Eixo I do DSM-IV na população estudada. Uma das seções do M.I.N.I.-PLUS é destinada a avaliar risco de suicídio para o qual é dada uma pontuação que varia de 0 a 33. De acordo com a pontuação neste item, o risco de suicídio pode ser considerado como baixo (1-5), moderado (6-9) ou alto (igual ou maior que 10).

5.5.2. ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON (HAM-D): A HAM-D é escala de avaliação de sintomas depressivos mais utilizada no mundo (Hamilton, 1960). A versão originalmente proposta possui 21 itens, tendo sido posteriormente proposta uma simplificação para 17 itens. Os quatro itens restantes – variação diurna, desrealização/despersonalização, sintomas paranoides e sintomas obsessivos – foram excluídos porque não mediriam sintomas depressivos ou porque ocorreriam com pouca frequência, deixando de ser úteis. A versão de 24 itens inclui, além dos 21 itens originais, questões sobre desamparo, desesperança e baixa autoestima. No presente estudo foram utilizadas as versões de 17 e de 24 itens, traduzidas e adaptadas para o português (Blacker, 2000, Moreno and Moreno, 1998). Para a versão de 17 itens a pontuação pode variar de 0 a 50 pontos. Pontuações de sete ou menos podem ser consideradas normais; entre 8 e 13 indicam TDM leve; entre 14 e 18, moderada; entre 19 e 22, grave; e de 23 ou acima indicam TDM muito grave.

5.5.3. ESCALA DE ANSIEDADE DE HAMILTON (HAM-A): A HAM-A é uma entrevista composta por 14 itens subdivididos em dois grupos, sete relacionados a sintomas de humor ansioso e sete relacionados a sintomas físicos de ansiedade (Hamilton, 1959), já tendo sido traduzido e adaptado para o português (Gorenstein and Andrade, 2008). Cada item é pontuado de zero a quatro, com escore total que varia de 0 a 56. Escores totais iguais ou superiores a 14 indicam ansiedade importante.

5.5.4. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK (BDI): O BDI é a escala de autoavaliação de sintomas depressivos mais utilizada nos estudos científicos (Beck et al., 1961). Possui 21 itens e tem um escore máximo de 63. De acordo com o critério de pontos de corte para a população geral do *Center for Cognitive Therapy*, os escores são classificados como: menor que 10 = sem TDM ou TDM mínimo; de 10 a 18 = TDM leve a moderado; de 19 a 29 = TDM moderado a grave e de 30 a 63 = TDM grave. Entretanto, ressalta-se que os escores de corte dependem das características dos pacientes e do propósito dado ao

instrumento. Esse inventário já foi devidamente traduzido e adaptado para o português (Gorenstein and Andrade, 1998).

5.5.5. ESCALA HOSPITALAR DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO (HAD): A HAD é um questionário de 14 itens, sendo que sete itens investigam ansiedade (HAD-A), e sete itens investigam sintomas depressivos (HAD-D) (Zigmond and Snaith, 1983). A HAD se caracteriza por investigar essencialmente estados emocionais não somáticos. Essa característica tem sido amplamente utilizada para avaliar transtornos de humor e de ansiedade em pacientes com doenças físicas. Esse instrumento foi previamente traduzido para o Português e validado para uso na população brasileira (Botega NJ, 1995). Pontuações iguais ou superiores a nove para cada subescala, HAD-A ou HAD-D, sugerem ansiedade importante ou TDM, respectivamente.

5.5.6. INVENTÁRIO BREVE DE FADIGA (BFI): O BFI é um inventário criado a partir do inventário breve de dor (Mendoza et al., 1999). Sua pontuação varia de 0 a 10 em cada um dos nove itens, com pontuações mais altas indicando fadiga. Os três primeiros itens do questionário avaliam a intensidade/nível de fadiga no momento da entrevista e nas últimas 24 horas. Os seis itens seguintes avaliam o quanto fadiga interferiu na vida do paciente: atividade geral, humor, habilidade de caminhar, trabalho individual, relacionamento com outras pessoas, aproveitamento da vida. Os escores do BFI são habitualmente divididos em três níveis diferentes de fadiga: 1-3 pontos fadiga leve; 4-6 pontos fadiga moderada; 7-10 pontos fadiga grave. O BFI apresenta boa propriedade psicométrica, já tendo sido utilizada para avaliação de fadiga em pacientes com HCC (Kramer et al., 2005) e em pacientes em uso de IFN- α (Constant et al., 2005). O inventário foi traduzido e adaptado para o português e retro traduzido para o inglês por Antônio Lúcio Teixeira, Arthur Melo e Kümmer e Bruno Cópio Fábregas.

5.5.7. QUESTIONÁRIO BREVE DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (WHOQOL-BREF). O WHOQOL-BREF é um questionário de avaliação de HRQL desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde, previamente traduzido para o Português e validado para uso na população brasileira (Fleck et al., 2000, The-WHOQOL-Group, 1998). É composto por 26 itens, sendo dois gerais e os demais divididos em quatro domínios: físico, psicológico, relações sociais e meio ambiente. A pontuação pode variar de zero (pior nível) a 100 (melhor nível de HRQL). Cruz et al estabeleceram valores normativos para a população geral brasileira (Cruz et al., 2011).

5.5.8. MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM): O Mini Exame do Estado Mental é um instrumento de rastreio de comprometimento cognitivo empregado como instrumento de pesquisa para exclusão de quadros demenciais (Folstein et al., 1975). É pontuado de 0-30 e avalia dimensões cognitivas, como orientação, memória, atenção, linguagem e praxia. Foram propostos diferentes escores de corte nesta escala. Neste estudo foi utilizada a versão traduzida para o português por Brucki et al., com os seguintes escores de corte: 17/18 para analfabetos, 20/21 para um a três anos de escolaridade, 22/23 para quatro a sete anos de escolaridade e 23/24 para oito ou mais anos de escolaridade (Brucki et al., 2003).

5.5.9. ESCALA DE IMPULSIVIDADE DE BARRATT (BIS): É um escala autoaplicável composta por 30 itens que possibilitam um escore de impulsividade geral total, além de três escores específicos denominados de impulsividade de não planejamento, cognitiva-atencional e motora (Barratt, 1959). O escore total pode variar de 30 a 120 pontos, sendo que pontuações mais elevadas indicam maior impulsividade. Foi sugerido que escores entre 52 e 71 corresponderiam a níveis normais de impulsividade (Stanford et al., 2009). Essa escala também conta com uma versão previamente traduzida para o português e validada para uso na população brasileira (von Diemen et al., 2007)

5.6 Procedimentos

5.6.1 Entrevista psiquiátrica e coleta de dados

Os pacientes foram avaliados no período de maio de 2009 a abril de 2013. O pesquisador responsável pelas avaliações psiquiátricas, médico psiquiatra, compareceu semanalmente ao Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão de forma consecutiva foram convidados a participar do estudo. Após concordar com o estudo, com a assinatura do TCLE, os pacientes foram inicialmente submetidos ao Mini Exame do Estado Mental a fim de rastrear comprometimento cognitivo. Pacientes sem comprometimento cognitivo significativo foram então selecionados para o estudo.

Os pacientes foram entrevistados em sala disponível para consultas individuais. A avaliação psiquiátrica de cada paciente durava em média uma hora e meia e foi realizada pelo mesmo investigador, o qual foi capacitado para aplicação do M.I.N.I.-PLUS e demais escalas. A aplicação dos inventários BDI, HAD, BFI, WHOQOL-BREF e BIS foi realizada por grupo

de acadêmicos do terceiro e quarto anos de Medicina devidamente capacitados. As entrevistas ocorreram no mesmo dia das consultas eletivamente marcadas para o seguimento da HCC.

Todos os pacientes incluídos na pesquisa foram submetidos ao menos a uma avaliação. Parte dos pacientes dos grupos Naive foram avaliados em duas ou três ocasiões distintas, o chamado braço longitudinal do estudo. Para esse braço do estudo, foram selecionados todos os pacientes que tiveram três consultas consecutivas agendadas com o infectologista do serviço dentro do período de tempo de realização do estudo longitudinal. O intervalo de tempo mínimo estabelecido entre as avaliações foi de oito semanas. Para os pacientes do grupo Em Uso, a primeira avaliação ocorreu necessariamente antes do início do tratamento com IFN- α , tempo denominado “T0”; a segunda avaliação durante o uso do IFN- α , após o mínimo de quatro semanas e idealmente próximo à décima segunda semana de uso, tempo denominado “T1”; a terceira após o mínimo de quatro semanas e idealmente próximo à décima segunda semana após o término do tratamento imunoterápico, tempo denominado “T2”. Para os pacientes do grupo Naive buscou-se realizar as avaliações preferencialmente em intervalos de tempo próximos aos intervalos de tempo do grupo Em Uso.

5.6.2 Coleta do sangue periférico

De cada sujeito da pesquisa foram coletadas, ao final da entrevista psiquiátrica, de uma a três amostras de 10 mL de sangue, utilizando-se heparina como anticoagulante. O sangue era coletado de cada paciente ao final de toda avaliação, tanto no braço transversal quanto no braço longitudinal do estudo. O sangue foi centrifugado por 15 minutos a 3.000 rotações por minuto (Centrífuga utilizada: UNIVERSAL 320R). O plasma foi separado e estocado, em duas alíquotas de ± 1 mL cada, em um *freezer* a -80 °C até o seu uso para análise de biomarcadores. Não houve padronização de horário de coleta, sendo que ela ocorreu de acordo com a conveniência do agendamento da consulta clínica habitual do paciente no centro de referência.

5.6.3 Análise de biomarcadores

As concentrações dos biomarcadores (BDNF, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, adiponectina, leptina e resistina) dos pacientes estudados foram mensuradas usando a técnica de ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) sanduíche. As análises foram realizadas no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, UFMG.

Brevemente, a cada poço foram adicionados 100 μ L de anticorpo monoclonal contra os biomarcadores (BDNF, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2, adiponectina, leptina e resistina (R&D

Systems) diluídos em PBS (tampão fosfato salino) contendo 0,1% de albumina de soro bovino - BSA (SIGMA) sendo estas placas incubadas por 12 horas à temperatura ambiente. Anticorpos não aderidos às placas foram descartados, por inversão e sucessivas lavagens em PBS - Tween, e as placas bloqueadas com 200 µL / poço de uma solução contendo PBS - BSA 1%, durante 1 hora a 37°C. A seguir, as placas foram novamente lavadas.

As amostras foram diluídas e aplicadas em um volume de 100 µL para cada poço. Paralelamente, o biomarcador investigado foi diluído em várias concentrações para estabelecimento de uma curva padrão. Foi efetuada incubação por 12 horas à temperatura ambiente. Os anticorpos secundários, após a lavagem dos poços, foram diluídos em PBS - BSA 0,1% e incubados por duas horas à temperatura ambiente. Finalmente, 100 µL de estreptoavidina ligada a peroxidase na diluição de 1:4000 em PBS - BSA 0,1% foi adicionada à placa e a mesma foi mantida sob agitação por 30 minutos.

O cromógeno utilizado foi o OPD (0-phenylenediamine - SIGMA) na diluição de 4 mg para 10 mL de tampão citrato. No momento da aplicação de 100 µL desta solução nos poços, foram adicionados 2 µL/placa de H₂O₂ 30 volumes como catalisador da reação. Após 20 minutos de incubação em ausência de luz, a reação foi cessada adicionando-se 50 µL de H₂SO₄ 1M por poço. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) utilizando-se o comprimento de onda de 490 nm (SOFTmaxPro – versão 2.2.1).

5.6.4 Análise estatística

Na análise descritiva de variáveis categóricas, proporções foram calculadas e apresentadas. Para a comparação dessas variáveis entre grupos foi realizado o teste de χ^2 de Pearson, ou teste exato de Fisher.

As variáveis contínuas foram apresentadas como médias, desvios-padrão, mediana, mínimo e máximo. Para investigar se essas variáveis possuíam distribuição normal, foram utilizados os testes de Shapiro-Wilk ou de Kolgomorov Smirnov, para análises com menos ou mais de 50 indivíduos, respectivamente.

Para a comparação das variáveis contínuas entre dois grupos, foram empregados o teste *t* de Student e o teste *U* de Mann-Whitney em variáveis de distribuição normal e não-normal, respectivamente. Quando a variável contínua independente tinha três ou mais categorias, foram utilizados ANOVA ou Kruskal-Wallis em variáveis de distribuição normal e não-normal, respectivamente. A investigação de correlação entre os biomarcadores foi

realizada através do método de correlação de *Spearman*. As tabelas dos resultados incluem, no rodapé, informação sobre o(s) teste(s) utilizado(s).

A descrição dos métodos estatísticos utilizados para análise de HRQL, impulsividade, disfunção sexual e para avaliação longitudinal dos biomarcadores pode ser encontrada no corpo dos respectivos artigos, incluídos nesta tese.

Nas análises de múltiplas comparações foi utilizada a correção de Bonferroni. Todas as análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 para Windows (SPSS *Incorporation*, Chicago, Illinois, 2005). Um valor de p bilateral menor que 0,05 foi adotado como nível de significância para todos os testes.

6 RESULTADOS

6.1 Análise descritiva

Durante o período do estudo, 113 pacientes apresentaram critérios de inclusão e foram convidados a participar do estudo. Entretanto, oito pacientes não ingressaram no estudo, quatro por não concordarem em participar do estudo e quatro por apresentarem baixo escore no Mini Exame do Estado Mental. Comparando os pacientes selecionados para o estudo com aqueles excluídos, não houve diferença significativa em relação a: gênero ($p=0,976$), idade ($p=0,949$), cor ($p=0,428$), escolaridade ($p=0,175$), tempo de diagnóstico da hepatite C ($p=0,720$), genótipo do VHC ($p=0,612$), atividade inflamatória ($p=0,612$) e fibrose ($p=0,976$) observadas à biópsia hepática. Os pacientes que foram excluídos do estudo apresentavam estado civil solteiro, separado ou viúvo em taxas superiores as dos pacientes que ingressaram no estudo ($p=0,028$).

Ingressaram no estudo 105 pacientes. Suas características sociodemográficas referentes a gênero, idade, cor, nível educacional, estado civil, estado ocupacional, naturalidade, residência e religião declarada estão na **tabela 2**.

Tabela 2: Características sociodemográficas dos 105 pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

<i>Características</i>	<i>Pacientes (N=105) n (%)</i>
Gênero	
<i>Feminino</i>	54 (51,4)
<i>Masculino</i>	51 (48,6)
Idade *	
<i>Média ± desvio padrão</i>	50,8 ± 11,5
<i>Mediana (faixa)</i>	51 (26-72)
Cor declarada	
<i>Branca</i>	44 (41,9)
<i>Não branca</i>	61 (58,1)
Nível educacional (anos de estudo) *	
<i>Média ± desvio padrão</i>	8,4 ± 4,6
<i>Mediana (faixa)</i>	8 (0-18)
Estado civil	
<i>Solteiro</i>	22 (21)
<i>Casado/relação estável</i>	60 (57,1)
<i>Separado ou viúvo</i>	23 (21,9)
Estado ocupacional	
<i>Empregado</i>	50 (47,6)
<i>Desempregado</i>	20 (19)
<i>Aposentado (idade, tempo) ou pensionista</i>	23 (21,9)
<i>Aposentado ou afastado por doença</i>	12 (11,4)
Naturalidade	
<i>BH</i>	38 (36,2)
<i>RMBH</i>	12 (11,4)
<i>Interior MG</i>	41 (39)
<i>Outra</i>	14 (13,3)
Residência	
<i>BH</i>	60 (57,1)
<i>RMBH</i>	35 (33,3)
<i>Interior MG</i>	10 (9,5)
Religião declarada	
<i>Católica</i>	53 (50,5)
<i>Evangélica</i>	31 (29,5)
<i>Outra</i>	21 (20)

* Variáveis contínuas descritas como média ± desvio padrão e mediana (faixa). BH, Belo Horizonte; RMBH, Região Metropolitana de Belo Horizonte; MG, Minas Gerais.

Como se observa na **tabela 2**, a população estudada foi bem distribuída quanto a gênero, constituída de adultos com idade média de 51 anos, 42% brancos, nível educacional com mediana igual a oito anos de estudo, pouco mais da metade eram casados, 48% estavam empregados e 19% desempregados, 36% nasceram em Belo Horizonte e aproximadamente 90% residiam em sua região metropolitana, no momento da avaliação. As religiões declaradas mais frequentes foram católica (51%) e evangélica (30%). As características sociodemográficas dos pacientes incluídos no estudo foram também estratificadas segundo exposição ao IFN- α : Naive, Em Uso e Uso Prévio.

Dentre os pacientes com uso prévio de IFN- α , 46,6% deles apresentaram resposta virológica sustentada. Não houve diferença significativa para as variáveis sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, psicopatológicas e psiquiátricas entre pacientes que usaram previamente IFN- α e que apresentaram resposta virológica sustentada, e aqueles que usaram previamente IFN- α e não apresentaram resposta virológica sustentada, exceto para tempo de diagnóstico da HCC, que foi maior para os pacientes com resposta virológica sustentada ($p=0,029$), e valores séricos das aminotransferases, que foram menores para os pacientes com resposta virológica sustentada ($p<0,001$).

Dentre os pacientes Em Uso de IFN- α , o tempo de uso de IFN- α até o momento da avaliação variou de quatro semanas a 36 semanas; mediana 17 semanas; média 18,9 e desvio padrão de 8,7 semanas. Como se observa na **tabela 3**, não houve diferença significativa quanto às características sociodemográficas entre os três grupos.

A **tabela 4** mostra as características clínicas dos pacientes de acordo com exposição ao IFN- α .

Tabela 3: Características sociodemográficas dos 105 pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, segundo exposição ao interferon alfa. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

Característica	Naive (n=48)	Em Uso (n=27)	Uso Prévio (n=30)	p
Gênero n (%)				
<i>Feminino</i>	24 (50)	14 (51,9)	16 (53,3)	0,959
<i>Masculino</i>	24 (50)	13 (48,1)	14 (46,7)	
Idade *				
<i>Média ± desvio padrão</i>	50,5 ± 11,8	48,9 ± 12,1	52,9 ± 10,5	0,162 ^a
<i>Mediana (faixa)</i>	49 (29-72)	50 (28-63)	55 (30-71)	
Cor n (%)				
<i>Branca</i>	17 (35,4)	16 (59,3)	11 (36,7)	0,105
<i>Não branca</i>	31 (64,6)	11 (40,7)	19 (63,3)	
Nível educacional (anos de estudo) *				
<i>Média ± desvio padrão</i>	8,4 ± 4,1	9,3 ± 4,7	7,5 ± 5,3	0,259 ^b
<i>Mediana (faixa)</i>	8 (2-18)	9 (0-18)	7 (0-17)	
Estado civil n (%)				
<i>Solteiro</i>	13 (27)	4 (14,8)	5 (16,7)	0,700
<i>Casado/relação estável</i>	26 (54,2)	16 (59,3)	18 (60)	
<i>Separado ou viúvo</i>	9 (18,8)	7 (25,9)	7 (23,3)	
Estado ocupacional n (%)				
<i>Empregado</i>	24 (50)	12 (44,4)	14 (46,7)	0,939
<i>Desempregado</i>	9 (18,8)	4 (14,8)	7 (23,3)	
<i>Aposentado (idade, tempo) ou pensionista</i>	9 (18,8)	8 (29,6)	6 (20)	
<i>Aposentado ou afastado por doença</i>	6 (12,5)	3 (11,1)	3 (10)	
Naturalidade n (%)				
<i>BH</i>	20 (41,7)	11 (40,7)	7 (23,3)	0,564
<i>RMBH</i>	6 (12,5)	2 (7,4)	4 (13,3)	
<i>Interior MG</i>	18 (37,5)	9 (33,3)	14 (46,7)	
<i>Outra</i>	4 (8,3)	5 (18,5)	5 (16,7)	
Residência n (%)				
<i>BH</i>	25 (52,1)	16 (59,3)	19 (63,4)	0,475
<i>RMBH</i>	20 (41,7)	8 (29,6)	7 (23,3)	
<i>Interior MG</i>	3 (6,2)	3 (11,1)	4 (13,3)	
Religião declarada n (%)				
<i>Católica</i>	24 (50)	12 (44,4)	17 (56,7)	0,659
<i>Evangélica</i>	14 (29,1)	10 (37)	7 (23,3)	
<i>Outra **</i>	8 (16,7)	2 (7,4)	3 (10)	
<i>Não possui</i>	2 (4,2)	3 (11,1)	3 (10)	

* Variáveis contínuas descritas como média ± desvio padrão e mediana (faixa); BH, Belo Horizonte; RMBH, Região Metropolitana de Belo Horizonte; MG, Minas Gerais. **Espírita, Testemunha de Jeová, Mórmon, Budismo. Teste χ^2 de Pearson para variáveis categóricas. ^aANOVA. ^bKruskal-Wallis.

Tabela 4: Características clínicas dos pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, segundo exposição ao interferon alfa. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

<i>Característica</i>	<i>Naive (n=48)</i>	<i>Em Uso (n=27)</i>	<i>Uso Prévio (n=30)</i>	<i>P</i>
<i>Tempo de diagnóstico (anos)</i>				
<i>Média ± desvio padrão</i>	6,1 ± 5	3,6 ± 4,4	6,3 ± 3,1	0,002
<i>Mediana (faixa)</i>	5 (1-17)	2 (1-18)	6 (2-16)	
<i>Genótipo viral</i>				
<i>1 n (%)</i>	37 (82,2)	20 (74,1)	21 (70)	0,425
<i>2 n (%)</i>	0 (0)	2 (7,4)	2 (6,7)	
<i>3 n (%)</i>	8 (17,8)	5 (18,5)	7 (23,3)	
<i>METAVIR *</i>				
<i>A ≥ 2 n (%)</i>	6 (15,8)	21 (80,8)	17 (60,7)	<0,001
<i>F ≥ 2 n (%)</i>	9 (23,7)	19 (73,1)	22 (78,6)	<0,001
<i>Aminotransferases</i>				
<i>ALT</i>				
<i>Média ± desvio padrão</i>	72,8 ± 54,1	44,2 ± 43,8	69,1 ± 83,6	0,006
<i>Mediana (faixa)</i>	57 (16-243)	31 (11-241)	38 (13-465)	
<i>AST</i>				
<i>Média ± desvio padrão</i>	60,1 ± 43,4	44,7 ± 27,7	65,7 ± 59,2	0,462
<i>Mediana (faixa)</i>	42 (20-190)	37 (21-148)	41,5 (21-260)	
<i>Hemoglobina</i>				
<i>Média ± desvio padrão</i>	14,9 ± 1,4	11,2 ± 2	14,1 ± 2,1	< 0,001
<i>Mediana (faixa)</i>	14,7 (11,8-18,3)	11,3 (5,9-14)	14,4 (9,7-17)	
<i>Insuficiência hepática</i>	2 (4,2%)	1 (3,7%)	4 (13,3%)	0,222

* *Biópsia hepática com METAVIR disponível em 92 pacientes (87,6%); A ≥ 2, atividade inflamatória maior ou igual a dois, de acordo com a classificação METAVIR; F ≥ 2, fibrose maior ou igual a dois de acordo com a classificação METAVIR; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; ** mil unidades por mm³. Testes: χ^2 de Pearson para variáveis categóricas; Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. **Negrito:** $p \leq 0,05$.*

Três pacientes possuíam o diagnóstico de hepatocarcinoma, de acordo com anotação no prontuário: um do grupo Naive e dois do grupo Uso Prévio.

Os fatores de risco de exposição para o VHC dos pacientes estudados são descritos na **tabela 5**.

Tabela 5: Fatores de risco de exposição para o vírus da hepatite C em 105 pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, segundo exposição ao interferon alfa. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

<i>Fatores de risco n (%)</i>	<i>Naive (n=48)</i>	<i>Em Uso (n=27)</i>	<i>Uso Prévio (n=30)</i>	<i>Total (n=105)</i>	<i>p*</i>
<i>Drogas ilícitas injetáveis</i>	8 (16,7)	5 (18,5)	8 (26,7)	21 (20)	0,548
<i>Hemotransfusão</i>	11 (22,9)	11 (40,7)	9 (30)	31 (29,5)	0,267
<i>Drogas ilícitas injetáveis ou hemotransfusão</i>	19 (39,6)	14 (51,9)	15 (50)	48 (45,7)	0,507
<i>Drogas ilícitas não injetáveis</i>	14 (29,2)	8 (29,6)	11 (36,7)	33 (31,4)	0,765
<i>Tatuagem ou piercing</i>	6 (12,5)	6 (22,2)	3 (10)	15 (14,3)	0,375
<i>Acidente perfuro cortante</i>	3 (6,2)	0	1 (3,3)	4 (3,8)	0,393
<i>Seringa de vidro para medicamento injetável</i>	4 (8,3)	0	1 (3,3)	5 (4,8)	0,242
<i>DST</i>	16 (33,3)	8 (29,6)	13 (43,3)	37 (35,2)	0,519
<i>Uso irregular de preservativo</i>	32 (66,7)	11 (40,7)	17 (56,7)	60 (57,1)	0,093
<i>Troca de dinheiro e/ou drogas por sexo</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	1 (3,3)	3 (2,9)	0,906
<i>Encarceramento</i>	12 (25)	6 (22,2)	7 (23,3)	25 (23,8)	0,961
<i>Morar na rua</i>	3 (6,2)	2 (7,4)	0	5 (4,8)	0,341

*DST, doença sexualmente transmissível. *Teste χ^2 de Pearson.*

Foi realizada investigação de possíveis associações entre variáveis sociodemográficas e epidemiológicas, incluindo os fatores de risco de exposição para o VHC. Foi encontrada associação entre gênero masculino e história pregressa de: uso de drogas ilícitas injetáveis ($p < 0,001$); uso de drogas ilícitas ($p < 0,001$); tatuagem ou *piercing* ($p = 0,001$); doença sexualmente transmissível ($p < 0,001$); encarceramento ($p < 0,001$). Estado civil solteiro esteve associado a história pregressa de encarceramento ($p = 0,022$) e de morar na rua ($p = 0,004$). Foi encontrada associação entre tabagismo e história pregressa de: uso de drogas ilícitas injetáveis ($p = 0,045$); uso de drogas ilícitas ($p = 0,003$); encarceramento ($p < 0,001$). Foi encontrada associação entre outra religião declarada (não católico, não evangélico), ou sem religião declarada e: tabagismo ($p = 0,045$); transtorno de uso de substâncias ilícitas ($p < 0,001$); história pregressa de uso de drogas ilícitas ($p = 0,005$); história pregressa de uso de drogas ilícitas injetáveis ($p < 0,001$); história pregressa de encarceramento ($p = 0,004$).

No grupo de pacientes submetidos ao tratamento com IFN- α ($n = 27$), dois abandonaram o seguimento no serviço CTR-DIP Orestes Diniz pouco tempo após o término do uso do imunoterápico, um deles tendo apresentado resposta virológica sustentada documentada através de busca ativa. Por fim, dados referentes à resposta virológica sustentada estiveram disponíveis para 26 (96,3%) dos pacientes. Onze pacientes (40,7%) atingiram resposta virológica sustentada. Houve maior taxa de resposta virológica sustentada em pacientes do genótipo 2 ou 3 (83,3%) do que em pacientes do genótipo 1 (30%) ($p = 0,050$). Não houve diferença significativa de taxa de resposta virológica sustentada de acordo com outras variáveis clínicas ou de acordo com variáveis sociodemográficas.

6.2 Eventos adversos psiquiátricos associados ao uso de interferon alfa

A **tabela 6** descreve a frequência de eventos adversos psiquiátricos que tenham surgido ou se agravado em decorrência do uso de IFN- α . Essa análise foi feita apenas com os pacientes que estavam Em Uso do imunoterápico no momento da avaliação (n=27).

Tabela 6: Ocorrência de eventos adversos psiquiátricos associados ao uso de interferon alfa nos pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, que estavam Em Uso do imunoterápico no momento da avaliação (n=27). Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

<i>Evento adverso psiquiátrico</i>	<i>n (%)</i>
<i>Fadiga</i>	21 (77,8)
<i>Distúrbio do sono</i>	19 (70,4)
<i>Hiporexia ou perda de peso</i>	19 (70,4)
<i>Irritabilidade</i>	16 (59,3)
<i>Disfunção sexual</i>	15 (55,6)
<i>TDM</i>	14 (51,9)
<i>Ansiedade</i>	8 (29,6)
<i>Algum evento adverso psiquiátrico</i>	26 (96,3)
<i>Tempo, em semanas, de surgimento ou agravamento dos sintomas</i>	
<i>Média \pm desvio padrão</i>	7,4 \pm 4,8
<i>Mediana (faixa)</i>	6 (2-24)

TDM: transtorno depressivo maior.

Fadiga, distúrbio do sono, hiporexia/perda de peso e irritabilidade foram os eventos adversos psiquiátricos mais frequentes. Os eventos adversos psiquiátricos estudados cessaram, ou diminuíram significativamente, no período de duas a oito semanas após o término do tratamento com IFN- α .

Além dos 14 pacientes com critérios formais (M.I.N.I.-PLUS) para TDM, outros três pacientes apresentaram sintomas depressivos significativos segundo o BDI (pontuação maior

ou igual a 15 pontos) sem, no entanto, apresentarem os critérios formais para o diagnóstico de TDM. Dentre os quatorze pacientes que apresentaram TDM como eventos adversos psiquiátricos ao uso de IFN- α , 10 (71,4%) não tinham histórico de TDM anterior ao uso do imunoterápico. Não foi encontrada associação entre eventos adversos psiquiátricos e outras variáveis sociodemográficas, epidemiológicas ou clínicas.

6.3 Diagnósticos psiquiátricos

Os diagnósticos psiquiátricos dos pacientes com HCC estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz são descritos nas **tabelas 7 e 8**.

Quando todos os pacientes foram analisados conjuntamente (n=105), 62 deles (59%) possuíam algum transtorno psiquiátrico segundo avaliação do M.I.N.I.-PLUS atual, sendo o diagnóstico de TDM o mais frequente, encontrado em 33 (31,4%) pacientes. Quando a análise considerou transtorno psiquiátrico atual ou durante a vida, 79 (75,2%) pacientes apresentaram algum diagnóstico, sendo 43 (41%) com TDM, 33 (31,4%) com transtorno de uso de substâncias relacionado ao álcool e 31 (29,5%) com transtorno de uso de substâncias relacionado a drogas ilícitas.

Dentre os 33 pacientes com TDM, apenas 13 estavam usando antidepressivo. No grupo Em Uso de IFN- α , apenas quatro (28,6%) de 14 pacientes estavam usando antidepressivo. Nos pacientes que não estavam usando IFN- α , apenas nove (47,4%) de 19 pacientes estavam usando antidepressivo.

A ocorrência de mais de um diagnóstico psiquiátrico em um mesmo paciente foi frequente: 20 pacientes com dois diagnósticos, nove pacientes com três diagnósticos, quatro pacientes com mais de três diagnósticos.

Tabela 7: Diagnósticos psiquiátricos dos pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz de acordo com entrevista padronizada M.I.N.I.-PLUS (atual), segundo exposição ao interferon alfa. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

<i>Diagnósticos n (%)</i>	<i>Naïve (n=48)</i>	<i>Em Uso (n=27)</i>	<i>Uso Prévio (n=30)</i>	<i>Total (n=105)</i>	<i>P</i>
<i>TDM</i>	13 (22,9)	14 (51,9)*	6 (20)	33 (31,4)	0,024
<i>Tr. distímico</i>	3 (6,2)	0	1 (3,3)	4 (3,8)	0,393
<i>TBH tipo 1</i>	2 (4,2)	0	0	2 (1,9)	0,298
<i>TBH tipo 2</i>	1 (2,1)	0	1 (3,3)	1 (3,3)	0,650
<i>Tr. de ajustamento</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	1 (3,3)	3 (2,9)	0,906
<i>Tr. misto ansiedade depressão</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	3 (10)	5 (4,8)	0,267
<i>TAG</i>	5 (10,4)	2 (7,4)	4 (13,3)	11 (10,5)	0,766
<i>Fobia específica</i>	4 (8,3)	2 (7,4)	5 (16,7)	11 (10,5)	0,421
<i>Fobia social</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (6,7)	4 (3,8)	0,589
<i>Tr. de pânico</i>	2 (4,2)	0	0	2 (1,9)	0,298
<i>TOC</i>	2 (4,2)	0	0	2 (1,9)	0,298
<i>TEPT</i>	1 (2,1)	0	0	1 (1)	0,549
<i>Tr. de somatização</i>	0	0	2 (6,7)	2 (1,9)	0,078
<i>Tr. doloroso</i>	1 (2,1)	0	1 (3,3)	2 (1,9)	0,650
<i>Tr. dismórfico corporal</i>	0	0	1 (3,3)	1 (1)	0,283
<i>TDAH</i>	5 (10,4)	2 (7,4)	1 (3,3)	8 (7,6)	0,517
<i>Transtorno de uso de substâncias (álcool)</i>	5 (10,4)	2 (7,4)	3 (10)	10 (9,5)	0,908
<i>Transtorno de uso de substâncias (ilícitas)</i>	3 (6,2)	3 (11,1)	4 (13,3)	10 (9,5)	0,554
<i>Tr. psicótico</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	0	2 (1,9)	0,589
<i>Algum transtorno</i>	26 (54,2)	20 (74,1)	16 (53,3)	62 (59)	0,183
<i>Algum transtorno exceto transtorno de uso de substâncias</i>	24 (50)	18 (66,7)	15 (50)	57 (54,3)	0,325

* TDM induzido ou agravado por substância, de acordo com o DSM-IV; TBH, Transtorno Bipolar do Humor; TAG, Transtorno de Ansiedade Generalizada; TOC, Transtorno Obsessivo-Compulsivo; TEPT, Transtorno de Estresse Pós-Traumático; TDAH, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Teste χ^2 de Pearson.

Tabela 8: Diagnósticos psiquiátricos dos pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz de acordo com entrevista padronizada M.I.N.I.-PLUS (atual ou progresso), segundo exposição ao interferon alfa. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

<i>Diagnósticos n (%)</i>	<i>Naive (n=48)</i>	<i>Em Uso (n=27)</i>	<i>Uso Prévio (n=30)</i>	<i>Total (n=105)</i>	<i>p</i>
<i>TDM</i>	17 (35,4)	14 (51,9)*	12 (40)	43 (41)	0,378
<i>Tr. distímico</i>	3 (6,2)	0	1 (3,3)	4 (3,8)	0,393
<i>TBH tipo 1</i>	2 (4,2)	0	0	2 (1,9)	0,298
<i>TBH tipo 2</i>	1 (2,1)	0	1 (3,3)	1 (3,3)	0,650
<i>Tr. de ajustamento</i>	1 (2,1)	2 (7,4)	1 (3,3)	4 (3,8)	0,506
<i>Tr. misto ansiedade depressão</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	3 (10)	5 (4,8)	0,267
<i>TAG</i>	5 (10,4)	2 (7,4)	4 (13,3)	11 (10,5)	0,766
<i>Fobia específica</i>	4 (8,3)	2 (7,4)	5 (16,7)	11 (10,5)	0,421
<i>Fobia social</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	2 (6,7)	4 (3,8)	0,589
<i>Tr. de pânico</i>	4 (8,3)	0	0	4 (3,8)	0,085
<i>TOC</i>	2 (4,2)	0	0	2 (1,9)	0,298
<i>TEPT</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	0	2 (1,9)	0,589
<i>Tr. de somatização</i>	0	0	2 (6,7)	2 (1,9)	0,078
<i>Tr. doloroso</i>	1 (2,1)	0	1 (3,3)	2 (1,9)	0,650
<i>Tr. dismórfico corporal</i>	0	0	1 (3,3)	1 (1)	0,283
<i>TDAH</i>	6 (12,5)	2 (7,4)	1 (3,3)	9 (8,6)	0,360
<i>Transtorno de uso de substâncias (álcool)</i>	15 (31,2)	9 (33,3)	9 (30)	33 (31,4)	0,963
<i>Transtorno de uso de substâncias (ilícitas)</i>	14 (29,2)	8 (29,6)	9 (30)	31 (29,5)	0,997
<i>Tr. psicótico</i>	1 (2,1)	1 (3,7)	0	2 (1,9)	0,589
<i>Algum transtorno</i>	35 (72,9)	22 (81,5)	22 (73,3)	79 (75,2)	0,683
<i>Algum transtorno exceto transtorno de uso de substâncias</i>	29 (60,4)	17 (63)	18 (60)	64 (61)	0,969

* *TDM*, Transtorno depressivo maior; * *Induzido ou agravado por substância*, de acordo com o DSM-IV; *TBH*, Transtorno Bipolar do Humor; *TAG*, Transtorno de Ansiedade Generalizada; *TOC*, Transtorno Obsessivo-Compulsivo; *TEPT*, Transtorno de Estresse Pós-Traumático; *TDAH*, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade. Teste χ^2 de Pearson.

Foi realizada a investigação de possíveis associações entre TDM e outros transtornos psiquiátricos concomitantes, devido à sua prevalência e importância clínica. Foi encontrada associação entre o diagnóstico M.I.N.I.-PLUS de TDM no momento da avaliação e transtorno de ansiedade generalizada ($p < 0,001$).

Foi realizada investigação de possíveis associações entre transtorno psiquiátrico no momento da avaliação e fatores de risco de exposição para o VHC. Observou-se associação inversa entre transtorno de uso de substâncias relacionado ao álcool e hemotransfusão ($p = 0,032$). Foi encontrada ainda associação entre transtorno de uso de substâncias relacionado ao álcool e: tatuagem ou *piercing* ($p = 0,035$); doença sexualmente transmissível ($p = 0,003$); encarceramento ($P = 0,011$). Foi encontrada também associação entre transtorno de uso de substâncias relacionado a drogas ilícitas e: tatuagem ou *piercing* ($p = 0,002$); doença sexualmente transmissível ($p = 0,015$); não uso regular de preservativo ($p = 0,022$); encarceramento ($p < 0,001$); morar na rua ($p = 0,008$). Foi encontrada associação entre algum transtorno psiquiátrico e encarceramento ($p = 0,019$); associação inversa entre algum transtorno psiquiátrico e hemotransfusão ($p = 0,045$).

Foi encontrada associação entre tabagismo e transtorno de uso de substâncias relacionado ao álcool, no momento da avaliação ($p = 0,024$).

Considerando a análise combinada dos grupos Em Uso e Uso prévio ($n = 57$), ou seja, daqueles pacientes expostos em algum momento ao IFN- α , houve 26 pacientes com TDM atual ou pregresso, sendo que 17 deles (65,4%) apresentaram TDM pela primeira vez durante o tratamento com IFN- α .

Vale ressaltar que dentre os 62 pacientes (59% do total de pacientes estudados) que receberam diagnóstico de transtorno psiquiátrico no momento da avaliação, 41 casos (66,1%) não apresentavam descrição de tal condição no prontuário, e 33 casos (53,2%) não apresentavam relato do médico assistente sobre ciência de tal diagnóstico.

6.4 Qualidade de vida relacionada à saúde

Brazilian Journal of Infectious Diseases, 2013;17(6):633–639

Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants

Bruno Cópio Fábregas • Renata Eliane de Ávila • Marjore Novaes Faria • Alexandre Sampaio Moura • Ricardo Andrade Carmo • Antonio Lúcio Teixeira

Bruno Cópio Fábregas (brunofabregas@yahoo.com.br) • Marjore Novaes Faria (marjorefaria@hotmail.com) • Antonio Lúcio Teixeira (Corresponding author) (altexr@gmail.com)

Neuropsychiatric Branch, Neurology Division, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG., Brazil / Tropical Medicine Program, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, n.110, Belo Horizonte - MG - Brazil - 30130-100. Phone/fax: 55-31-3409-2651. E-mail: altex@gmail.com

Renata Eliane de Ávila (renata_avila@oi.com.br) • Alexandre S Moura (alexandresmoura@gmail.com) • Ricardo Andrade Carmo (ricarmo@uai.com.br)

Infectious Disease Reference Center - CTR/DIP Orestes Diniz, Municipal Health Division/Universidade Federal de Minas Gerais, Al. Álvaro Celso, n.241, Belo Horizonte - MG - Brazil - 30150-260.

Acknowledgements: This work was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig), Brazil. The authors have no biomedical financial interests or potential conflicts of interest to declare.

Abstract

Introduction: Chronic hepatitis C virus infection (HCV) patients have higher rates of psychiatric disorders than general population. HCV is known to be associated to impair on health related quality of life (HRQL). To our knowledge, there is no previous research of HRQL in HCV patients that combined structured psychiatric interview and careful psychopathological evaluation, including depression, anxiety and fatigue instruments. The aim of this study is to evaluate HRQL of HCV patients and to investigate the association with sociodemographic, psychopathological and psychiatric factors. *Material and Methods:* Eighty one HCV individuals were enrolled at a Brazilian public university-based outpatient's service for infectious diseases. The World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version (WHOQOL-BREF) was used to assess HRQL. Standard psychiatric interview (Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus) was performed to establish Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) Axis I psychiatric diagnosis. Further instruments completed psychopathological investigation: Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), Brief Fatigue Inventory (BFI), Hamilton Depression Scale (HAM-D) and Hamilton Anxiety Scale (HAM-A). Pearson Chi-Square and Kruskal-Wallis were performed for categorical and continuous univariate analysis, respectively. Correlation between psychopathological and HRQL scores was performed according to Spearman's correlation. Multivariate analysis was performed according to stepwise forward ordinal logistic regression. The significance threshold was fixed at $\alpha=0.05$. *Results:* Depressive disorders were associated with worse scores in overall HRQL and in all domains. Fatigue was associated with lower scores in physical and psychological domains, and married status with higher scores in psychological HRQL. We found strong correlation among scores of depression (BDI), fatigue (BFI) and HRQL (WHOQOL-BREF). *Conclusion:* Depression and fatigue must be properly investigated and managed in HCV patients in order to improve HRQL. WHOQOL-BREF proved to be a useful instrument to assess HRQL in HCV patients.

Keywords: Quality of life; WHOQOL-BREF; hepatitis C; depression; fatigue.

Introduction

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is a major health problem with around 160 million people infected worldwide.¹ HCV leads to cirrhosis in up to 20% of those chronically infected and is the primary indication for liver transplantation.² This burden is multiplied by the impact of HCV on health related quality of life (HRQL). Common complaints are fatigue, musculoskeletal pain, depression and perceived inability to function effectively.^{3,4} HCV itself may diminish HRQL even in the absence of advanced liver disease, perhaps as a result of extrahepatic symptoms related to HCV, cognitive dysfunction or psychosocial implications.⁵

Previous studies have implicated psychiatric disorders, especially depression, as contributing factor impairing quality of life of HCV patients.⁶ Nevertheless most studies on HRQL in HCV did not perform structured clinical interview in order to establish Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) Axis I psychiatric diagnosis.^{3,6,7} Psychiatric disorders are more common in HCV patients than in the general population and may constitute a major cause of antiviral treatment interruption with negative impact on treatment response rates and prognosis.⁸ Fatigue and irritability are also common symptoms in HCV patients and may impair HRQL.⁹

There is scarce literature on the World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version (WHOQOL-BREF) use in HCV patients.³ The WHOQOL-BREF is found to be a high quality patient-centered tool suited for individual assessment in clinical practice and research.¹⁰ One previous study showed good correlation among WHOQOL-BREF, Short Form-36 and Chronic Liver Disease Questionnaire in HCV patients.³ One recent work determined normative values for the WHOQOL-BREF in the Brazilian general population.¹¹

The National Institutes of Health had recommended studies that measure not only traditional biological outcomes in HCV (i.e., HCV RNA, liver enzyme levels, liver histology), but also extrahepatic manifestations and patient oriented outcomes.¹² One recent review identified some gaps in the literature regarding assessment of symptoms and outcomes reported as important by HCV patients and also endorsed the importance of further research.¹³ The study of HRQL in HCV patients, including psychopathological and psychiatric thorough evaluation, is in line with these recommendations.

This study aimed to evaluate HRQL of a Brazilian sample of HCV patients and to investigate its association with sociodemographic, psychopathological and psychiatric factors using structured psychiatric interview and careful psychopathological investigation.

Materials and Methods

Study design, setting and participants

Between May 2009 and November 2010, a cross sectional study with a convenience sample of HCV patients were performed at a public university-based outpatient service for infectious diseases (CTR-DIP Orestes Diniz-SMSA-BH/UFMG) in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Approximately 400 HCV infected patients are currently under medical assistance at this service. All patients had more than 18 years of age and had anti-HCV antibody positive by third-generation enzymelinked immunosorbent assay for more than six months and HCV RNA detectable by polymerase chain reaction (AMPLICOR, Roche Molecular Systems). Patients were excluded if they had any of the following: co-infection with hepatitis B virus or HIV, or low scores in the Mini Mental Status Examination¹⁴ suggestive of cognitive deficit.

Procedures

All patients were assessed on the same day of routine clinical evaluation. Sociodemographic, clinical and laboratory data, including liver biopsy with Metavir score¹⁵ were obtained through chart review and patient interview. The presence of comorbid conditions was also assessed by chart review and categorized as hypertension, diabetes, or other. Cirrhosis was defined according to documented liver biopsy, ultrasound or decompensated liver disease, defined as a history of at least one of the following: ascites, jaundice, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, hematemesis, palmar erythema, gynecomastia.

Psychiatric evaluation was conducted by an experienced psychiatrist who performed a structured clinical interview using the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.-Plus version).¹⁶ This instrument allows a psychiatric diagnosis according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) and the International Classification of Diseases, 10th Revision Axis I diagnostic criteria.

HRQL was measured by the WHOQOL-BREF, a generic HRQL instrument designed by the World Health Organization for healthy people and patients, used as an outcome measure in many countries and cultures.^{10,17} It consists of 26 item self-administered questionnaire based on the preceding two weeks. WHOQOL-BREF interpretation considers four HRQL domains, namely, physical, psychological, social relationships and environment, besides overall health and quality of life perception. It has shown excellent psychometric and

clinimetric properties, such as test–retest reliability, internal consistency, discriminant validity, and construct validity.¹⁸ This instrument had been previously translated into Portuguese and validated for use in the Brazilian population.¹⁹

Depressive symptoms were measured by three instruments: Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Rating Scale (HAD) and Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). BDI is a self-rating scale with 21 items, including somatic and non-somatic symptoms.²⁰ It is the most used self-rating depression scale, both in the clinical practice and in research settings, and has proved to be the most efficient inventory to screen for depression in HCV patients.²¹

Anxiety was measured by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)²² and the Hospital Anxiety and Depression Rating Scale (HAD).²³

Fatigue was assessed through the Brief Fatigue Inventory (BFI),²⁴ a self-administered scale used to measure severity of fatigue. Average scores were categorized, according to authors' recommendation, in mild (0–3 points), moderate (4–6 points), or severe fatigue (7–10 points). This instrument has proved to be useful in HCV patients, with concurrent validity when compared to other instruments such as the Fatigue Impact Scale.⁵ A complementary analysis of fatigue was performed through its specific item on the BDI (item 17). Irritability was investigated through another specific item of the BDI (item 11).

Statistical analysis

HRQL results were analyzed by two distinct methods. In the first one, a standardized conversion of Likert scale data projected onto a 0–100 scale (to each domain and to overall health and quality of life perception). This method is commonly used in the literature and provides results comparable to other studies. Absolute scores were also useful in order to investigate correlation among HRQL, depressive and fatigue scores. A second method, used in the present study for all univariate and multivariate analysis, consists of transforming the 0–100 scale into an ordinal data according to interquartile ranges: 0–25, 25–50, 50–75, 75–100. This method has been previously studied for HRQL instruments and may be more appropriate to inferential process than statistical analyses that often use absolute scores with discrete, asymmetrical, and limited distributions.²⁵

Pearson Chi-Square and Kruskal–Wallis were performed for categorical and continuous univariate analysis, respectively. Correlation between psychopathological and HRQL scores was performed according to Spearman's correlation. Multivariate analysis was

performed according to stepwise forward ordinal logistic regression. The significance threshold was fixed at $\alpha = 0.05$. The power corresponding to sample size was calculated as the accumulated probability of the standard normal distribution of the next percentile. SPSS, version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL) was used to conduct all the analysis.

Hypothesizing that subthreshold depression can impact negatively on HRQL, we made a careful investigation of depressive symptoms. Therefore, we made a ROC curve analysis of best cutoff value for BDI score capable of distinguishing the two lower percentiles in WHOQOL-BREF overall HRQL. We also performed a detailed analysis of BDI items in order to investigate if there were some items with stronger association to HRQL.

Ethical issues

This study was previously approved by the Research Ethical Committee of the Federal University of Minas Gerais (number 560/08) and written informed consent was obtained from all subjects.

Results

Eighty-eight HCV patients were invited for an eligibility interview. Seven patients did not enter the study. Three of them refused to participate, and four had Mini Mental Status Examination suggestive of cognitive impairment. Finally, 81 patients were enrolled in the study. Comparing the 81 enrolled patients with the seven that did not enter the study, there was no significant statistical difference related to: gender ($p = 0.705$), age ($p = 0.527$), ethnicity ($p = 0.135$), years of education ($p = 0.204$), years since HCV diagnosis ($p = 0.264$) and viral genotype ($p = 0.724$). Married status or stable relationship was less common in non-enrolled patients ($p = 0.015$), which also presented more inflammatory activity ($p = 0.038$) and fibrosis ($p < 0.001$) at liver biopsy.

Sociodemographic, clinical features and laboratory data of the studied sample are presented in **Table 1**. There was a similar proportion of male and female, and the mean age was 43 years old. Non-white individuals were predominant (54.0%) and the mean education was eight years. About half of the subjects declared to be married and only 14% declared to live alone. Less than half of the patients (43.0%) were employed. Regarding interferon-alpha (IFN) use, 34 patients were never exposed to it (naïve) 17 patients were currently using pegylated IFN at standard doses, and 30 patients had been previously treated with IFN. The two main HCV transmission modes were blood transfusion (29.6%) and intravenous drug use (22.2%). The mean age since HCV diagnosis was 5.9 years, and viral genotype 1 was

predominant (77.8%). Mean alanine aminotransferase was 63.5 IU/L, and despite more than half of patients presenting significant hepatic fibrosis, according to METAVIR classification, only 7.4% had cirrhosis. Approximately half of patients had at least one clinical comorbidity, with hypertension being the most common.

According to DSM-IV criteria, 46 patients (56.8%) had current psychiatric disorder: 26 (32%) had depressive disorders, 18 (22.0%) anxiety disorders, 7 (9.0%) alcohol use disorders, and 7 (9.0%) illicit drug use disorders. Among depressive disorders, there were 23 patients with major depression and three with dysthymia. The most common anxiety disorders were specific phobia and generalized anxiety disorder, presented in nine and eight patients, respectively. Of note, 26 patients had depressive disorder diagnosis, but only nine of them were currently using any antidepressant. Furthermore, only 27 (58.7%) out of 46 patients diagnosed with psychiatric disorder had such condition registered in their medical chart.

The median (range) HRQL scores were: 60.7 (17.9–100) on physical domain; 70.8 (8.3–95.8) on psychological domain; 58.3 (8.3–100) on social domain; 56.3 (12.5–96.9) on environment domain; 65.5 (0–100) on overall HRQL. In univariate analysis (**Table 2**), non-white subjects and viral genotype 1 were associated with lower environment HRQL. Married individuals, or with stable relationship, had higher scores both in physical and psychological domains. Previous history of incarceration was associated with lower scores in social domain. Previous or current illicit drug use was associated to lower scores in psychological and social domains. More years since diagnosis of HCV were associated to lower scores in overall HRQL. Viral genotype 1 was associated to lower scores in environment domain. Patients with physical comorbidity seemed to have lower scores on physical domain, compared to those without physical comorbidity, but this difference was not statistically significant ($p = 0.075$).

Correlation between psychopathological factors, psychiatric diagnosis and HRQL is presented in **Table 3**. We found strong correlation between depression scores, according to BDI, and HRQL scores, according to WHOQOL-BREF: physical ($\rho = -0.593$; $p < 0.001$), psychological ($\rho = -0.691$; $p < 0.001$), social ($\rho = -0.401$; $p < 0.001$), environment ($\rho = -0.489$; $p < 0.001$), overall ($\rho = -0.588$; $p < 0.001$).

According to BFI, fatigue was found to be mild in 34 patients (42.0%), moderate in 32 patients (39.5%) and severe in 15 patients (18.5%). We also found strong correlation between fatigue scores, according to BFI, and HRQL scores: physical ($\rho = -0.644$; $p < 0.001$), psychological ($\rho = -0.624$; $p < 0.001$), social ($\rho = -0.336$; $p = 0.002$), environment ($\rho = -0.322$; $p = 0.003$), overall ($\rho = -0.422$; $p < 0.001$). Benzodiazepine current use ($n = 13$)

was associated with severe fatigue ($p = 0.043$), and its use did not differ according to gender ($p = 0.249$). A significant correlation between depression scores, according to BDI, and fatigue scores, according to BFI, was noticed ($\rho = 0.646$; $p < 0.001$).

BDI analysis revealed some interesting data. Its individual item analysis showed that irritability (item 11) was one of the two most important items associated to lower HRQL scores on physical, psychological domains and on overall HRQL. BDI fatigue, according to item 17, was associated with poorer HRQL on physical ($p = 0.001$), psychological ($p = 0.030$) domain and overall HRQL ($p = 0.003$) but neither with social ($p = 0.328$) nor environment ($p = 0.207$) domains. Best BDI cutoff score to predict worse overall HRQL was 16 points.

HRQL determinants, according to ordinal, stepwise, forward, multivariate analysis, are shown in **Table 4**. The power corresponding to sample size was calculated considering depressive disorders and overall HRQL: $1 - \beta = 0.826$; i.e., power = 82.6%. It means 17.4% chance of type II error when considering association between depression and HRQL.

Table 1. Sociodemographic, clinical characteristics and laboratory data of 81 patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection

<i>Characteristics</i>	<i>n (%)</i>
<i>Sociodemographic</i>	
<i>Age (years)^a</i>	<i>50.6 ± 11.3</i>
<i>Gender (male)</i>	<i>43 (53.1)</i>
<i>Years of education^a</i>	<i>8.4 ± 4.7</i>
<i>Ethnicity (non-white)</i>	<i>44 (54.3)</i>
<i>Marital status (married)</i>	<i>43 (53.1)</i>
<i>Currently employed</i>	<i>35 (43.2)</i>
<i>Main HCV transmission mode</i>	
<i>Blood transfusion</i>	<i>24 (29.6)</i>
<i>Intravenous drug use</i>	<i>18 (22.2)</i>
<i>Tattoo or piercing</i>	<i>14 (17.3)</i>
<i>Needle stick injury</i>	<i>3 (3.7)</i>
<i>Sex</i>	<i>3 (3.7)</i>
<i>Clinical and laboratory data</i>	
<i>Years since HCV diagnosis^a</i>	<i>5.9 ± 4.4</i>
<i>Viral genotype 1</i>	<i>63 (77.8)</i>
<i>METAVIR A ≥ 2</i>	<i>35 (48.6)</i>
<i>METAVIR F ≥ 2</i>	<i>43 (59.7)</i>
<i>ALT (IU/L)^a</i>	<i>63.5 ± 65.4</i>
<i>Cirrhosis</i>	<i>6 (7.4)</i>
<i>Comorbidity</i>	
<i>Hypertension</i>	<i>36 (44.4)</i>
<i>Diabetes</i>	<i>8 (9.9)</i>
<i>Other comorbidities</i>	<i>16 (19.8)</i>

ALT, alanine aminotransferase. ^a Mean ± standard deviation

Table 2. Correlation between sociodemographic, epidemiological, clinical features and health related quality of life measures of 81 patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection

	<i>Physical</i>	<i>Psychological</i>	<i>Social</i>	<i>Environment</i>	<i>Overall</i>
<i>Age</i> *	0.284	0.916	0.347	0.070	0.069
<i>Gender</i> **	0.358	0.305	0.142	0.489	0.891
<i>Years of education</i> *	0.364	0.699	0.119	0.138	0.394
<i>Ethnics (non-white)</i> **	0.298	0.360	0.549	0.036	0.770
<i>Marital status (married)</i> **	0.004	0.016	0.905	0.380	0.125
<i>Currently employed</i> **	0.711	0.627	0.789	0.165	0.561
<i>Comorbidity</i> **	0.075	0.577	0.966	0.238	0.190
<i>Intravenous drug use</i> **	0.089	0.192	0.073	0.890	0.399
<i>Tattoo or piercing</i> **	0.447	0.216	0.063	0.311	0.482
<i>Ever being in prison</i> **	0.347	0.153	0.037	0.567	0.751
<i>Ever living in street</i> **	0.532	0.543	0.530	0.575	0.672
<i>Illicit drug use</i> **	0.263	0.012	0.016	0.451	0.813
<i>Tobacco use</i> **	0.645	0.080	0.559	0.631	0.656
<i>Alcohol use</i> **	0.930	0.567	0.129	0.358	0.939
<i>Years since HCV diagnosis</i> **	0.544	0.317	0.216	0.329	0.018
<i>Viral genotype 1</i> **	0.916	0.863	0.168	0.034	0.462
<i>IFN current use</i> **	0.055	0.819	0.490	0.913	0.139
<i>METAVIR A\geq 2</i> **	0.897	0.910	0.923	0.812	0.451
<i>METAVIR F\geq 2</i> **	0.336	0.890	0.604	0.874	0.686
<i>ALT (IU/L)</i> *	0.600	0.306	0.516	0.605	0.789

*Kruskal-Wallis; ** Pearson Chi-Square; **Bold** $p \leq 0.05$; IFN, interferon-alpha; ALT, alanine aminotransferase.

Table 3. Correlation between psychopathological factors, psychiatric diagnosis and health related quality of life measures of 81 patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection

	<i>Physical</i>	<i>Psychological</i>	<i>Social</i>	<i>Environment</i>	<i>Overall</i>
<i>Depressive disorders (n=26)**</i>	< 0.001	< 0.001	0.007	0.063	< 0.001
<i>Anxiety disorders (n=18)**</i>	0.176	0.022	0.666	0.814	0.052
<i>Alcohol use disorders (n=7)**</i>	0.734	0.499	0.620	0.638	0.959
<i>Illicit drug use disorders (n=7)**</i>	0.359	0.718	0.005	0.443	0.912
<i>Any psychiatric diagnosis</i>	<0.001	<0.001	0.384	0.465	0.036
<i>Fatigue*</i>	<0.001	<0.001	0.027	0.021	0.012
<i>Irritability**</i>	0.120	0.070	0.114	0.391	0.206
<i>MMSE*</i>	0.332	0.363	0.080	0.393	0.283
<i>Antidepressant use (n=9)**</i>	0.595	0.205	0.339	0.958	0.401
<i>Benzodiazepine use (n=13)**</i>	0.015	0.026	0.384	0.069	0.050
<i>BDI*</i>	<0.001	<0.001	0.002	< 0.001	< 0.001
<i>HAD-D*</i>	<0.001	<0.001	0.002	0.003	< 0.001
<i>HAM-D*</i>	<0.001	<0.001	0.003	0.003	< 0.001
<i>HAD-A*</i>	<0.001	<0.001	0.213	0.285	0.001
<i>HAM-A*</i>	<0.001	<0.001	0.001	0.010	< 0.001

*MMES, Mini Mental Status Examination; BDI, Beck Depression Inventory; HAD-D, Hospital Anxiety and Depression Scale, depression subscale; HAM-D, Hamilton Depression Scale; HAD-A, Hospital Anxiety and Depression Scale, anxiety subscale; HAM-A, Hamilton Anxiety Scale. *Kruskal-Wallis; ** Pearson Chi-Square.*

Table 4. Health related quality of life determinants - ordinal, stepwise forward, multivariate analysis of 81 patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection

	<i>Physical</i>	<i>Psychological</i>	<i>Social</i>	<i>Environment</i>	<i>Overall</i>
<hr/>					
<i>Depressive disorders</i>					
<i>p value</i>	0.012	0.001	0.001	0.009	<0.001
<i>odds ratio</i>	3.79	6.04	4.29	3.16	7.52
<i>(confidence interval)</i>	(1.33 - 10.76)	(2.00 - 18.24)	(1.76 - 10.44)	(1.33 - 7.53)	(2.94 - 19.21)
<hr/>					
<i>Fatigue</i>					
<i>p value</i>	<0.001	0.002			
<i>odds ratio</i>	1.35	1.32			
<i>(confidence interval)</i>	(1.14 - 1.59)	(1.11 - 1.56)			
<hr/>					
<i>Marital status (married)</i>					
<i>p value</i>		0.009			
<i>odds ratio</i>		0.31			
<i>(confidence interval)</i>		(0.13 - 0.74)			
<hr/>					

Discussion

We found that depressive disorders, fatigue and non-married status were independently associated with poorer HRQL in HCV patients. To our knowledge this is the first study to assess HRQL in HCV patients using WHOQOL-BREF that combined psychiatric structured interview and careful psychopathological evaluation, including depression, anxiety and fatigue instruments.

One previous Brazilian HRQL study that performed psychiatric structured interview in HCV patients used SF-36 and had several exclusion criteria, such as IFN use, hypertension, diabetes and hypothyroidism, limiting its external validity.²⁶ This study found lower frequency of mood (18.9%) and anxiety disorders (15.6%), possibly reflecting more stringent inclusion criteria.

Elevated frequency of depressive disorders in HCV patients found in our study is in accordance with the literature that reports higher rate than those found in other

chronic infectious diseases like chronic hepatitis B.²⁷ Furthermore, the literature shows that HRQL seems to be worse in HCV patients when compared to chronic hepatitis B patients.²⁸ The high rate of unreported psychiatric diagnosis in charts and the low percentage of antidepressants use in the studied patients with depressive disorder highlight the need for improvement of psychiatric diagnosis and treatment in infectious disease reference centers. Another Brazilian study also found elevated frequency (84.6%) of unrecognized mental disorders in HCV patients followed at a university-based clinic.²⁹ Our result endorses the importance of depression diagnosis and treatment among HCV patients.

More than half of the patients showed moderate to severe fatigue according to BFI, similar to chronic fatigue rates in HCV patients reported in other studies.^{30,31} One previous study with HCV–HIV co-infected patients showed that self-reported fatigue was associated with impairment in physical, psychological and social HRQL domains, and was a stronger predictor of worse HRQL than depression.⁶ Two previous studies, not specifically with HCV patients, evaluated temporal relations between fatigue and depression, and found that each one might act as independent risk factors for each other.³² The cross-sectional nature of our study did not allow for an explanation of causality between depression and fatigue, but endorses their relevance in predicting HRQL in HCV patients, notably in physical and psychological domains. Effective therapeutic interventions to reduce the burden of fatigue are desirable in this context.

Being married was associated with better HRQL, also shown in previous studies with HCV patients.^{6,33} One of these reports also found association between nonmarried status and impairment in social HRQL, but not in physical or psychological domains.⁶ Living alone did not interfere in HRQL scores. The low frequency of patients with advanced liver disease in our sample could explain, at least in part, the lack of influence of living alone on HRQL.

Gender did not interfere significantly in any HRQL domain, or overall HRQL, in contrast to previous studies that showed lower scores of HRQL in female individuals.^{26,34} Age also did not influence significantly HRQL. Age interference in HRQL of HCV patients is controversial, with some studies showing negative impact of age,^{34,35} while others no significant influence.³¹

Our studied sample showed similar scores of HRQL in physical, psychological and environment domains, but lower scores in social domain when compared to the

Brazilian general population WHOQOL-BREF normative data. The underrepresentation of lower socioeconomic classes in normative data, with consequent higher scores of HRQL, could explain, at least in part, the difference in social domain scores.¹¹

Our study had some clear limitations. Only 17 patients (21.0%) were using IFN during the study evaluation. This number may be too small in order to investigate IFN impact on HRQL. Economic aspects like monthly income, that could possibly have some influence on HRQL, were not investigated.

In conclusion, WHOQOL-BREF proved to be a useful instrument to assess HRQL in HCV Brazilian patients with good ability to distinguish patients with and without emotional distress or other unfavorable determinants. Depression and fatigue scales, as BDI and BFI, could also be used as basic easy-to-use measures of HCV patients' well-being in clinical settings. The proper diagnosis and management of depression and fatigue in HCV patients could improve health assistance and warrant better patient-oriented outcomes, including HRQL. Future longitudinal studies with larger samples may be useful to better define the issue of causality or reverse causality between depression and fatigue in HCV patients, moreover to determine whether therapeutic strategies for these clinical problems can mitigate the associated HRQL burden.

Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors wish to thank Dr. Mery Natali Silva Abreu for her careful assistance in statistical analysis. This study was partially funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig).

References

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Feb;17(2):107-15. PubMed PMID: 21091831. Epub 2010/11/26. eng.
2. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology.* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S30-4. PubMed PMID: 12407574. Epub 2002/10/31. eng.
3. Taliani G, Rucci P, Biliotti E, Cirrincione L, Aghemo A, Alberti A, et al. Therapy expectations and physical comorbidity affect quality of life in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat.* 2007 Dec;14(12):875-82. PubMed PMID: 18070291. Epub 2007/12/12. eng.
4. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology.* 2005 Apr;41(4):790-800. PubMed PMID: 15791608. Epub 2005/03/26. eng.
5. Kramer L, Bauer E, Funk G, Hofer H, Jessner W, Steindl-Munda P, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol.* 2002 Sep;37(3):349-54. PubMed PMID: 12175630. Epub 2002/08/15. eng.
6. Marcellin F, Preau M, Ravaux I, Dellamonica P, Spire B, Carrieri MP. Self-reported fatigue and depressive symptoms as main indicators of the quality of life (QOL) of patients living with HIV and Hepatitis C: implications for clinical management and future research. *HIV Clin Trials.* 2007 Sep-Oct;8(5):320-7. PubMed PMID: 17956833. Epub 2007/10/25. eng.
7. Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Gerardo Argueta J, Perez-Pruna C, Hinojosa-Becerril C, Sixtos-Alonso MS, et al. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Res.* 2003 Mar-Apr;34(2):124-9. PubMed PMID: 12700008. Epub 2003/04/18. eng.
8. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry.* 2000 Jun;157(6):867-76. PubMed PMID: 10831463. Epub 2000/06/01. eng.
9. Teuber G, Schafer A, Rimpel J, Paul K, Keicher C, Scheurlen M, et al. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis. *J Hepatol.* 2008 Dec;49(6):923-9. PubMed PMID: 18929420. Epub 2008/10/22. eng.
10. Skevington SM, McCrate FM. Expecting a good quality of life in health: assessing people with diverse diseases and conditions using the WHOQOL-BREF. *Health Expect.* 2012 Mar;15(1):49-62. PubMed PMID: 21281412. Epub 2011/02/02. eng.

11. Cruz LN, Polanczyk CA, Camey SA, Hoffmann JF, Fleck MP. Quality of life in Brazil: normative values for the WHOQOL-bref in a southern general population sample. *Qual Life Res.* 2011 Sep;20(7):1123-9. PubMed PMID: 21279448. Epub 2011/02/01. eng.
12. NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement Management of Hepatitis C: 2002 June 10-12, 2002. *HIV Clin Trials.* 2003 Jan-Feb;4(1):55-75. PubMed PMID: 12577198. Epub 2003/02/11. eng.
13. Kleinman L, Mannix S, Yuan Y, Kummer S, L'italien G, Revicki D. Review of Patient-Reported Outcome Measures in Chronic Hepatitis C. *Health Qual Life Outcomes.* 2012 Aug;10(1):92. PubMed PMID: 22871087. ENG.
14. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Nov;12(3):189-98. PubMed PMID: 1202204. Epub 1975/11/01. eng.
15. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289-93. PubMed PMID: 8690394. Epub 1996/08/01. eng.
16. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57. PubMed PMID: 9881538. Epub 1999/01/09. eng.
17. Liang WM, Chang CH, Yeh YC, Shy HY, Chen HW, Lin MR. Psychometric evaluation of the WHOQOL-BREF in community-dwelling older people in Taiwan using Rasch analysis. *Qual Life Res.* 2009 Jun;18(5):605-18. PubMed PMID: 19340606. Epub 2009/04/03. eng.
18. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100)]. *Rev Saude Publica.* 1999 Apr;33(2):198-205. PubMed PMID: 10413938. Epub 1999/07/22. Aplicacao da versao em portugues do instrumento de avaliacao de qualidade de vida da organizacao mundial da saude (WHOQOL-100). por.
19. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica.* 2000 Apr;34(2):178-83. PubMed PMID: 10881154. Epub 2000/07/06. Aplicacao da versao em portugues do instrumento abreviado de avaliacao da qualidade de vida "WHOQOL-bref". por.

20. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71. PubMed PMID: 13688369. Epub 1961/06/01. eng.
21. Fabregas BC, Vitorino FD, Rocha DM, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Screening inventories to detect depression in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2012 Jan-Feb;34(1):40-5. PubMed PMID: 22001550. Epub 2011/10/18. eng.
22. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5. PubMed PMID: 13638508. Epub 1959/01/01. eng.
23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70. PubMed PMID: 6880820. Epub 1983/06/01. eng.
24. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999 Mar 1;85(5):1186-96. PubMed PMID: 10091805. Epub 1999/03/26. eng.
25. Abreu MN, Siqueira AL, Cardoso CS, Caiaffa WT. Ordinal logistic regression models: application in quality of life studies. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s581-91. PubMed PMID: 18797732. Epub 2008/09/18. eng.
26. Batista-Neves S, Quarantini LC, Galvao-de Almeida A, Cardeal M, Lacerda AL, Parana R, et al. Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Braz J Infect Dis*. 2009 Feb;13(1):40-3. PubMed PMID: 19578628. Epub 2009/07/07. eng.
27. Marcellin P, Lau GK, Zeuzem S, Heathcote EJ, Pockros PJ, Reddy KR, et al. Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver Int*. 2008 Apr;28(4):477-85. PubMed PMID: 18339074. Epub 2008/03/15. eng.
28. Abdo AA. Health-related quality of life of Saudi hepatitis B and C patients. *Ann Saudi Med*. 2012 Jul;32(4):397-403. PubMed PMID: 22705611. Epub 2012/06/19. eng.
29. Batista-Neves SC, Quarantini LC, de Almeida AG, Bressan RA, Lacerda AL, de-Oliveira IR, et al. High frequency of unrecognized mental disorders in HCV-infected patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jan-Feb;30(1):80-2. PubMed PMID: 18164946. Epub 2008/01/01. eng.
30. Basseri B, Yamini D, Chee G, Enayati PD, Tran T, Poordad F. Comorbidities associated with the increasing burden of hepatitis C infection. *Liver Int*. 2010 Aug;30(7):1012-8. PubMed PMID: 20408945. Epub 2010/04/23. eng.

31. Kallman J, O'Neil MM, Larive B, Boparai N, Calabrese L, Younossi ZM. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*. 2007 Oct;52(10):2531-9. PubMed PMID: 17406828. Epub 2007/04/05. eng.
32. Addington AM, Gallo JJ, Ford DE, Eaton WW. Epidemiology of unexplained fatigue and major depression in the community: the Baltimore ECA follow-up, 1981-1994. *Psychol Med*. 2001 Aug;31(6):1037-44. PubMed PMID: 11513371. Epub 2001/08/22. eng.
33. Hsu PC, Federico CA, Krajden M, Yoshida EM, Bremner KE, Anderson FH, et al. Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jan;27(1):149-57. PubMed PMID: 21679248. Epub 2011/06/18. eng.
34. Bezemer G, Van Gool AR, Verheij-Hart E, Hansen BE, Lurie Y, Esteban JI, et al. Long-term effects of treatment and response in patients with chronic hepatitis C on quality of life. An international, multicenter, randomized, controlled study. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:11. PubMed PMID: 22292521. Pubmed Central PMCID: 3293759. Epub 2012/02/02. eng.
35. Karaivazoglou K, Iconomou G, Triantos C, Hyphantis T, Thomopoulos K, Lagadinou M, et al. Fatigue and depressive symptoms associated with chronic viral hepatitis patients. health-related quality of life (HRQOL). *Ann Hepatol*. 2010 Oct-Dec;9(4):419-27. PubMed PMID: 21057161. Epub 2010/11/09. eng.

6.5 Impulsividade em pacientes com hepatite C crônica

General Hospital Psychiatry, 36 (2014) 261–265.

Impulsiveness in chronic hepatitis C patients

Bruno Cópio Fábregas, M.D.^{a,b,c}, Mery Natali Silva Abreu, M.D., Ph.D.^a, Aieska Kellen, M.D.^a, Alexandre Sampaio Moura, M.D., Ph.D.^b, Ricardo Andrade Carmo, M.D., Ph.D.^b, Antônio Lúcio Teixeira, M.D., Ph.D.^{a,c}.

^aNeuropsychiatry Group, Neurology Division, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, 30130-100 Belo Horizonte, MG., Brazil

^bInfectious Diseases Reference Center–CTR-DIP Orestes Diniz, Municipal Health Division/Universidade Federal de Minas Gerais, 30150-260 Belo Horizonte, MG., Brazil

^cTropical Medicine Program, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, 30130-100 Belo Horizonte, MG., Brazil

Abstract

Objective: The objective was to investigate impulsiveness among chronic hepatitis C (CHC) patients and its association with sociodemographic, clinical and psychopathological factors.

Method: Ninety-one CHC individuals were enrolled in a cross-sectional study at a Brazilian public university based outpatient's service for infectious diseases. They were assessed using the Barratt Impulsiveness Scale, Brief Fatigue Inventory, Beck Depression Inventory and Hamilton Anxiety Scale. Structured psychiatric interview was performed according to the Mini International Neuropsychiatric Interview. Multivariate analysis was performed according to linear stepwise forward regression.

Results: The total score of impulsiveness according to BIS in studied population was 64.6 ± 9.8 . The scores for the nonplanning, cognitive–attentional and motor domains were 23.8 ± 5 , 19.4 ± 2.9 and 21.4 ± 5 , respectively. Impulsiveness was associated with lower educational level, current interferon- α (IFN) use, attention-deficit/hyperactivity disorder, alcohol use disorder, mixed anxiety and depressive disorder, specific phobia, bipolar spectrum

disorders and anxiety symptoms. During IFN treatment, impulsiveness was also associated with suicide risk.

Conclusion: Impulsiveness was frequent in CHC patients and was associated with several psychopathological alterations. Impulsiveness management should be considered when attending CHC patients

Keywords: *Chronic hepatitis C; interferon- α ; impulsive behavior; mental health.*

1. Background

Chronic infection with hepatitis C virus (CHC) is a worldwide health problem that affects an estimated 160 million people [1]. In Brazil, prevalence of hepatitis C virus (HCV) chronic infection in the general population is around 1.4% [2].

The mainstay of treatment for CHC includes the use of pegylated interferon- α (IFN) combined with ribavirin and either boceprevir or telaprevir [3,4]. IFN use is associated with neuropsychiatric symptoms including major depression, anxiety, fatigue, irritability, aggression and suicide behavior [5–7].

Impulsiveness is a complex construct relevant to explaining both normal individual differences in personality and more extreme personality disorders among clinical populations [8]. Classically, impulsiveness can be defined as a “predisposition toward rapid, unplanned reactions to internal or external stimuli without regard to the negative consequences of these reactions to the impulsive individuals or to others.” Impulsiveness is usually characterized as a “swift action without conscious judgment, a behavior without adequate thought, and a tendency to act with less forethought, despite displaying normal intelligence” [9].

In the general population, impulsiveness may be associated with depressive and bipolar disorders, anxiety disorders, substance use disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), personality disorders and risk behaviors such as aggression and suicide attempts [10–12]. Ernest Barratt developed the original Barratt Impulsiveness Scale (BIS), the most commonly administered self-reported measure for the assessment of impulsiveness in both research and clinical settings, as part of a larger attempt to relate anxiety and impulsiveness to psychomotor efficiency [13]. Barratt theorized that anxiety was related to the construct of “habit strength” and that impulsiveness was related to the construct of “oscillation” [8].

There is evidence that chronic HCV infection results in neurocognitive dysfunction, even in the absence of advanced liver disease [14,15]. A previous study based on neuropsychological tests found increased delay discounting and executive dysfunction (conditions commonly associated to impulsiveness) in CHC patients when compared to controls without CHC [16]. These authors hypothesized that impulsive individuals are more likely to contract CHC, chronic infection with HCV could cause cognitive dysfunction and HCV associated cognitive dysfunction could lead to altered decision making style.

Previous studies have shown that psychiatric comorbidity occurs frequently in patients with CHC, with a higher prevalence of depressive and bipolar disorders, anxiety, fatigue, psychotic symptoms, alcoholism and drug abuse [17,18]. Considering this elevated psychiatric comorbidity among CHC patients and the implications of IFN neuropsychiatric adverse reactions, a careful investigation of impulsiveness within this population is warranted. Besides that, considering that literature have reported HCV reinfection in people who inject drugs [19] and that impulsiveness is frequently associated to illicit drug use [20], we could hypothesize that impulsiveness evaluation could be of some value in CHC patients even considering the perspective of achieving sustained virological response. To our knowledge, there is no previous study on impulsiveness and its determinants in CHC patients using structured psychiatric interview and a thorough psychopathological evaluation. Herein, we report the assessment of impulsiveness among CHC patients and its association with sociodemographic, clinical and psychopathological factors.

2. Methods

2.1. Subjects

Between May 2009 and April 2013, a cross-sectional study with a convenience sample of consecutive HCV-monoinfected patients was performed at a public university-based outpatient service for infectious diseases (CTR-DIP Orestes Diniz-SMSA-BH/UFMG) in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Approximately 400 HCV-infected patients are currently under medical assistance at this service. This study is part of a project that performed a thorough psychiatric and psychopathological evaluation of CHC patients [21–23]. All included patients were adults, were anti-HCV antibody positive by third generation enzyme-linked immunosorbent assay for more than 6 months and had serum HCV RNA detectable by polymerase chain reaction (AMPLICOR, Roche Molecular Systems). All patients were negative for autoantibodies (antinuclear, antimitochondrial, antismooth muscle

antibodies) and for *Schistosoma mansoni* ova in three stool samples. Patients were excluded if they had any of the following: coinfection with hepatitis B virus or HIV, chronic use of steroids or immunosuppressant drug, renal failure or low scores in the Mini Mental Status Examination [24] suggestive of cognitive deficit.

2.2. Procedures

Sociodemographic, clinical and laboratory data, including liver biopsy with Metavir score [25], were obtained through chart review and patient interview.

Psychiatric evaluation was conducted by an experienced psychiatrist who performed a structured clinical interview using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-PLUS version) [26,27]. This instrument allows a psychiatric diagnosis according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), and the International Classification of Diseases, 10th Revision, Axis I diagnostic criteria. This instrument also contains one specific section that allows suicide risk assessment.

Impulsiveness was measured by the 11th version of BIS [28]. This instrument has been previously translated and validated for use in the Brazilian population [29]. The BIS is a self-applied scale composed of 30 items with Likert-type questions which provide a total score of impulsiveness and three subscores, or domains: nonplanning impulsiveness (orientation towards the present, rather than to the future), cognitive–attentional impulsiveness (lack of focus on the task at hand) and motor impulsiveness (fast reactions and restlessness). BIS is the most commonly used self-reported measure instrument for the assessment of impulsiveness in both research and clinical settings. Total scores vary from 30 to 120, and total scores between 52 and 71 should be thought of as within normal limits for impulsiveness [8]. The following additional instruments were administered for the assessment of psychopathology: Beck Depression Inventory (BDI) [30,31], Brief Fatigue Inventory (BFI) [32] and Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) [33,34].

This study was previously approved by the Research Ethical Committee of the Federal University of Minas Gerais (number 560/08), and written informed consent was obtained from all subjects.

2.2. Data analyses

Sample size calculation was based on literature data about BIS total score in healthy controls (59.4 ± 13.3) [35] and in patients with substance use disorders (alcohol, 70.6 ± 11.7 ; cocaine, 69.7 ± 12.4) [36,37] or with ADHD (77.3 ± 10.8) [35], conditions with clinical implications and commonly associated with pathological impulsiveness. Considering a 95% confidence interval (CI) and a power of 90%, we estimated a total sample size of 64 patients.

Pearson χ^2 was performed for categorical univariate analysis. Student's t test (t) and Mann–Whitney U (MW_U) tests were used for univariate analysis of continuous variables with normal and non-normal distributions, respectively. Bonferroni correction was performed in multiple comparisons. Correlation between impulsiveness scores and psychopathological scores was performed according to Spearman's correlation. Multivariate analysis was performed according to linear stepwise forward regression, considering BIS scores as outcome variables. Other variables were grouped into the following categories: sociodemographic, clinical, main HCV transmission mode, epidemiological, psychopathological and psychiatric. Preliminary multivariate analysis of each variable category considered eligible those variables with values of significance equal or lower to 0.20 (according to univariate analysis). After preliminary multivariate analysis, variables with significance equal or lower to 0.10 were considered eligible and entered into the final model. The significance threshold was fixed at $\alpha=0.05$, both to final model multivariate analysis and to univariate analyses. SPSS version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used to conduct all the analysis.

3. Results

Ninety-nine CHC patients were invited for an eligibility interview. Eight patients (8.0%) did not enter the study: four of them refused to participate, and four had Mini Mental Status Examination suggestive of cognitive impairment. Finally, 91 patients (92%) were enrolled in the study. Comparing the 91 enrolled patients with the 8 that did not enter the study, there was no significant statistical difference related to sociodemographic and clinical features.

Table 1 depicts sociodemographic and clinical features. This sample comprises 91 adults with a mean age of 50 years, equally distributed according to gender, with an average of 9 years of education and predominantly married. The two main CHC transmission modes informed were blood transfusion followed by intravenous drug use. The mean time since CHC diagnosis was 5 years, and viral genotype 1 was predominant. According to Metavir

classification, 41% of the patients had advanced inflammatory activity ($A \geq 2$) and 44% moderated–advanced fibrosis ($F \geq 2$) in liver biopsy, and only 7 had cirrhosis. The majority of patients ($n=48$) had never used IFN, 27 patients were currently under IFN treatment, and 16 had previously used IFN (without sustained virological response).

The total score of impulsiveness according to BIS in studied population was 64.6 ± 9.8 . The scores for the nonplanning, cognitive-attentional and motor domains were 23.8 ± 5 , 19.4 ± 2.9 and 21.4 ± 5 , respectively. The total scores of impulsiveness and the cognitive–attentional subscores found in our sample were higher than the scores reported in control individuals (without psychiatric diagnosis) enrolled by other Brazilian studies ($P=.017$ and $P<.001$, respectively) [29,35].

According to univariate analysis, unemployment was associated with motor impulsiveness ($MW_U=731.000$, $P=.017$), and needle stick injury was associated with cognitive–attentional impulsiveness ($MW_U=73.000$, $P=.049$). Nonplanning impulsiveness was associated with the report of homelessness ($t=2.179$, $df=89$, $P=.032$) and tobacco current or past use ($t=2.255$, $df=89$, $P=.027$). Blood transfusion, the main CHC transmission mode, was associated with lower scores of nonplanning impulsiveness ($t=-2.308$, $df=89$, $P=.023$). Current use of antidepressant in therapeutic doses ($n=12$) was associated with lower scores of cognitive–attentional impulsiveness ($MW_U=56.000$, $P=.018$). None of these associations remained statistically significant on multivariate analysis.

Also according to univariate analysis, educational level was correlated with both motor impulsiveness score ($\rho=-0.225$, $P=.032$) and total impulsiveness score ($\rho=-0.221$, $P=.035$). IFN current use was associated with cognitive–attentional impulsiveness ($P=.020$). These associations remained significant on multivariate analysis (**Table 3**).

Table 1. Sociodemographic, epidemiological, clinical and laboratorial characteristics of 91 patients with chronic hepatitis C virus infection.

<i>Characteristics</i>	<i>N (%) or Mean \pm SD</i>
<i>Sociodemographic</i>	
<i>Age (years)</i>	50.6 ± 11.6
<i>Gender (male)</i>	45 (49.5)
<i>Years of education</i>	8.6 ± 4.8
<i>Marital status (married)</i>	52 (57.1)
<i>Currently employed</i>	42 (46.2)

Epidemiological

<i>Tobacco current use</i>	20 (22)
<i>Tobacco current or past use</i>	46 (50.5)
<i>Previous history of incarceration</i>	20 (22)
<i>Previous history of homelessness</i>	5 (5.5)

Main CHC transmission mode

<i>Blood transfusion</i>	27 (29.7)
<i>Intravenous drug use</i>	17 (18.7)
<i>Tattoo or piercing</i>	13 (14.3)
<i>Needle stick injury</i>	4 (4.4)
<i>Non-sterile medical needle</i>	4 (4.4)
<i>Unknown</i>	26 (28.5)

Clinical and laboratory data

<i>BMI</i>	27.1 ± 6.5
<i>Years since CHC diagnosis</i>	5.2 ± 4.5
<i>Viral genotype 1</i>	70 (76.9)
<i>METAVIR A ≥ 2</i>	37 (40.7)
<i>METAVIR F ≥ 2</i>	40 (44)
<i>ALT (IU/L)</i>	69.4 ± 65.2
<i>IFN naive</i>	48 (52.7)
<i>Currently using IFN</i>	27 (29.7)
<i>Past use of IFN</i>	16 (17.6)
<i>Current use of antidepressant</i>	12 (13.2)

ALT, alanine aminotransferase; BMI, body mass index.

According to the DSM-IV criteria, 10 patients (11%) had alcohol use disorder, 10 (11%) had illicit drug use disorder, 8 (8.8%) had ADHD, 7 (7.7%) had specific phobia, 3 (3.3%) had bipolar disorder, and 3 (3.3%) had mixed anxiety and depressive disorder.

Three patients with mixed anxiety and depressive disorder had subthreshold criteria for bipolar disorder according to DSM-IV criteria. This motivated a complementary analysis gathering three patients with bipolar disorder and three with subthreshold bipolar disorder, totaling six subjects. This group, named bipolar spectrum disorders, showed higher motor impulsiveness (MW_U=113.000, P=.026) and total impulsiveness (t=-2.603, df=89, P=.011) in univariate analysis.

Correlations among impulsiveness scores and psychopathological scores according to inventories and scales are shown in **Table 2**. Cognitive–attentional and total impulsiveness scores were correlated with fatigue, depressive and anxiety scores. Nonplanning impulsiveness scores were correlated with depressive and anxiety symptoms, and motor impulsiveness scores were correlated with anxiety scores.

Table 2. Correlations among impulsiveness scores, according to Barratt Impulsiveness Scale, and psychopathological scores according to inventories and scales in 91 patients with chronic hepatitis C virus infection

	<i>NP</i>	<i>CA</i>	<i>M</i>	<i>T</i>
<i>BDI</i>	<i>0.018</i>	<i>0.030</i>		<i>0.005</i>
	ρ <i>0.248</i>	ρ <i>0.227</i>	<i>0.087</i>	ρ <i>0.291</i>
<i>HAM-A</i>	<i>0.007</i>	<i>0.002</i>	<i>0.003</i>	<i>< 0.001</i>
	ρ <i>0.281</i>	ρ <i>0.323</i>	ρ <i>0.305</i>	ρ <i>0.398</i>
<i>BFI</i>	<i>0.099</i>	<i>0.031</i>		<i>0.011</i>
		ρ <i>0.226</i>	<i>0.124</i>	ρ <i>0.265</i>

NP, non-planning impulsiveness sub-score; *CA*, cognitive-attentional impulsiveness sub-score; *M*, motor impulsiveness sub-score; *T*, total impulsiveness; *BDI*, Beck depression inventory; *MINI-PLUS*, Mini International Neuropsychiatric Interview; **Bold** $p \leq 0.05$.

Multivariate analysis of impulsiveness determinants in CHC patients is presented on **Table 3**. Alcohol use disorder was associated with higher nonplanning impulsiveness. Current IFN use, specific phobia and higher anxiety scores on the Hamilton Anxiety Scale were associated with higher cognitive–attentional impulsiveness. Lower educational level, ADHD and mixed anxiety and depressive disorder were associated with higher motor impulsiveness. Finally, lower educational level, ADHD, mixed anxiety and depressive disorder and higher anxiety scores on the Hamilton Anxiety Scale were associated with higher total impulsiveness.

Bipolar spectrum patients showed higher motor impulsiveness (coefficient, 5.24; 95% CI, 1.48–9.00; $P=0.007$) and total impulsiveness (coefficient, 11.03; 95% CI, 4.14–17.93; $P=0.002$) than patients without bipolar spectrum disorders in the same model of multivariate analysis.

Finally, suicide risk was investigated through specific MINI-PLUS section. Among 91 patients, 11 patients (12.1%) presented some suicide risk. Considering the last month before the interview, five patients “thought that would be better to be dead or wished they were dead”; three patients “wanted to harm, to hurt or to injure themselves”; and four patients “thought about suicide.” Seven patients reported past history of suicide attempt. An additional analysis of the subset of patients currently using IFN (n=27) revealed a significant correlation between nonplanning impulsiveness scores and suicide risk scores ($\rho=0.385$, $P=.048$)

Table 3. Impulsiveness determinants of 91 patients with chronic hepatitis C virus infection according to linear, stepwise forward, multivariate analysis

	<i>NP</i>	<i>CA</i>	<i>M</i>	<i>T</i>
<i>Years of education</i>				
<i>p value</i>			0.012	0.005
<i>Coefficient</i>			-0.249	-0.524
<i>(95% confidence interval)</i>			(-0.443 to -0.056)	(-0.885 to -0.163)
<i>IFN current use</i>				
<i>p value</i>		0.044		
<i>Coefficient</i>		1.351		
<i>(95% confidence interval)</i>		(0.038 to 2.663)		
<i>ADHD</i>				
<i>p value</i>			< 0.001	0.002
<i>Coefficient</i>			6.606	9.729
<i>(95% confidence interval)</i>			(3.367 to 9.844)	(3.627 to 15.831)
<i>Alcohol use disorder</i>				
<i>p value</i>	0.042			
<i>Coefficient</i>	3.368			
<i>(95% confidence interval)</i>	(0.127 to 6.609)			
<i>MADD</i>				
<i>p value</i>			0.002	0.003
<i>Coefficient</i>			8.158	14.749
<i>(95% confidence interval)</i>			(3.035 to 13.281)	(5.158 to 24.340)
<i>Specific phobia</i>				
<i>p value</i>		0.019		
<i>Coefficient</i>		2.458		
<i>(95% confidence interval)</i>		(0.414 to 4.503)		
<i>HAM-A</i>				
<i>p value</i>		0.021		0.001
<i>Coefficient</i>		0.119		0.492
<i>(95% confidence interval)</i>		(0.018 to 0.219)		(0.205 to 0.778)

NP, non-planning impulsiveness sub-score; *CA*, cognitive-attentional impulsiveness sub-score; *M*, motor impulsiveness sub-score; *T*, total impulsiveness; *IFN*, interferon- α ; *ADHD*, attention deficit hyperactivity disorder; *MADD*, mixed anxiety and depressive disorder; *HAM-A*, Hamilton Anxiety Scale.

4. Discussion

Our study investigated, for the first time, impulsiveness in a CHC outpatients sample and potential associations with sociodemographic, epidemiological, clinical, psychiatric and psychopathological variables. Total impulsiveness was found to be associated with several factors: lower educational level, ADHD, bipolar spectrum disorders and anxiety symptoms.

The total scores of impulsiveness and the cognitive–attentional subscores found in our sample were higher than the scores reported in control individuals (without psychiatric diagnosis) enrolled by two different Brazilian studies [29,35]. CHC itself seems to be associated with higher impulsiveness when compared to these noninfected individuals. In this line, one previous work involving forensic male population found higher scores of impulsiveness in patients with positive anti-HCV and/or HBsAg serology when compared to subjects with negative serology [38]. Besides that, IFN treatment is thought to impair cognitive–attentional functions, which could explain, at least in part, the higher cognitive–attentional impulsiveness we found in CHC patients [39].

Less number of years of education was strongly associated with impulsiveness. This association is well known in the general population and in patients with ADHD [40]. ADHD was associated with motor impulsiveness and with total impulsiveness. In ADHD, impulsiveness is linked to antisocial behaviors, problems with peers, poor occupational performance, traffic violations, illicit drug use, and hepatitis B and/or C infection [10,41]. Interestingly, impulsive behaviors, including high-risk drug behaviors such as needle sharing and impulsive decision making, are thought to play an important role in the transmission of infectious diseases [42].

Correlations among BIS scores and psychopathological scales and inventories showed significant correlations among all instruments. Higher correlations were found on the Hamilton Anxiety Scale. BIS was originally developed as part of a larger attempt to relate anxiety and impulsiveness to psychomotor efficiency [13]. Anxiety has already been associated with impulsiveness in contexts other than CHC [12], especially in conditions in which impulsivity represents a core clinical characteristic, such as bipolar spectrum disorders [43,44], ADHD, and conduct and personality disorders with high self-injuring risk [44,45]. Patients with anxiety disorders often present with a high frequency of novelty-seeking behavior, an independent predictor of the three dimensions of impulsiveness that the BIS assesses [46]. Furthermore, the association of anxiety and impulsiveness, common conditions found in CHC patients according to our results, has already been implicated in increased risk for suicidal attempts [44,47]. Noteworthy, impulsive behavior and anxiety seem to share dysfunction in serotonin, noradrenaline and dopamine neuronal circuits as seen in HCV neurocognitive dysfunction models [14,46,48,49]. Our study is the first to show this relevant association of impulsiveness and anxiety symptoms/disorders in CHC patients. Considering the high prevalence of anxiety disorders in the general population and in CHC patients, this

association may be clinically significant in order to improve the quality of medical support [50]. In order to reduce suicide risk, literature suggests pharmacological treatment of impulsiveness and comorbid anxiety or mood disorders with antidepressants, lithium, atypical antipsychotics or benzodiazepine [47,51,52].

Previous studies involving populations other than patients with CHC have found impulsive behavior as playing a central role in the development and maintenance of substance use disorders [53,54]. For instance, alcohol abuse is consistently associated with elevated trait impulsiveness, and that impulsive behavior exists in alcohol use disorder patients prior to the onset of alcohol intake [55,56]. Along this line, the concept of delay discounting has been described as a behavioral model of impulsiveness, especially to nonplanning impulsiveness [42]. Our results showing that total impulsiveness and nonplanning impulsiveness significantly correlate with alcohol use disorder support this concept. Huckans et al. also found that executive dysfunction and delay discounting were associated with CHC despite the presence of concomitant alcohol use disorder [16]. Furthermore, previous works have found that low levels of cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid, a major metabolite of serotonin and an indicator of serotonin metabolism, is related to impulsiveness, depression and early-onset alcohol use disorder [54]. In CHC patients, alcohol use can be especially deleterious to hepatic function, contributing to hepatic inflammation, fibrosis, and consequently, cirrhosis.

In our study, patients who were taking antidepressants in therapeutic doses presented with less cognitive–attentional impulsiveness when compared to those who were not. Antidepressants may reduce impulsiveness and, as consequence, may reduce aggression and suicide risk [51]. In this context, it is worth mentioning the association between impulsiveness and suicide risk in CHC patients taking IFN in our study. The control of impulsiveness (e.g., with antidepressant prescription) as one of the strategies for suicide prevention in CHC patients should be considered in future studies [6].

This study has some clear limitations. This study was performed with patients from a tertiary care center, and the results might not be generalized to all HCC patients. We did not perform longitudinal analysis of patients or formal neuropsychological assessment of cognitive–executive functioning. These analyses could have helped to investigate the concept of state versus trait impulsiveness and the relations among impulsiveness, cognition and dysfunctional behaviors. We did not have a control group, without CHC, to compare

impulsiveness scores. Impulsiveness was assessed with only one self-reported instrument. Despite investigating previous history of legal problems, we did not formally investigate conduct disorders or Axis II personality disorders. It could be interesting to include this assessment in people at risk for impulsive behaviors such as illicit drug use [53].

5. Conclusion

Impulsiveness was a common condition in CHC patients and was associated with lower educational level, anxiety disorders, ADHD and bipolar spectrum disorders. Impulsiveness management should be, therefore, considered when attending CHC patients.

Acknowledgments and funding

The authors wish to thank Marjore Novaes Faria for her contribution in data collection. This study was partially funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig). The authors have no biomedical financial interests or potential conflicts of interest to declare.

References

- [1] Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17(2):107–15.
- [2] Brasil MS. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais-Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília 2011. Available from: http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_hepatites_virais_2011.
- [3] Liver EAftSot. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55(2):245–64.
- [4] Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011;54(4):1433–44.
- [5] Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Fornés X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012;73(8):1128–38.
- [6] Fábregas BC, Moura AS, Marciano RC, Carmo RA, Teixeira AL. Clinical management of a patient with drug dependence who attempted suicide while receiving peginterferon therapy for chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis* 2009;13(5): 387–90.
- [7] Russo S, Kema IP, Haagsma EB, Boon JC, Willemse PH, den Boer JA, et al. Irritability rather than depression during interferon treatment is linked to increased tryptophan catabolism. *Psychosom Med* 2005;67(5):773–7.
- [8] Stanford MS, Mathias CW, Dougherty DM, Lake SL, Anderson NE, Patton JH. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: an update and review. *Pers Individ Diff* 2009;47:385–95.
- [9] Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001;158(11):1783–93.
- [10] Severtson SG, Hedden SL, Martins SS, Latimer WW. Patterns of cognitive impairments among heroin and cocaine users: the association with self-reported learning disabilities and infectious disease. *J Learn Disabil* 2010;45(2):139–50.

- [11] Doihara C, Kawanishi C, Ohyama N, Yamada T, Nakagawa M, Iwamoto Y, et al. Trait impulsivity in suicide attempters: preliminary study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2012;66(6):529–32.
- [12] Del Carlo A, Benvenuti M, Fornaro M, Toni C, Rizzato S, Swann AC, et al. Different measures of impulsivity in patients with anxiety disorders: a case control study. *Psychiatry Res* 2012;197(3):231–6.
- [13] Barratt ES. Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Percept Mot Skills* 1959;9:191–8.
- [14] Forton DM. Hepatitis C, treatment—clearing the mind. *J Hepatol* 2012;56(3):513–4.
- [15] Byrnes V, Miller A, Lowry D, Hill E, Weinstein C, Alsop D, et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *J Hepatol* 2012;56(3):549–56.
- [16] Huckans M, Seelye A, Woodhouse J, Parcel T, Mull L, Schwartz D, et al. Discounting of delayed rewards and executive dysfunction in individuals infected with hepatitis C. *J Clin Exp Neuropsychol* 2011;33(2):176–86.
- [17] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012;57(6):1379–90.
- [18] Stewart B, Mikocka-Walus A, Morgan J, Colman A, Phelps M, Harley H, et al. Anxiety and depression in Australian chronic hepatitis C outpatients: prevalence and predictors. *Australas Psychiatry* 2012;20(6):496–500.
- [19] Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57(Suppl 2):S80–9.
- [20] Lane SD, Moeller FG, Steinberg JL, Buzby M, Kosten TR. Performance of cocaine dependent individuals and controls on a response inhibition task with varying levels of difficulty. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2007;33(5):717–26.
- [21] Fábregas BC, Vitorino FD, Rocha DM, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Screening inventories to detect depression in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2012;34(1):40–5.

- [22] Fábregas BC, Miranda AS, Barbosa IG, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Brain derived neurotrophic factor in patients with chronic hepatitis C: beyond neurotrophic support. *Biol Psychiatry* 2012;72(4):e13–4 [author reply e5-6].
- [23] Fábregas BC, Ávila RE, Faria MN, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. *Braz J Infect Dis* 2013;17(6):633–9.
- [24] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189–98.
- [25] Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24(2):289–93.
- [26] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 20):22–33 [quiz 4–57].
- [27] Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22(3):106–15.
- [28] Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 1995;51(6):768–74.
- [29] von Diemen L, Szobot CM, Kessler F, Pechansky F. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiatr* 2007;29(2):153–6.
- [30] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- [31] Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín* 1998;25(5):245–50.
- [32] Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;85(5):1186–96.

- [33] Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32(1):50–5.
- [34] Gorenstein C, Andrade L. Aspectos Gerais das Escalas de Avaliação de Ansiedade. In: Gorenstein C, Andrade L, Zuardi A, editors. *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria & Psicofarmacologia*. São Paulo: Leitura Médica; 2008. p. 139–48.
- [35] Malloy-Diniz L, Fuentes D, Leite WB, Correa H, Bechara A. Impulsive behavior in adults with attention deficit/hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13(4):693–8.
- [36] Bjork JM, Hommer DW, Grant SJ, Danube C. Impulsivity in abstinent alcohol dependent patients: relation to control subjects and type 1-/type 2-like traits. *Alcohol* 2004;34(2–3):133–50.
- [37] Moeller FG, Dougherty DM, Barratt ES, Schmitz JM, Swann AC, Grabowski J. The impact of impulsivity on cocaine use and retention in treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001;21(4):193–8.
- [38] Giotakos O, Bourtsoukli P, Paraskeyopoulou T, Spandoni P, Stasinou S, Boulougouri D, et al. Prevalence and risk factors of HIV, hepatitis B and hepatitis C in a forensic population of rapists and child molesters. *Epidemiol Infect* 2003;130(3):497–500.
- [39] Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci* 2008;53(2):307–21.
- [40] Barkley RA, Fischer M. The unique contribution of emotional impulsiveness to impairment in major life activities in hyperactive children as adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49(5):503–13.
- [41] Levin FR. Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with substance use disorders. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 11):9–14.
- [42] Reynolds B. A review of delay-discounting research with humans: relations to drug use and gambling. *Behav Pharmacol* 2006;17(8):651–67.
- [43] Najt P, Perez J, Sanches M, Peluso MA, Glahn D, Soares JC. Impulsivity and bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17(5):313–20.

- [44] Askénazy FL, Sorci K, Benoit M, Lestideau K, Myquel M, Lecrubier Y. Anxiety and impulsivity levels identify relevant subtypes in adolescents with at-risk behavior. *J Affect Disord* 2003;74(3):219–27.
- [45] Simeon D, Stanley B, Frances A, Mann JJ, Winchel R, Stanley M. Self-mutilation in personality disorders: psychological and biological correlates. *Am J Psychiatry* 1992;149(2):221–6.
- [46] Pierò A. Personality correlates of impulsivity in subjects with generalized anxiety disorders. *Compr Psychiatry* 2010;51(5):538–45.
- [47] Fawcett J. Treating impulsivity and anxiety in the suicidal patient. *Ann N Y Acad Sci* 2001;932:94–102 [discussion –5].
- [48] Swann AC, Lijffijt M, Lane SD, Cox B, Steinberg JL, Moeller FG. Norepinephrine and impulsivity: effects of acute yohimbine. *Psychopharmacology (Berl)* 2013;229(1):83–94.
- [49] Pattij T, Vanderschuren LJ. The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29(4):192–9.
- [50] Andrade LH, Wang YP, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One* 2012;7(2):e31879.
- [51] Delavenne H, Garcia FD, Thibaut F. Do antidepressant treatments influence self-harm and aggressive behaviors? *Presse Med* 2013;42(6 Pt 1):968–76.
- [52] Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ* 2009;339:b2880.
- [53] Torok M, Darke S, Kaye S. Attention deficit hyperactivity disorder and severity of substance use: the role of comorbid psychopathology. *Psychol Addict Behav* 2012;26(4):974–9.
- [54] Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci* 2005;8(11):1450–7.

[55] Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(4):777–810.

[56] Dick DM, Smith G, Olausson P, Mitchell SH, Leeman RF, O'Malley SS, et al. Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addict Biol* 2010;15(2):217–26.

6.6 Disfunção e insatisfação sexual em pacientes com hepatite C crônica

Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 47(5):564-572, Sep-Oct, 2014

Sexual dysfunction and dissatisfaction in chronic hepatitis c patients

Bruno Cóprio Fábregas^[1], Alexandre Sampaio Moura^[2], Renata Eliane de Ávila^[3],
Marjore Novaes Faria^[4], Ricardo Andrade Carmo^[3] and Antônio Lúcio Teixeira^[4]

[1]. Programa de Pós-Graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

[2]. Faculdade de Medicina, Universidade José do Rosário Vellano, Belo Horizonte, MG.

[3]. Centro de Treinamento e Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte e Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

[4]. Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

ABSTRACT

Introduction: Prevalence of sexual dysfunction (SD) and dissatisfaction with sexual life (DSL) in chronic hepatitis C virus infection (CHC) patients were jointly investigated with a thorough psychopathological investigation including dimensions such as fatigue and impulsiveness, psychiatric comorbidity, health related quality of life (HRQL) sociodemographic and clinical features. Material and methods: CHC male and female patients from an outpatient referral center were assessed using Brief Fatigue Inventory, Barratt Impulsiveness Scale, Beck Depression Inventory (BDI), Hospital Anxiety and Depression Scale, Hamilton Anxiety Scale (HAM-A), and the World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version (WHOQOL-BREF). Structured psychiatric interview was performed according to the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). SD was assessed through specific items from BDI (item 21) and HAM-A (item 12). DSL was assessed through a

specific question from the WHOQOL-BREF (item 21). Multivariate analysis was performed according to ordinal regression model, considering SD and DSL as outcome variables. Results: SD was reported by 60 (57.1%) patients, according to BDI, and by 54 (51.4%) according to HAM-A. SD was associated with older age, female gender, viral genotype 2 or 3, interferon- α use, impulsiveness, depressive symptoms, antidepressant and benzodiazepine use, and lower HRQL. DSL was reported by 34 (32.4%) patients, and was associated with depressive symptoms, anxiety symptoms, antidepressant use, and lower HRQL. Conclusion: Prevalence of SD and DSL in CHC patients was high and associated with factors as depressive symptoms and antidepressant use. Screening and managing such conditions can be regarded as a significant step forward in improving medical assistance and HRQL.

Key words. Hepatitis C; Sexual dysfunction; Sexual dissatisfaction; Interferon- α ; Depression; Health related quality of life.

INTRODUCTION

Sexual dysfunction (SD) and dissatisfaction with sexual life (DSL) are widely common in men and women, and are more frequently observed among those with chronic medical conditions¹. Chronic infection with hepatitis C virus (CHC) is a worldwide health problem that affects around 160 million people². Although sexual transmission of hepatitis C virus (HCV) has been thoroughly investigated, knowledge of SD and satisfaction with sexual life among CHC patients is scarce³.

SD seems to be more frequent in CHC patients than among the general population⁴. There are some data suggesting the association between interferon- α (IFN), the mainstay of treatment for CHC, and SD⁵⁻⁷. Besides that, IFN is frequently associated with psychiatric adverse events, such as depressive disorders that occur in approximately 30% of patients⁸. Depressive disorders and antidepressant use are commonly associated with SD in general population⁹. Most studies of SD in CHC patients focused on male patients^{3,5-7,10-13}. Only few studies had systematically investigated SD in CHC women. Soykan et al. performed a cross-sectional study with 46 IFN naive CHC patients and found higher rates of SD in women (50%) than in men (21%)¹⁴. More recently, Elshimi et al. evaluated SD in CHC women prior to IFN treatment and controls¹⁵ and found significant higher prevalence of SD in CHC women (79% x 21% in controls).

In the general population, SD usually impairs quality of life, but only few studies have systematically evaluated such impact among CHC patients^{4,5}. Most studies that investigated psychopathological and psychiatric factors associated with SD in CHC patients used only depressive or anxiety inventories^{4,14}. Some studies focused on IFN effects in sexual function⁵⁻⁷. Other psychopathological dimensions such as fatigue and impulsiveness, psychiatric comorbidities assessed through structured interview, and health related quality of life (HRQL) have not been jointly evaluated in the context of SD. Finally, there is no systematic study of SD in Brazilian CHC patients.

OBJECTIVE

To investigate the prevalence of SD and DSL in CHC patients and to evaluate sociodemographic, clinical and psychopathological factors potentially associated with these conditions.

MATERIAL AND METHODS

Study design, setting and participants

Between May 2009 and April 2013, a cross-sectional study with CHC patients was performed at a public university-based outpatient clinic for infectious diseases (CTR DIP Orestes Diniz-SMSA-BH/UFGM), in Belo Horizonte, Brazil. All patients included in this study had more than 18 years of age and had anti-HCV antibody positive by third-generation ELISA for more than six months and hepatitis C virus (HCV) RNA detectable by PCR (AMPLICOR, Roche Molecular Systems). Patients were excluded if they had any of the following: co-infection with hepatitis B virus or HIV, or low scores in the Mini Mental Status Examination suggestive of cognitive deficit. The current report is part of a major project aiming to investigate psychopathological features in CHC patients and their clinical and laboratorial correlates^{16,17}.

This study was approved by the local ethics committee, and all subjects gave their written informed consent.

Procedures

All patients were assessed on the same day of routine clinical consultation. Sociodemographic, clinical and laboratory data, including liver biopsy with METAVIR score, alanine aminotransferase and hemoglobin levels, were obtained. The presence of comorbid conditions was also assessed by chart review.

Patients were assessed using Brief Fatigue Inventory (BFI)¹⁸, Barratt Impulsiveness Scale (BIS)¹⁹, Beck Depression Inventory (BDI)^{20,21}, Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)^{22,23}, Hamilton Anxiety Scale (HAM-A)^{24,25} and the World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version (WHOQOL-BREF)^{26,27}. Structured psychiatric interview was performed according to the Mini International Neuropsychiatric Interview^{28,29}.

SD was assessed through specific items of BDI (item 21; loss of libido) and HAM-A (item 12; loss of libido, premature ejaculation, erectile dysfunction and impotence). In HAM-A, we performed disambiguation between urinary symptoms and amenorrhea *versus* SD symptoms. However, we did not perform disambiguation among individual SD symptoms from HAM-A item 12. Any degree of symptom (different from zero) in BDI and HAM-A was sufficient to consider the patients as presenting SD. BDI have been previously used for SD assessment^{30,31}. The use of two instruments to assess SD could have some benefits. Considering that BDI is a self-rated questionnaire and that HAM-A is a scale used by interviewer with direct questioning, the investigation through these two different methods can diminish under report of SD. BDI provides specific information about loss of libido, when HAM-A provides broader information regarding SD. DSL was assessed through a specific question of WHOQOL-BREF (item 21, “How satisfied are you with your sex life?”).

Data Analyses

Pearson chi-square was performed for categorical univariate analysis. Kolmogorov-Smirnov test was used to assess whether variables met criteria for normal distribution. Oneway ANOVA and Kruskal-Wallis Test were used to continuous univariate analysis, to variables with normal and non-parametric distribution, respectively. Multivariate analysis was performed according to proportional odds ordinal regression model, using a forward stepwise approach and considering SD and DSL as outcome variables. Before entering into the final model of multivariate analysis, variables were grouped into three categories: sociodemographic; clinical and laboratory; psychopathological. Preliminary multivariate analysis of each variable category considered eligible those variables with values of

significance equal or lower to 0.20 (according to univariate analysis). After preliminary multivariate analysis, variables with significance equal or lower to 0.10 were considered eligible and entered into the final model. Tests were two-sided and the significance threshold was fixed at $\alpha=0.05$. Goodness of fit and test of parallel lines were performed to reassure model adjustment and assumption, respectively. SPSS, version 20, (SPSS Inc., Chicago, Illinois) was used to conduct all the analysis.

RESULTS

One hundred thirteen CHC patients were assessed for eligibility and 105 patients were enrolled in the study. Four patients refused to participate, and four had scores on Mini Mental Status Examination suggestive of cognitive impairment. Comparing the 105 enrolled patients with the eight that did not enter the study, there was no significant association with sociodemographic and clinical features.

Table 1 depicts sociodemographic, clinical and laboratory data. The mean age of the patients was 51 years (range from 26 to 72 years). They were evenly distributed according to gender, predominantly married, and with approximately nine years of education. Among patients without current employment (n=55), the majority (n=35) were retired. The majority of patients (n=48) had never used IFN, 27 patients were currently under IFN treatment, and 30 had previously used IFN with the last dose taken at least one year before the interview. In IFN current use group, the mean time of IFN use by the time of interview was 18.9 weeks, standard deviation 8.7 weeks.

Thirteen (12.4%) patients reported current use of antidepressant, and 18 (17.1%) reported current use of benzodiazepine. The antidepressants used were: selective serotonin reuptake inhibitors (n=9); serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (n=2); and tricyclics (n=2).

Table 1. Sociodemographic, clinical and laboratory characteristics of 105 CHC patients

Characteristics	N (%) or Mean [median] ± standard deviation
Sociodemographic	
age (years)	50.8 [51.0] ± 11.5
gender (male)	51 (48.6)
years of education	8.4 [8.0] ± 4.6
never married	22 (21)
married or in a relationship	60 (57.1)
divorced or widowed	23 (21.9)
currently employed	50 (47.6)
Clinical and laboratory data	
current tobacco use	23 (21.9)
BMI	27 [25.7] ± 6.4
history of diabetes	11 (10.5)
history of hypertension	41 (39)
history of other comorbidity	23 (21.9)
years since CHC diagnosis	5.5 [4.0] ± 4.5
viral genotype 1	78 (76.5)
METAVIR A ≥ 2*	37 (47.8)
METAVIR F ≥ 2*	50 (54.3)
ALT (IU/L)	64.4 [46.0] ± 62.5
hemoglobin (g/dL)	13.7 [14.2] ± 2.3
IFN-α naive	48 (45.7)
current IFN-α use	27 (25.7)
past use of IFN-α	30 (28.6)
current antidepressant use	13 (12.4)
current benzodiazepine use	18 (17.1)

BMI: body mass index; **CHC:** chronic hepatitis C; **ALT:** alanine aminotransferase; **IU/L:** international unit per liter; **IFN-α:** interferon-α. Liver biopsy results were available for 92 (87.6%) of the patients.

Overall, any SD was reported by 60 (57.1%) patients, according to BDI, and by 54 (51.4%) according to HAM-A. Twenty six (24.8%) were less interested in sex than they used to be, 16 (15.2%) were much less interested in sex, and 18 (17.1%) lost their interest in sex completely. There was significant association between SD according to BDI and according to HAM-A ($p < 0.001$).

Among males (n=51), the prevalence of any SD was reported by 23 (45.1%) patients, 16 (42.1%) of those without IFN current use and 7 (53.8%) of those with IFN current use ($p = 0.46$). Among females (n=54), the prevalence of any SD was reported by 37 (68.5%) patients, 24 (60%) patients of those without IFN current use and 13 (92.8%) of those with IFN current use ($p = 0.04$). Interestingly, one 43 years old female patient reported libido increase during the last two months of IFN treatment. This patient reported that libido returned to pre-treatment level three weeks after the end of antiviral treatment.

Satisfaction with sexual life was as following: 47 (44.8%) patients were very satisfied or satisfied; 24 (22.9%) patients were neither satisfied nor dissatisfied; and 34 (32.4%) were dissatisfied or very dissatisfied. There was more DSL among female (40.7%) than male (23.5%) patients ($p=0.04$).

The following variables entered the multivariate analysis of the factors associated with SD: age, gender, employment status (sociodemographic); alanine aminotransferase, hemoglobin, viral genotype, IFN use, inflammatory activity and fibrosis in liver biopsy (clinical and laboratory data); impulsiveness, fatigue, depressive or anxiety symptoms (psychopathological); alcohol use disorders, depressive disorders, antidepressant and benzodiazepine use (psychiatric).

The following variables entered the multivariate analysis of the factors associated with DSL: gender, marital status (sociodemographic); alanine aminotransferase, hemoglobin, clinical comorbidity, body mass index, viral genotype, IFN use, years since CHC diagnosis (clinical and laboratory data); tobacco use (epidemiological); impulsiveness, fatigue, depressive or anxiety symptoms (psychopathological); alcohol use disorders, depressive and anxiety disorders, antidepressant and benzodiazepine use (psychiatric).

Table 2 shows the result of the multivariate analysis for SD as the outcome variable. Overall, the following factors were associated with SD: female gender (OR=5.36, 95% CI = 2.24-12.83), current employment (OR=6.20, 95% CI = 2.52-15.25), viral genotype 2 or 3 (OR=3.78, 95% CI = 1.41-10.09), impulsiveness (OR=1.04, 95% CI = 1.01-1.09), depressive symptoms (OR=1.22, 95% CI = 1.10-1.35), and antidepressant use (OR=7.74, 95% CI = 2.46-24.32), according to BDI; older age (OR=1.05, 95% CI = 1.01-1.10), viral genotype 2 or 3 (OR=4.09, 95% CI = 1.61-10.37), IFN current use (OR=4.50, 95% CI = 1.59-12.79), depressive symptoms (OR=1.15, 95% CI = 1.05-1.28), and benzodiazepine use (OR=3.74, 95% CI = 1.23-11.39), according to HAM-A. DSL was associated with: depressive symptoms

(OR=1.13, 95% CI = 1.02-1.25), anxiety symptoms (OR=1.15, 95% CI = 1.04-1.28), and antidepressant use (OR=4.14, 95% CI = 1.53-11.25).

Table 2. SD and DSL among 105 chronic hepatitis C patients according to ordinal regression multivariate analysis: odds ratio (95% confidence interval)

	SD (BDI)	SD (HAM-A)	DSL (WHOQOL-BREF)
Age (older)		1.05 (1.01 - 1.10)	
Gender (female)	5.36 (2.24 - 12.83)		
Current employment	6.20 (2.52 - 15.25)		
Genotype 2 or 3	3.78 (1.41 - 10.09)	4.09 (1.61 - 10.37)	
IFN- α use		4.50 (1.59 - 12.79)	
Impulsiveness	1.04 (1.01 - 1.09)		
Depressive symptoms	1.22 (1.10 - 1.35)	1.15 (1.05 - 1.28)	1.13 (1.02 - 1.25)
Anxiety symptoms			1.15 (1.04 - 1.28)
Antidepressant use	7.74 (2.46 - 24.32)		4.14 (1.53 - 11.25)
Benzodiazepine use		3.74 (1.23 - 11.39)	

SD: sexual dysfunction; **DSL:** dissatisfaction with sexual life; **CHC:** chronic hepatitis C; **BDI:** Beck Depression Inventory; **HAM-A:** Hamilton Anxiety Scale; **WHOQOL-BREF:** World Health Organization Quality of Life Scale-Brief Version; **IFN- α :** interferon- α . The blank spaces refer to differences that are not significant.

Additional univariate and multivariate analyses were performed stratifying the sample by gender (data shown in **Table 3**). These analyses found further and specific associations: lower hemoglobin level (OR=1.87, 95% CI = 1.12-2.87) was associated with SD in men; and fatigue (OR=1.50, 95% CI = 1.21-1.86) was associated with SD in women.

Table 4 shows comparison of HRQL, according to World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version, in CHC patients with or without report of SD, according to BDI and HAM-A, and with or without report of DSL. Patients with report of SD, according to BDI and HAM-A, had worse scores of HRQL, with the following “p” values, respectively for: physical domain (p<0.001; p<0.001); psychological domain (p<0.001; p<0.001); social

domain ($p < 0.001$; $p < 0.001$); environment domain ($p < 0.002$; $p < 0.020$); overall HRQL ($p < 0.008$; $p < 0.001$). Patients with report of DSL also had worse scores of HRQL, with the following “p” values for: physical domain ($p = 0.001$); psychological domain ($p < 0.001$); social domain ($p < 0.001$); environment domain ($p = 0.003$); overall HRQL ($p < 0.001$).

In additional analysis stratified by gender (**Table 5**), SD and DSL were associated with lower HRQL in both male and female patients. This analysis also showed that SD and DSL were associated with worse HRQL scores in all domains.

When the sample was stratified in two groups according the age (< 40 and ≥ 40), all the parameters associated with SD in the multivariate analysis remained the same, except genotype 1 and antidepressant use that persisted only among the older (≥ 40 years) patients.

Table 3. SD and DSL among 51 male and 54 female CHC patients according to ordinal regression multivariate analysis: odds ratio (95% confidence interval)

51 males	SD (BDI)	SD (HAM-A)	DSL (WHOQOL-BREF)	54 females	SD (BDI)	SD (HAM-A)	DSL (WHOQOL-BREF)
Age (older)		1.20 (1.05 - 1.36)					
Current employment	14.8 (2.88 - 75.57)						
Clinical comorbidity (other)	12.37 (1.63 - 93.65)						
Genotype 2 or 3		12.97 (2.11 - 79.55)		Genotype 2 or 3	6.24 (1.67 - 23.30)	3.95 (1.10 - 14.10)	
Hemoglobin (g/dL)		1.87 (1.12 - 2.87)					
Depressive symptoms		1.36 (1.08 - 1.72)	1.34 (1.09 - 1.64)				
Anxiety symptoms	1.29 (1.08 - 1.52)		1.26 (1.06 - 1.50)	Anxiety symptoms			1.14 (1.02 - 1.28)
Fatigue				Fatigue	1.50 (1.21 - 1.86)		
Antidepressant use	26.19 (3.07 - 223.18)	18.60 (1.43 - 241.14)	118.95 (5.15 - 2744.75)	Antidepressant use	8.85 (2.20 - 35.63)		
Benzodiazepine use			33.46 (2.10 - 531.98)	Benzodiazepine use		8.52 (2.18 - 33.33)	3.96 (1.14 - 13.83)

SD: sexual dysfunction; **DSL:** dissatisfaction with sexual life; **CHC:** chronic hepatitis C; **BDI:** Beck Depression Inventory; **HAM-A:** Hamilton Anxiety Scale; **WHOQOL-BREF:** World Health Organization Quality of Life Scale Brief Version. The blank spaces refer to differences that are not significant.

Table 4. A comparison of HRQL in 105 CHC patients with or without reported SD according to the BDI and the HAM-A, and with or without reported DSL

HRQL	Patients without reported SD-BDI (n=45)	Patients with reported SD-BDI (n=60)	<i>p</i> value	Patients without reported SD-HAM-A (n=51)	Patients with reported SD-HAM-A (n=54)	<i>p</i> value	Patients without reported DSL (n=71)	Patients with reported DSL (n=34)	<i>p</i> value
Physical domain	68.02 [67.86] ± 17.50	50.00 [50.00] ± 17.59	<0.001	65.71 [67.86] ± 17.10	47.06 [46.43] ± 17.76	<0.001	62.17 [64.29] ± 18.69	48.42 [46.43] ± 18.49	0.001
Psychological domain	72.69 [79.17] ± 14.31	57.78 [62.50] ± 18.55	<0.001	70.14 [70.83] ± 15.31	56.20 [58.33] ± 19.19	<0.001	69.25 [70.83] ± 15.01	53.55 [52.08] ± 20.29	<0.001
Social domain	72.41 [75.00] ± 20.01	51.25 [50.00] ± 21.25	<0.001	68.33 [66.67] ± 20.23	49.63 [50.00] ± 22.68	<0.001	70.89 [75.00] ± 17.24	38.24 [41.67] ± 17.78	<0.001
Environment domain	63.13 [62.50] ± 14.65	53.65 [53.13] ± 14.13	0.002	60.89 [59.38] ± 14.30	53.47 [56.25] ± 15.12	0.020	60.83 [59.38] ± 14.37	51.19 [51.56] ± 14.52	0.003
Overall	66.39 [75.00] ± 22.59	55.21 [50.00] ± 22.58	0.008	69.38 [75.00] ± 17.29	47.50 ± [50.00] 24.22	<0.001	65.67 [75.00] ± 20.99	48.16 [50.00] ± 23.26	<0.001

Mean [median] ± standard deviation. **SD**: sexual dysfunction; **DSL**: dissatisfaction with sexual life; **BDI**: Beck Depression Inventory; **HAM-A**: Hamilton Anxiety Scale; **HRQL**: health related quality of life; **CHC**: chronic hepatitis C. The scores for each of the four domains of HRQL ranged from 0-100; higher scores indicated better HRQL.

Table 5. A comparison of HRQL in 51 male and 54 female CHC patients with or without reported SD according to the BDI and the HAM-A and with or without reported DSL

HRQL	Patients without reported SD-BDI (n=28)	Patients with reported SD-BDI (n=23)	<i>p</i> value	<i>Patients without reported SD-HAM-A (n=30)</i>	<i>Patients with reported SD-HAM-A (n=21)</i>	<i>p</i> value	Patients without reported DSL (n=39)	Patients with reported DSL (n=12)	<i>p</i> value
51 males									
Physical domain	70.03 [69.64] ± 17.98	56.06 [57.14] ± 17.51	0.009	74.11 [73.21] ± 13.60	51.08 [50.00] ± 16.87	<0.001	67.86 [67.86] ± 16.41	50.30 [44.64] ± 21.07	0.009
Psychological domain	73.07 [72.92] ± 13.34	58.33 [62.50] ± 16.23	0.002	73.66 [70.83] ± 11.00	57.60 [58.33] ± 17.62	0.001	71.26 [70.83] ± 12.60	50.69 [56.25] ± 17.66	0.001
Social domain	68.75 [66.67] ± 18.79	47.46 [50.00] ± 21.97	0.001	67.86 [66.67] ± 18.94	48.55 [50.00] ± 22.84	0.001	67.74 [66.67] ± 16.90	31.25 [33.33] ± 15.94	<0.001
Environment domain	60.27 [59.38] ± 13.71	52.85 [53.13] ± 16.15	0.095	60.83 [60.94] ± 13.35	52.17 [56.25] ± 16.16	0.063	58.89 [56.25] ± 13.84	50.52 [50.00] ± 18.07	0.204
Overall	65.18 [68.75] ± 21.88	58.15 [62.50] ± 21.52	0.209	72.32 [75.00] ± 14.97	49.46 [50.00] ± 22.45	<0.001	66.67 [75.00] ± 19.09	46.88 [43.75] ± 23.91	0.007
54 females									
Physical domain	64.71 [67.86] ± 16.65	46.24 [46.43] ± 16.79	<0.001	58.37 [58.93] ± 16.61	42.85 [42.85] ± 18.08	0.003	55.25 [57.14] ± 19.20	47.40 [48.21] ± 17.36	0.131
Psychological domain	72.06 [79.17] ± 16.19	57.43 [62.50] ± 20.06	0.011	67.06 [70.83] ± 17.88	54.73 [52.08] ± 21.02	0.033	66.80 [70.83] ± 17.41	55.11 [50.00] ± 21.82	0.063
Social domain	78.43 [83.33] ± 21.05	53.60 [58.33] ± 20.74	<0.001	68.75 [75.00] ± 21.59	50.76 [54.17] ± 22.99	0.008	74.74 [75.00] ± 17.13	42.05 [41.67] ± 17.91	<0.001
Environment domain	67.83 [68.75] ± 15.34	54.14 [53.13] ± 12.93	0.003	60.94 [59.38] ± 15.29	54.83 [54.69] ± 14.20	0.168	63.18 [62.50] ± 14.87	51.56 [51.56] ± 12.64	0.005
Overall	68.38 [75.00] ± 24.25	53.38 [50.00] ± 23.32	0.021	66.80 [68.75] ± 18.94	45.45 [50.00] ± 26.32	0.003	64.45 [62.50] ± 23.36	48.86 [50.00] ± 23.44	0.025
Physical domain	64.71 [67.86] ± 16.65	46.24 [46.43] ± 16.79	<0.001	58.37 [58.93] ± 16.61	42.85 [42.85] ± 18.08	0.003	55.25 [57.14] ± 19.20	47.40 [48.21] ± 17.36	0.131

mean [median] ± standard deviation; BDI, Beck depression inventory; HAM-A, Hamilton Anxiety Scale; HRQL, health related quality of life, scores for each of the four domains range from 0 to 100, with higher scores indicating better HRQL; SD, sexual dysfunction; DSL, dissatisfaction with sexual life.

DISCUSSION

Our study found SD to be prevalent in patients with CHC, occurring in more than half of them. SD was associated with older age, female gender, current employment, viral genotype 2 or 3, IFN current use, impulsiveness, depressive symptoms, and the use of antidepressant and benzodiazepine. DSL was reported by one third of patients, and was associated with depressive symptoms, anxiety symptoms, and antidepressant use.

SD prevalence found in our study was higher than that reported for the Brazilian general population: 49% for women³² and 45.1% for men³³. Dove et al. studied CHC male patients before and during IFN treatment, and found SD to vary from 39% before antiviral treatment, up to 58% at week four of treatment, and DSL prevalence to vary from 44% before antiviral treatment, up to 51% at week 24⁵. These same authors also found that just a few patients reported improvement in their sexual life with IFN use, what is in agreement with our finding regarding only one female patient that reported increase of libido in the two last months of antiviral treatment.

We found a lower prevalence of SD among female patients than that observed by Elshimi et al. in Egypt. They found that 79% of patients had some SD prior to onset of IFN¹⁵ but we must consider that besides sociocultural differences between Egypt and Brazil, 63.4% of the female patients from their study had been submitted to female genital cutting, that could impair sexual function. According to these authors, “in a society like Egypt, (...) discussion of sexual desires and function, especially with females, is considered unacceptable by many”. Soykan et. al found a prevalence of SD among male and female Turkish CHC patients prior to antiviral treatment of 21% and 50%, respectively¹⁴. SD prevalence observed in our study was higher for men and similar for women. These divergent results highlight the relevance of considering socio-cultural aspects when analyzing results on sexuality issues, endorsing the importance of regional studies of SD¹. Methodological issues such as different instruments to assess SD and the exclusion of clinical comorbidities must also be taken into account.

Previous studies in the general population^{33,34} and with CHC patients^{3,14,31} have already shown older age as a risk factor for SD. Our work found that older age was associated with SD only among men.

We were not able to fully explain the association of employment and SD. One could hypothesize that the burden of stress associated with excessive work load could impair sexual

function. Data from the Brazilian Study of Sexual Behavior suggested that excessive work load and lack of spare time were pointed out as significant deleterious factors for sexual function by 27% and 19% of men, respectively³⁵.

Biologic or virological factors may contribute to SD in CHC patients. Danoff et al.⁴ found that HCV genotypes 2 and 3 were significantly associated with DSL. This result is in line with our study that found HCV genotype 2 and 3 to be associated with SD. Danoff et al. also found SD and DSL to be associated with worse HRQL both in physical and mental subscales. Our results showed an association between SD, DSL and a worse HRQL, replicating their findings. To the best of our knowledge, no prior studies have systematically evaluated the impact of SD on HRQOL in women with CHC. Bonkovsky et al. investigated in a secondary analysis, changes in HRQL and sexual health in a subset of male and female patients with and without sustained virological response³¹. SD were strongly associated with female gender, older age, higher BDI score, use of statins, and concomitant use of antidepressant or anxiolytic drugs. They also found that sustained virological response was associated with improvement of HRQL and sexual health when compared to relapsers. Previous studies in men without HCV infection clearly demonstrated that SD was associated with a worse HRQL, and also found that HRQL improved in men who were treated for erectile dysfunction^{36,37}. Danoff et al. investigated the impact of SD on HRQL in CHC men, and found this association to be independent of depression⁴.

Kraus et al. prospectively investigated SD in CHC male patients during conventional IFN treatment⁷. They found that androgen reduction and depressive symptoms, probably caused by IFN, independently and negatively affected sexual function. The association of IFN use, androgen reduction and SD has also been found by Malaguarnera et al. in a prospective analysis⁶. In this study, the third month of IFN treatment was associated with greatest SD. At the end of the treatment, all mean scores were similar to pretreatment values. In our study, patients in current use of IFN were evaluated a little later, i.e. around the fourth and fifth months. Despite this time difference, our study confirmed IFN current use to be associated with SD

Depression and anxiety disorders are commonly associated with SD^{36,38-40}. Our results showed that depressive symptoms were associated with SD and DSL in CHC patients. This finding is similar to those observed in the general population^{1,32,33}. In this same direction, Baranyi et al. described that impaired sexual satisfaction was one of the contributing factors for IFN-induced depression⁴¹. We also found impulsiveness to be associated with SD.

Classically, impulsiveness has been associated with hypersexuality and compulsive/impulsive sexual behaviors⁴². We described that impulsiveness was frequent in CHC patients and was associated with current IFN use and several psychopathological changes, such as anxiety symptoms and alcohol use disorder¹⁷.

Our results showed that antidepressant use was associated with SD and DSL. Patients were predominantly using selective serotonin reuptake inhibitors, as recommended to prevent and treat IFN-induced depression⁴³⁻⁴⁵. Dove et al. studied male CHC patients and also found SD, more specifically loss of libido and erectile dysfunction, to be associated with depressive symptoms and antidepressant use⁵. Accordingly, guidelines should consider recommending antidepressants with different profile regarding sexual adverse effects, such as mirtazapine and bupropion^{46,47}. The association between benzodiazepines and SD have been previously shown in psychiatric outpatients⁴⁸.

In one study of Castera et al., sexual life changes were significantly associated with higher perceived disease severity and anxiety, suggesting that diagnosis-related stress could play a prominent role in these behavioral changes⁴⁹. This is in agreement with our finding of an association between anxiety symptoms and DSL.

Our study had several limitations. Patients were recruited from a referral center and might not reflect the overall population of CHC patients. Second, the present study has not used structured interview or specific instruments for the comprehensive assessment of SD as data were extracted from a broader project aiming to investigate psychopathological features in CHC patients^{16,17}. In this context, we did not perform disambiguation of specific SD symptoms, like loss of libido, premature ejaculation, erectile dysfunction and impotence. It is worth mentioning that the two different instruments (BDI and HAM-A) used to investigate SD were correlated, but provided complimentary information on sexual life determinants (as shown in Table 2), indicating that each one assessed different dimensions of SD. Furthermore only the presence of SD symptoms was taken into consideration in the analyses, while their severity was overlooked. Moreover the current knowledge on sexual response cycle includes more dysfunctions than potentially assessed in the used instruments. We did not perform laboratory testing for testosterone, other sex hormones, and serum cryoglobulins; and the use of oral contraceptives was not controlled. A potential limitation of our study was the absence of a control group of patients with chronic hepatitis due to another viral agent (*e.g.*, hepatitis B) matched for age, race/ethnicity, and the severity of liver disease. As this is a cross-sectional study, it is impossible to determine the causality between several of the variables

and the presence of SD. We did not perform longitudinal analysis to investigate whether patients submitted to antiviral treatment persisted with SD and DSL after treatment completion. Considering that age-stratified analysis implied in minor changes in SD associated variables, and that overall analysis presented more robust data regarding sample size, we have not focused on the former analysis. Finally the large number of predictor variables in relation to sample size would lead to model overfitting, impacting on its predictive performance. Stepwise methods will not necessarily produce the best model if there are redundant predictors, and the number of candidate predictor variables may affect the number of noise variables that gained entry to the model. As stated by Greenland⁵⁰: “To maximize the validity of model-based estimates, an investigator should use both the data and prior information to critically evaluate the epidemiologic assumptions implied by the model and the statistical assumptions required by the model.” Prior information of variables associated with SD or DSL in the general population or in CHC patients is in line with our findings (except for impulsiveness and viral genotype 2 or 3) and endorses, at least partially, the model adequacy. These series of limitations indicate that the current study must be regarded as exploratory.

Considering that female gender is a risk factor for IFN induced depression⁸, and that our study found female gender, IFN use and depressive symptoms/disorders to be independently associated to SD, more attention regarding sexual life is warranted in the clinical practice, especially when assessing women with CHC. Detection and management of SD can be regarded as a significant step forward in medical care aiming to improve HRQL of CHC patients. As a working hypothesis, the clinician could screen loss of libido with a single question (i.e. BDI item 21), and consider further comprehensive assessment regarding SD and DSL in any patient with the answer different from ‘zero’. Future longitudinal studies can clarify the individual burden of the virus itself (and related biological mechanisms), comorbidities, IFN use or psychosocial features on SD and DSL among CHC patients. The impact of novel non-IFN based therapeutic strategies on sexual function must be systematically assessed.

REFERENCES

1. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, et al. Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2010;7(4 Pt 2):1598-607.
2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107-15.
3. El-Atrebi KA, El-Atrebi MA, El-Bassyouni HT. Sexual dysfunction in males with hepatitis C virus: relevance to histopathologic changes and peginterferon treatment. *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17(6):406-10.
4. Danoff A, Khan O, Wan DW, Hurst L, Cohen D, Tenner CT, et al. Sexual dysfunction is highly prevalent among men with chronic hepatitis C virus infection and negatively impacts health-related quality of life. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(6):1235-43.
5. Dove LM, Rosen RC, Ramcharran D, Wahed AS, Belle SH, Brown RS, et al. Decline in male sexual desire, function, and satisfaction during and after antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2009;137(3):873-84, 84.e1.
6. Malaguarnera M, Vicari E, Calogero A, Cammalleri L, Di Fazio I, Gargante MP, et al. Sexual dysfunction in chronic hepatitis C virus patients treated with interferon alpha and ribavirin. *J Interferon Cytokine Res.* 2008;28(10):603-9.
7. Kraus MR, Schäfer A, Bentink T, Scheurlen M, Weissbrich B, Al-Taie O, et al. Sexual dysfunction in males with chronic hepatitis C and antiviral therapy: interferon-induced functional androgen deficiency or depression? *J Endocrinol.* 2005;185(2):345-52.
8. Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Fornés X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2012;73(8):1128-38.
9. Baldwin DS, Foong T. Antidepressant drugs and sexual dysfunction. *Br J Psychiatry.* 2013;202:396-7.
10. Piazza M, Tosone G, Borgia G, Orlando R, Fenzi G, Vitale M, et al. Long-term interferon-alpha therapy does not affect sex hormones in males with chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res.* 1997;17(9):525-9.

11. Simsek I, Aslan G, Akarsu M, Koseoglu H, Esen A. Assessment of sexual functions in patients with chronic liver disease. *Int J Impot Res.* 2005;17(4):343-5.
12. Rao J, Danoff A, Bini EJ. Elevated sex hormone binding globulin levels may contribute to sexual dysfunction in men with chronic hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(1):94-5.
13. Ferri C, Bertozzi MA, Zignego AL. Erectile dysfunction and hepatitis C virus infection. *JAMA.* 2002;288(6):698-9.
14. Soykan A, Boztaş H, Idilman R, Ozel ET, Tüzün AE, Ozden A, et al. Sexual dysfunctions in HCV patients and its correlations with psychological and biological variables. *Int J Impot Res.* 2005;17(2):175-9.
15. Elshimi E, Morad W, Mohamad NE, Shebl N, Waked I. Female Sexual Dysfunction Among Egyptian Patients with Chronic Hepatitis C. *J Sex Med.* 2013.
16. Fábregas BC, de Ávila RE, Faria MN, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(6):633-9.
17. Fábregas BC, Abreu MN, Dos Santos AK, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL. Impulsiveness in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013.
18. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer.* 1999;85(5):1186-96.
19. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* 1995;51(6):768-74.
20. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
21. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín.* 1998;25(5):245-50.
22. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-70.

23. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C, Jr., Pereira WA. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica*. 1995;29(5):355-63.
24. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
25. Gorenstein C, Andrade L. Aspectos Gerais das Escalas de Avaliação de Ansiedade. In: Gorenstein C, Andrade L, Zuardi A, editors. *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria & Psicofarmacologia*. São Paulo: Leitura Médica; 2008. p. 139-48.
26. The-WHOQOL-Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8.
27. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*. 2000;34(2):178-83.
28. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
29. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*. 2000;22(3):106-15.
30. Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Loss of libido in Parkinson's disease. *J Sex Med*. 2009;6(4):1024-31.
31. Bonkovsky HL, Snow KK, Malet PF, Back-Madruga C, Fontana RJ, Sterling RK, et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *J Hepatol*. 2007;46(3):420-31.
32. Abdo CH, Oliveira WM, Moreira ED, Fittipaldi JA. Prevalence of sexual dysfunctions and correlated conditions in a sample of Brazilian women--results of the Brazilian study on sexual behavior (BSSB). *Int J Impot Res*. 2004;16(2):160-6.
33. Abdo CH, Oliveira WM, Scanavino MeT, Martins FG. [Erectile dysfunction: results of the Brazilian Sexual Life Study]. *Rev Assoc Med Bras*. 2006;52(6):424-9.

34. Zhang H, Yip AW, Fan S, Yip PS. Sexual dysfunction among Chinese married men aged 30-60 years: a population-based study in Hong Kong. *Urology*. 2013;81(2):334-9.
35. Abdo CH. Estudo da Vida Sexual do Brasileiro. Moraes N, editor. São Paulo: ProSex, Eli Lilly do Brasil; 2004. 202 p.
36. Rosen RC, Wing R, Schneider S, Gendrano N. Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am*. 2005;32(4):403-17, v.
37. Sánchez-Cruz JJ, Cabrera-León A, Martín-Morales A, Fernández A, Burgos R, Rejas J. Male erectile dysfunction and health-related quality of life. *Eur Urol*. 2003;44(2):245-53.
38. Nicolosi A, Moreira ED, Shirai M, Bin Mohd Tambi MI, Glasser DB. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction. *Urology*. 2003;61(1):201-6.
39. Laumann EO, Waite LJ. Sexual dysfunction among older adults: prevalence and risk factors from a nationally representative U.S. probability sample of men and women 57-85 years of age. *J Sex Med*. 2008;5(10):2300-11.
40. Oliveira C, Nobre PJ. The role of trait-affect, depression, and anxiety in women with sexual dysfunction: a pilot study. *J Sex Marital Ther*. 2013;39(5):436-52.
41. Baranyi A, Meinitzer A, Stepan A, Putz-Bankuti C, Breitenecker RJ, Stauber R, et al. A biopsychosocial model of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. *Psychother Psychosom*. 2013;82(5):332-40.
42. Reid RC, Cooper EB, Prause N, Li DS, Fong TW. Facets of perfectionism in a sample of hypersexual patients. *J Nerv Ment Dis*. 2012;200(11):990-5.
43. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*. 2012;57(6):1379-90.
44. Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, et al. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*. 2008;57(4):531-6.

45. Hou XJ, Xu JH, Wang J, Yu YY. Can Antidepressants Prevent Pegylated Interferon- α /Ribavirin-Associated Depression in Patients with Chronic Hepatitis C: Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials? *PLoS One*. 2013;8(10):e76799.
46. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):772-85.
47. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD006528.
48. Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. *Psychiatr Danub*. 2009;21(1):103-7.
49. Castera L, Constant A, Bernard PH, de Ledinghen V, Couzigou P. Lifestyle changes and beliefs regarding disease severity in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2006;13(7):482-8.
50. Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Public Health*. 1989;79(3):340-9.

6.7 Fator neurotrófico derivado do cérebro

BIOL PSYCHIATRY 2012;72:e13–e14.

Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Chronic Hepatitis C: Beyond Neurotrophic Support

To the Editor:

Chronic hepatitis C (CHC) is frequently associated with neuropsychiatric syndromes, such as fatigue and depression (1). The frequency of depressive syndromes also tends to increase during CHC standard therapy with interferon (IFN)- α , occurring in up to 40% of patients under treatment (2).

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plays several roles in the adult brain, in which it may influence synaptic plasticity and neuronal survival (3). Previous studies have suggested a potential role for this molecule in the pathogenesis of mood disorders and inflammatory diseases (4,5). Tumor necrosis factor (TNF)- α and its soluble receptors (sTNFR1 and sTNFR2) are implicated in inflammatory mechanisms related to CHC infection (6) and mood disorders (7,8).

A recent study published in *Biological Psychiatry* reported lower BDNF plasma levels in CHC patients when compared with chronic hepatitis B patients (9). The authors also showed a positive correlation between BDNF and the quality of life in CHC patients. Carta et al. (10) also compared CHC patients and chronic hepatitis B patients and found higher rates of depression in the former group. Interestingly, one prospective study found that lower BDNF levels at baseline were associated with the development of depressive symptoms in CHC patients during IFN treatment (11). None of these studies with CHC patients had a control group composed of subjects without chronic viral infection.

Herein we aimed to perform an investigation of BDNF and the plasma levels of TNF- α and its soluble receptors (sTNFR1, sTNFR2) in subjects with CHC in comparison with healthy controls. For this purpose, we recruited 33 patients with CHC never exposed to IFN (male/female[M/F]18/15; mean age \pm SD years, 48.0 \pm 11.5) and 33 age- and gender-matched healthy controls (M/F 11/22; mean age \pm SD years, 43.3 \pm 9.0). Control subjects had

no clinical and psychiatry comorbidities or family history of psychiatric disease. Subjects with infectious diseases in the last 4 weeks, using anti-inflammatory medications, corticosteroids, or antibiotics, with an autoimmune disease or dementia were excluded. Psychiatric assessment included a structured clinical interview using the Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus version (12). CHC patients were also assessed with the World Health Organization Quality of Life Questionnaire (13). Plasma levels of molecules were measured by an enzyme-linked immunosorbent assay.

In comparison with the control group, CHC patients presented higher plasma levels of BDNF (median [interquartile] values, pg/mL; controls: 1572.26 [572.87–2504.86]; patients: 2240.49 [1619.81– 4052.68]; $p = .001$; Figure); and sTNFR2 (controls: 2494.96 [1750.22– 5001.13]; patients: 5364.34 [2935.86–7113.24]; $p = .005$) but comparable levels of TNF- α (controls: 80.74 [11.36–247.33]; patients: 114.02 [40.23–484.34]; $p = .22$); and sTNFR1 (controls: 720.68 [536.41–1225.84]; patients: 1186.81 [348.32–2107.58]; $p = .24$).

In the CHC group ($n = 33$), there were no significant differences in the BDNF, TNF- α , sTNFR1, and sTNFR2 levels between depressed and nondepressed patients ($p = .374$; $p = .951$; $p = .522$; $p = .374$, respectively). Also in this group, neither BDNF nor inflammatory molecules levels were correlated with any quality-of-life measure. Considering both groups ($n = 66$), the BDNF levels correlated with the sTNFR2 levels, and the association remained statistically significant after controlling for group ($p = .024$).

Taken together, these results corroborate the view that BDNF may present an inflammatory pattern. To explain the lack of difference of BDNF and cytokine levels between CHC depressed versus nondepressed patients, we hypothesize a preponderance of the inflammatory cascade caused by chronic virus infection over depression associated immune dysregulation. In conclusion, our study showed higher levels of BDNF in CHC patients, probably as part of the immune response to viral infection. Therefore, we should consider BDNF not only as a major neurotrophic marker but also as one of several molecules implicated in immune response, inflammation, and complex phenotypes such as mood disorders.

Bruno Cópio Fábregas^{a,b}

Aline Silva de Miranda^{a,b}

Izabela Guimarães Barbosa^a

Alexandre Sampaio Moura^a

Ricardo Andrade Carmo^{a,c}

Antonio Lucio Teixeira^{a,b,*}

^aNeuropsychiatric Branch, Neurology Division, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ^bTropical Medicine Program, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; and the ^cInfectious Diseases Reference Center-CTR-DIP Orestes Diniz, Municipal Health Division/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

*Corresponding author E-mail: altexr@gmail.com

This work was funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig), Brazil. The authors have no biomedical financial interests or potential conflicts of interest to declare.

1. Fabregas BC, Vitorino FD, Rocha DM, Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL (2012): Screening inventories to detect depression in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry* 34:40–45.
2. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB (2000): Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: a review. *Am J Psychiatry* 157:867–876.
3. Nagahara AH, Tuszynski MH (2011): Potential therapeutic uses of BDNF in neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 10:209–219.
4. Diniz BS, Teixeira AL (2011): Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. *Neuromol Med* 13:217–222.
5. Muller GC, Pitrez PM, Teixeira AL, Pires PS, Jones MH, Stein RT, et al. (2010): Plasma brain-derived neurotrophic factor levels are associated with clinical severity in school age children with asthma. *Clin Exp Allergy* 40:1755–1759.
6. Moura AS, Carmo RA, Teixeira AL, Teixeira MM, Rocha MO (2011): Soluble inflammatory markers as predictors of virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon alpha plus ribavirin. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 106:38–43.

7. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. (2010): A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 67:446 – 457.
8. Barbosa IG, Rocha NP, Miranda AS, Magalhaes PV, Huguet RB, Souza LP, et al. (2012): Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 46:389 –393.
9. Modabbernia A, Ashrafi M, Keyvani H, Taslimi S, Poorkaveh A, Merat S, et al. (2011): Brain-derived neurotrophic factor predicts physical health in untreated patients with hepatitis C. *Biol Psychiatry* 70:e31– e32.
10. Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A, Pisano E, Nonnoi V, Intilla G, et al. (2007): Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 3:22.
11. Kenis G, Prickaerts J, van Os J, Koek GH, Robaey G, Steinbusch HW, et al. (2010): Depressive symptoms following interferon-alpha therapy: mediated by immune-induced reductions in brain-derived neurotrophic factor? *Int J Neuropsychopharmacol* 29:1–7.
12. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 20):22–33; quiz 4-57.
13. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. (2000): [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica* 34:178 –183.

6.8 Adiponectina como um biomarcador de resiliência para depressão

A follow up study of 50 chronic hepatitis C patients: adiponectin as a resilience biomarker for major depression

(Article under review)

Bruno C. Fábregas^{a,b}, Érica L.M. Vieira^{a,b}, Alexandre S. Moura^c, Ricardo A. Carmo^c, Renata E. Ávila^c, Mery N.S. Abreu^b, Allan R. Prossin^d, Antônio L. Teixeira^{a,b}

^aTropical Medicine Program, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, n.190, Belo Horizonte - MG - Brazil - 30130-100. Phone/fax: 55-31-3409-9640.

^bNeuroscience Branch, Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, n.190, Belo Horizonte - MG - Brazil - 30130-100. Phone/fax: 55-31-3409-8073.

^cInfectious Disease Reference Center - CTR/DIP Orestes Diniz, Municipal Health Division/Universidade Federal de Minas Gerais, Al. Álvaro Celso, n.241, Belo Horizonte - MG - Brazil - 30150-260. Phone/fax: 55-31-3277-4341.

^dDepartment of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, TX.

Bruno C. Fábregas (brunocfabregas@gmail.com) - **corresponding author**

Erica L.M. Vieira (ericalmvieira@gmail.com)

Alexandre S. Moura (alexandresmoura@gmail.com)

Ricardo A. Carmo (ricardocarmo.bhz@gmail.com)

Renata E. Ávila (renata_avila@oi.com.br)

Mery N.S. Abreu (merynatali@yahoo.com.br)

Allan R. Prossin (alan.prossin@uth.tmc.edu)

Antonio L. Teixeira (altexr@gmail.com)

Highlights

What is known? (Background)

- IFN-related depression in CHC patients is associated with a pro-inflammatory state.
- BDNF levels seems to influence resilience to IFN-associated major depression

What is new?

- sTNFR1 levels may be used to predict sustained virological response in CHC patients.
- Adiponectin may be a resilience biomarker for major depression in CHC patients

Abstract

Background: Major depression (MD) is a condition associated with both Hepatitis C virus (HCV) infection and pegylated interferon-alpha (IFN) treatment. IFN induces a depressive syndrome that is associated with an inflammatory profile. We aimed to investigate whether there is any specific alteration in plasma biomarkers associated with MD. **Methods:** HCV monoinfected patients, with and without IFN treatment, were followed up for 18 months and went through structured psychiatric evaluation. We measured by ELISA the plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF), tumor necrosis factor (TNF) and its soluble type 1 and type 2 receptors (sTNFR1 and sTNFR2, respectively), and adipokines (adiponectin, leptin and resistin). **Results:** Among 50 patients included in the study, 14 were treated with IFN during follow-up. Being older, not married, presenting higher body mass index, higher liver inflammatory activity, lower baseline adiponectin levels, and use of IFN were associated with MD development. Higher levels of sTNFR1 during IFN treatment were associated with sustained virological response. **Limitations:** The lack of a control group without HCV infection did not allow any assumption of biomarker change exclusively due to the infection itself **Conclusion:** Adiponectin may be a resilience biomarker for MD in HCV infected patients.

Keywords

Chronic hepatitis C; Interferon- α ; Depression; Adiponectin; Biomarkers.

1. Introduction

Chronic infection with hepatitis C virus (CHC) is a worldwide health problem that affects approximately 170 million people (Lavanchy, 2011; Mohd Hanafiah et al., 2013). Pegylated interferon- α (IFN), combined with ribavirin, has been the standard treatment of CHC for many years. Future treatment regimens for CHC will continue to use IFN, potentially in combination with novel antiviral agents as they become available (Feld, 2014).

Major depression (MD) is a common condition associated with both CHC and IFN treatment. The prevalence of MD is higher in CHC patients than in other viral diseases (i.e. hepatitis B virus infection) (Carta et al., 2007; Marcellin et al., 2008). Approximately 30% of patients medicated with IFN will develop symptoms consistent with MD within three months of treatment (Fábregas et al., 2013; Schaefer et al., 2012). Evidence suggests the Hepatitis C virus may cross the blood-brain barrier, activating immune processes within the central nervous system. When CHC ensues, sustained central immune activation occurs along with a buildup of certain products of inflammation, potentially tipping the delicate homeostatic balance towards neuronal dysfunction and/or degeneration (Fletcher et al., 2012; Wilkinson et al., 2010). When occurring within brain regions component to corticolimbic circuitry, disrupted regulation of emotionally salient and stressful events occurs, precipitating a depressive syndrome.

IFN-associated depression can be regarded as a prototype condition for the study of the inflammatory model of MD (Raison et al., 2006). One recent exploratory transversal study, that investigated 47 plasma immune factors in CHC patients without antiviral treatment and controls, found five molecules, i.e. BDNF, TNF- α , sTNFR2, IL-23, RANTES, associated with neuropsychiatric symptoms (depression, anxiety, fatigue and/or pain) (Huckans et al., 2014). In patients with CHC, BDNF has been shown to influence resilience to depression during IFN-based therapies (Lotrich et al., 2013). However, variation in either BDNF or other inflammatory mediators investigated to date does not fully explain the substantial heterogeneity associated with the risk of developing IFN-induced depression.

Additional inflammatory factors may contribute to individual susceptibility to IFN-induced depression. Adipokines are molecules produced by many cells

throughout the body, including leukocytes and adipose tissue cells, and appear to exert modulatory control over various metabolic and inflammatory processes (Ouchi et al., 2011). While evidence identifies elevation of specific adipokines in MD (Jeong et al., 2012; Wilhelm et al., 2013), with regards to CHC, studies of adipokines have been confined to the contexts of metabolic syndrome, hepatic steatosis, and fibrosis (Silva et al., 2014)

In seeking enhanced understanding of biological factors associated with individual susceptibility to IFN-induced depression, we sought to expand previous investigations of such biological factors (i.e. BDNF, TNF- α , sTNFR1, sTNFR2) to include plasma adipokines (adiponectin, leptin and resistin) in a longitudinal, observational study of CHC patients over the course of 18 months. We sought to test the following hypotheses: 1) the aforementioned biological factors are different in CHC patients who present with clinical depression in comparison with those without depression, 2) plasma changes of specific biological factors following treatment with IFN can predict subsequent development of depressive symptoms in CHC patients, and 3) that increased concentrations of these biological factors will be associated with presentation of clusters of psychopathological symptoms including anxiety, fatigue and impulsivity. To the best of our knowledge, this is the first longitudinal study with CHC patients to include assessment of adipokines in investigating the contribution of specific plasma biomarkers to the development of depression in CHC patients following treatment with IFN.

2. Methods

2.1 Participants

Between May 2010 and April 2013, a longitudinal study with a convenience sample of HCV-monoinfected patients was performed at a public university-based outpatient service for infectious diseases (CTR-DIP Orestes Diniz-SMSA-BH/UFMG) in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. The novel data presented herein is one portion of the larger project that involved thorough psychiatric and psychopathological evaluation of CHC patients (Fábregas et al., 2014; Fábregas et al., 2013; Fábregas et al., 2012). All individuals included in the study were anti-HCV antibody positive as determined by third generation enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for more than 6 months with serum HCV RNA detectable by polymerase chain reaction (AMPLICOR, Roche Molecular Systems). All patients were negative for autoantibodies (anti-nuclear, anti-mitochondrial, anti-smooth muscle antibodies) and for *Schistosoma mansoni* ova as determined from three separate stool samples. Patients were excluded from the study if they had any of the following: co-infection with hepatitis B virus or HIV, chronic use of steroids or immunosuppressant drug, renal failure, or low scores on the Mini Mental Status Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) suggestive of cognitive deficit. Patients had never been treated with IFN.

2.2 Study design

All study participants (including those receiving and those not receiving IFN treatment during the study; referred herein as IFN and No-IFN group, respectively) were followed over the course of approximately 18 months. Subjects from IFN group were assessed at three distinct time points: at study entry prior to initiation of IFN treatment (T0), during IFN treatment (during week 12 of IFN treatment) (T1), and after IFN treatment (approximately 12 weeks following completion of IFN treatment) (T2). Subjects from no-IFN group were assessed at three time points as well: study entry (T0), during study week 12 (T1), and at approximately week 36 (T2), corresponding to similar time intervals of IFN group.

2.3 Assessments

All patients were assessed on the same day of routine clinical evaluation. Sociodemographic, clinical and laboratory data, including Metavir analysis of hepatic histology, and virological response to treatment were obtained from patient interview, supplemented with review of medical records. The presence/absence of comorbid illness(es) was determined from historical report and review of medical records.

Thorough psychiatric evaluation was completed by a board certified, experienced psychiatrist, using a structured clinical interview, the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-PLUS version) (Amorim, 2000; Sheehan et al., 1998). Psychiatric diagnoses derived from this instrument adhere to diagnostic criteria as outlined in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV). Additional clinical information derived from this instrument include: assessment of suicide risk and the presence of co-morbid anxiety disorders (i.e. generalized anxiety disorder, specific phobia, social anxiety disorder, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, etc.).

Symptoms of depression were quantified using three instruments: Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961), Hospital Anxiety and Depression Rating Scale (HAD) (Zigmond and Snaith, 1983) and Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Hamilton, 1960). BDI is a self-rating scale with 21 items, including somatic and non-somatic symptoms. It is the most frequently used self-rating depression scale, both in clinical practice and in research settings, and is regarded as the most efficient inventory to screen for depression in HCV patients (Fábregas et al., 2012). Symptoms of anxiety were quantified using the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Hamilton, 1959) and the Hospital Anxiety and Depression Rating Scale (HAD) (Zigmond and Snaith, 1983).

Symptoms of fatigue were quantified using the Brief Fatigue Inventory (BFI) (Mendoza et al., 1999), a self-administered scale for assessing severity of fatigue. BFI scores were calculated and categorized according to authors' recommendation as being either mild (0–3 points), moderate (4–6 points), or severe (7–10 points) fatigue. This instrument has proven useful in assessing fatigue in HCV patients, with concurrent validity when compared to other instruments such as the Fatigue Impact Scale (Kramer et al., 2009).

Symptoms of impulsivity were quantified using the Barratt Impulsiveness Scale (BIS) (Patton et al., 1995). This instrument has previously been translated and validated for use in the Brazilian population (von Diemen et al., 2007). The BIS is the most frequently used self-report instrument for evaluating symptoms of impulsivity in both research and clinical settings.

Health-related quality of life (HRQL) was assessed by the WHOQOL-BREF, a generic HRQL instrument designed by the World Health Organization to be implemented in both healthy and patient populations across different countries and cultures (Liang et al., 2009; Skevington and McCrate, 2012). This instrument consists of 26 self-report questions covering the preceding two week time period. WHOQOL-BREF interpretation considers four HRQL domains: physical, psychological, social relationships and environment, as well as perception of overall health and quality of life. This instrument has excellent psychometric and clinimetric properties including test–retest reliability, internal consistency, discriminant validity, and construct validity (Fleck et al., 1999). This instrument was translated into Portuguese and validated for use in the Brazilian population (Fleck et al., 2000).

This study was approved by the Research Ethical Committee of the Federal University of Minas Gerais (number 560/08). Written informed consent was obtained from all study subjects.

2.4 ELISA analysis

Using standard venipuncture techniques, nine milliliters of blood from each subject was collected into BD vacutainer tubes containing sodium heparin (BD, Franklin Lakes, NJ, USA) on the day of clinical interview. Samples were centrifuged at 3G for 10 min at 4 °C. Plasma was extracted and stored at –70 °C until completion of assays.

Plasma concentrations of sTNFR1, sTNFR2, TNF- α , BDNF, leptin, adiponectin, and resistin were assessed using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kits according to manufacturer provided instructions (DuoSet, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). ELISA assays were completed with staff blind to clinical phenotype and/or identifiers of the associated study subject. Lower detection limits for all analyzed proteins were 5 pg/mL. Concentrations are expressed as pg/mL.

2.5 Statistical analysis

Pearson's chi-squared test was performed for categorical cross-sectional univariate analysis. McNemar test was performed for categorical longitudinal univariate analysis. Student's *t* test (*t*) and Mann-Whitney *U* (MW_U) tests were used for cross-sectional univariate analysis of continuous variables with normal and non-normal distributions, respectively. Paired T test and Wilcoxon were used for longitudinal univariate analysis of continuous variables with normal and non-normal distributions, respectively. Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov tests were used to determine whether the variables met criteria of normal distribution. Bonferroni's correction was performed for tests involving multiple comparisons. Testing for correlations between concentrations of specific biological variables and both psychometric and anthropometric scores (e.g. age, body mass index, liver enzyme measures) were completed using the Spearman's rank correlation test.

Multivariate analysis was performed according to binary stepwise forward regression, considering MD (according to MINI-PLUS diagnosis) as the outcome measure of interest. The following variables entered in the model, given the presence of univariate *p* values under 0.20: age, marital status, body mass index, liver inflammatory activity and fibrosis (METAVIR), number of clinical comorbidities, IFN current use, sTNFR2, adiponectin, resistin. Goodness of fit test (Hosmer & Lemeshow) was performed to validate model adjustment. Tests were two sided and the significance threshold was fixed at $\alpha= 0.05$. SPSS, version 20 (IBM, Chicago, IL) was used to conduct all the analysis.

3. Results

In total, fifty-eight patients met initial screening criteria for inclusion in the study. Of these subjects, two patients refused to participate, and two patients were excluded based on the evidence of cognitive impairment as determined by the MMSE. One patient failed to show evidence consistent with adequate response to IFN treatment, and interrupted treatment at approximately 12 weeks. Additionally, two patients from the No-IFN group were lost on follow-up. Antiviral treatment was interrupted in one patient due to complications (i.e. severe leucopenia and thrombocytopenia). Fifty patients were enrolled in the current analyses described herein. No significant differences regarding sociodemographic or clinical phenotype were identified between those patients enrolled in the study and the eight patients who did not enter the study.

Baseline patient characteristics were similar when comparing the IFN group (n=14) with the No-IFN group (n=36) with the exception of those clinical variables associated with antiviral treatment, including liver biopsy METAVIR and serum alanine aminotransferase level (see **Tables 1 and 2**).

Table 1. Baseline sociodemographic and clinical features, laboratory data and biomarkers of 50 outpatients with chronic hepatitis C according to status of IFN treatment*.

<i>Characteristics</i>	<i>No-IFN (n=36)</i>	<i>IFN (n=14)</i>	<i>p</i>
<i>Sociodemographic</i>			
<i>Age (years)^a</i>	50.5 [49.5] ± 12.4	46.6 [47.0] ± 12.3	0.324
<i>Gender (male)</i>	16 (44.4)	8 (57.1)	0.420
<i>Years of education^a</i>	8.8 [8.0] ± 4.5	8.8 [9.0] ± 4.3	0.995
<i>Marital status (married)</i>	19 (52.8)	8 (57.1)	0.781
<i>Currently employed</i>	18 (50.0)	8 (57.1)	0.650
<i>Clinical and laboratory data</i>			
<i>BMI^a</i>	27.4 [25.9] ± 6.4	26.7 [26.4] ± 4.6	0.762
<i>Years since CHC diagnosis^a</i>	6.8 [6.0] ± 5.0	3.2 [1.5] ± 4.5	0.013
<i>Viral genotype 1</i>	31 (86.1)	11 (78.6)	0.392
<i>METAVIR A ≥ 2</i>	4 (11.1)	11 (78.6)	<0.001
<i>METAVIR F ≥ 2</i>	6 (16.7)	10 (71.4)	<0.001
<i>ALT (IU/L)^a</i>	59.1 [53.0] ± 33.1	113.5 [83.5] ± 91.4	0.032
<i>Hypertension</i>	11 (30.6)	4 (28.6)	1.000
<i>Diabetes</i>	4 (11.1)	1 (7.1)	1.000
<i>Number of clinical comorbidities</i>	1.0 [0] ± 1.4	0.8 [1.0] ± 0.9	0.972
<i>Tobacco current use</i>	8 (22.2)	1 (7.1)	0.414

Biomarkers

<i>BDNF</i> ^a (pg/mL)	10439.1 [10889.3] ± 4020.1	9326.1 [9206.5] ± 3236.2	0.295
<i>TNF-α</i> ^a (pg/mL)	215.4 [99.6] ± 333.3	205.7 [102.6] ± 234.4	0.489
<i>sTNFR1</i> ^a (pg/mL)	1335.4 [1087.3] ± 700.7	1517.2 [1329.8] ± 785.7	0.552
<i>sTNFR2</i> ^a (pg/mL)	7990.9 [7130.9] ± 2348.4	8927.6 [8653.3] ± 2421.8	0.206
<i>Adiponectin</i> ^a (pg/mL)	24390.4 [24035.5] ± 3091.2	23336.0 [23417.7] ± 2318.9	0.261
<i>Leptin</i> ^a (pg/mL)	2100.0 [2253.1] ± 518.4	1961.7 [2281.1] ± 826.5	0.923
<i>Resistin</i> ^a (pg/mL)	2080.5 [2132.2] ± 415.7	2276.4 [2272.0] ± 341.5	0.173

n (%); ^a Mean [median] ± standard deviation; IFN, pegylated interferon-α; BMI, body mass index; CHC, chronic hepatitis C; ALT, alanine aminotransferase; BDNF, brain derived neurotrophic factor; TNF, tumor necrosis factor; sTNFR1, soluble tumor necrosis factor receptor 1; sTNFR2, soluble tumor necrosis factor receptor 2.

* IFN group was composed by patients who started IFN, and No-IFN group was composed by patients who did not start IFN on 18-month follow-up.

Table 2. Baseline psychopathological, psychiatric and health related quality of life characteristics of 50 outpatients with chronic hepatitis C according to IFN treatment*.

<i>Characteristics</i>	<i>No-IFN (n=36)</i>	<i>IFN (n=14)</i>	<i>p</i>
<i>Psychopathological variables</i>			
<i>Depressive symptoms (BDI)^a</i>	13.9 [10.5] ± 12.3	8.9 [9.0] ± 6.1	0.309
<i>Depressive symptoms (HAD-D)^a</i>	6.5 [5.5] ± 5.0	4.6 [5.0] ± 2.4	0.378
<i>Depressive symptoms (HAM-D)^a</i>	7.3 [4.5] ± 6.3	4.4 [4.0] ± 3.8	0.215
<i>Anxiety symptoms (HAD-A)^a</i>	7.5 [6.5] ± 4.9	5.4 [5.0] ± 2.7	0.264
<i>Anxiety symptoms (HAM-A)^a</i>	9.5 [6.0] ± 7.7	6.1 [4.5] ± 4.1	0.159
<i>Fatigue (BFI score)^a</i>	4.0 [4.0] ± 2.9	2.5 [2.0] ± 2.2	0.102
<i>Fatigue (moderate or severe)</i>	22 (61.1)	5 (35.7)	0.106
<i>Impulsiveness (BIS score)^a</i>	64.3 [62.5] ± 9.3	62.4 [62.0] ± 7.6	0.721
<i>Suicide risk (BDI - any)</i>	7 (19.4)	0	0.169
<i>Suicide risk (MINI - any)</i>	8 (22.2)	1 (7.1)	0.414
<i>MMSE</i>	26.8 [27.0] ± 2.2	27.4 [27.5] ± 2.4	0.353
<i>Psychiatric variables</i>			
<i>Major depression</i>	10 (27.8)	2 (14.3)	0.468
<i>Anxiety disorder</i>	9 (25.0)	1 (7.1)	0.246
<i>Current use of antidepressant</i>	10 (27.8)	2 (14.3)	0.486
<i>History of major depression</i>	3 (8.3)	1 (7.1)	1.000
<i>Health Related Quality of Life</i>			

<i>Overall^a</i>	59.4 [62.5] ± 23.4	65.2 [62.5] ± 17.1	0.475
----------------------------	--------------------	--------------------	-------

n (%); ^a Mean [median] ± standard deviation; IFN, pegylated interferon- α ; BDI, Beck Depression Inventory; Hospital Anxiety and Depression Scale, depression subscale; HAM-D, Hamilton Depression Scale; HAD-A, Hospital Anxiety and Depression Scale, anxiety subscale; HAM-A, Hamilton Anxiety Scale; BFI, Brief Fatigue Inventory; BIS, Barratt Impulsiveness Scale; MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus; MMES, Mini Mental Status Examination.
 * IFN group was composed by patients who started IFN, and No-IFN group was composed by patients who did not start IFN on 18-month follow-up.

At baseline, 12 patients (10 patients from the No-IFN group, and two patients from the IFN group) had MD and two patients had dysthymia (one of these with co-morbid MD) according to the MINI-PLUS. All depressed patients at baseline remained depressed on follow-up, except one patient from the No-IFN group who evolved with full remission of depressive symptoms. In the IFN group, six patients developed MD within three months of treatment. The occurrence of MD, but not anxiety disorder, increased significantly in patients during IFN treatment (**Table 3**).

At baseline (T0), 10 patients (nine patients from the No-IFN group, and one patient from the IFN group) met diagnostic criteria for at least one anxiety disorder as follows: generalized anxiety disorder (n=6); specific phobia (n=4); panic disorder (n=2); obsessive-compulsive disorder (n=2); social anxiety (n=1); post-traumatic anxiety disorder (n=1). Three months after the initiation of IFN treatment (i.e. at T1), three patients developed symptoms consistent with generalized anxiety disorder and one patient developed symptoms consistent with panic disorder. Within the No-IFN group, three months after baseline (i.e. at T1), one patient developed generalized anxiety disorder.

Depressive and anxiety symptoms, fatigue and impulsivity scores increased significantly during IFN exposure, and returned to baseline levels following completion of antiviral treatment (**Supplemental file: Table S1**). Fatigue was a common symptom in the studied population. Moderate to severe fatigue was identified in 54% of all patients at baseline (T0), and in 71% of patients in the IFN group at T1 (i.e. 12 weeks after initiation of IFN treatment).

Table 3. Frequency of major depression and anxiety disorders in 50 outpatients with chronic hepatitis C according to IFN treatment¹ in three psychiatric interviews².

<i>Characteristics</i>	<i>Group</i>	<i>T0</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>p</i>
					<i>McNemar</i>
Major depression	<i>All patients (n=50)</i>	12 (24.0)	18 (36.0)	14 (28.0)	<i>T0-T1=0.070</i> <i>T1-T2=0.289</i> <i>T0-T2=0.687</i>
	<i>No IFN (n=36)</i>	10 (27.8)	10 (27.8)	12 (33.3)	<i>T0-T1=1.000</i> <i>T1-T2=0.500</i> <i>T0-T2=0.500</i>
	<i>IFN (n=14)</i>	2 (14.3)	8 (57.1)	2 (14.3)	<i>T0-T1=0.031</i> <i>T1-T2=0.031</i> <i>T0-T2=1.000</i>
					<i>McNemar</i>
Anxiety disorders*	<i>All patients (n=50)</i>	11 (22.0)	14 (28.0)	10 (20.0)	<i>T0-T1=0.453</i> <i>T1-T2=0.289</i> <i>T0-T2=1.000</i>
	<i>No IFN (n=36)</i>	10 (27.8)	10 (27.8)	8 (22.2)	<i>T0-T1=1.000</i> <i>T1-T2=0.687</i> <i>T0-T2=0.625</i>
	<i>IFN (n=14)</i>	1 (7.1)	4 (28.6)	2 (14.3)	<i>T0-T1=0.375</i> <i>T1-T2=0.500</i> <i>T0-T2=1.000</i>

n (%); ^a Mean [median] \pm standard deviation; IFN, pegylated interferon- α . *generalized anxiety disorder, specific phobia, social anxiety, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder.

¹IFN group was composed by patients who started IFN, and No-IFN group was composed by patients who did not start IFN on 18-month follow-up.

²(T0)=before IFN treatment; (T1)=during IFN treatment (around 12th week of IFN use); (T2)=after IFN treatment (12th week after IFN treatment completion) (T2); No-IFN group was analyzed in time points similar to those of IFN group.

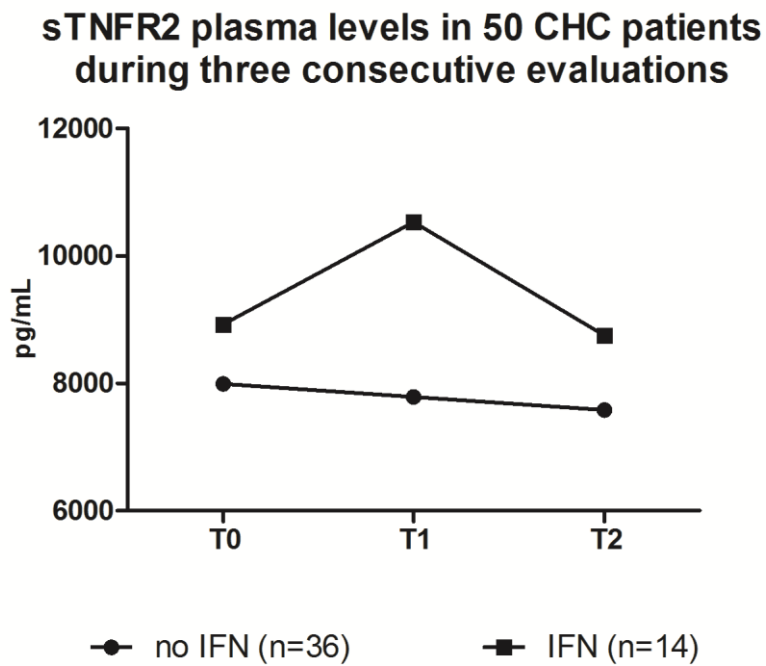
As outlined in Figure 1, concentration of sTNFR2 increased significantly ($p = 0.022$) throughout the course of treatment with IFN in the IFN group. As outlined in Figure 2, concentration of adiponectin also increased significantly with IFN treatment, rising progressively from baseline (T0) to the end of follow-up (T2) in the IFN group ($p=0.050$) (**Figure 2**). Other biomarkers did not vary significantly over the course of the study (i.e. as measured at time T0, T1, and T2).

Multivariate analysis showed that being older, not married, presenting higher body mass index, with a liver biopsy with higher inflammatory activity (according to Metavir score), with lower baseline levels (T0) of adiponectin, and IFN use were associated with MD at T1 (**Table 4**).

Concentration of TNF- α positively correlated ($r=0.406$; $p=0.003$) and adiponectin concentrations negatively correlated ($r= -0.537$; $p=0.048$) with fatigue scores. Scores of impulsivity positively correlated with plasma concentrations of both sTNFR1 ($r=0.305$; $p=0.032$) and sTNFR2 ($r=0.367$; $p=0.009$).

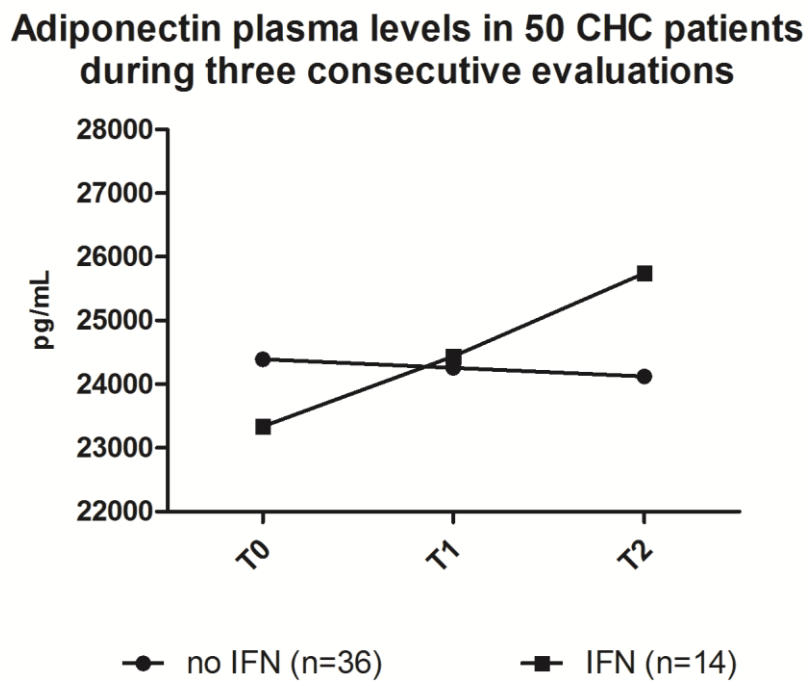
Finally, among 14 patients treated with IFN, nine achieved end of treatment virological response and six achieved sustained virological response. Higher levels of sTNFR1 at T1 were associated with both end of treatment virological response ($p=0.012$) and sustained virological response ($p=0.042$). Genotype 2 or 3 ($p=0.050$) and a negative liver biopsy (i.e. Metavir F < 2) ($p=0.035$) were also associated with sustained virological response.

Figure 1



Values are expressed as medians.

Figure 2



Values are expressed as medians.

Table 4. Multivariate analysis of variables associated with major depression during T1 in 50 outpatients with chronic hepatitis C.

	Without depression (n=32)	major depression (n=18)	With major depression (n=18)	<i>p</i>	OR (95% confidence interval)
Age	47.1 [44.5] ± 13.1		53.5 [50.0] ± 10.0	0.026	1.107 (1.013- 1.210)
Marital status (married)	21 (65.6)		6 (33.3)	0.008	0.078 (0.012- 0.512)
BMI (T0)	26.2 [25.6] ± 5.8		29.0 [28.2] ± 5.8	0.008	1.274 (1.064- 1.524)
Adiponectin (T0)	24597.0 ± 3062.3	[25095.3]	23202.9 ± 2454.9	[23078.9] 0.026	0.998 (0.997- 0.999)
IFN use	6 (18.8)		8 (44.4)	0.017	16.200 (1.659- 158.152)

n (%); ^a Mean [median] ± standard deviation; BMI, body mass index; T0, baseline (first interview); IFN, pegylated interferon- α .

4. Discussion

MD was frequent in this longitudinal study of CHC patients, and its occurrence was associated with older age, non-married marital status, higher body mass index, IFN use, and lower baseline levels of adiponectin.

Several studies have shown that older age is associated with increased risk for MD (Ogawa et al., 2012; Volkert et al., 2013). Aging seems to enhance neuro-inflammatory response to peripheral immune stimulation, what could explain, at least partially, the high incidence of behavioral changes, especially following illnesses. As stated by Hoyo-Becerra et al, IFN- α -related depression may be a putative model for the neurodegenerative changes observed in late-life major depression (Hoyo-Becerra et al., 2014). It is interesting to quote the term “inflammaging” coined by Franceschi et al to describe the decreased capacity to cope with a variety of stressors and the concomitant increase in proinflammatory status with the aging process (Franceschi et al., 2000).

In our study, married marital status was independently associated with lower MD in CHC patients. Social support associated with married status may be a protective factor against MD development. Indeed, individuals with MD are less likely to get married, more likely to divorce, and that married people generally present fewer psychological problems, and are healthier than unmarried ones (Breslau et al., 2011; Zhou et al., 2013).

In line with our findings, obesity has been associated with MD, and this relationship seemed to be bi-directional, i.e. depression predicts obesity and obesity is a risk factor for depression (Luppino et al., 2010). One of the biological pathways underlying this association involves inflammatory mechanisms (Makki et al., 2013). Adipose tissue is not only the main body site of energy storage but also an endocrine organ. Adipose tissue produces a number of bioactive substances, collectively known as adipokines, which may trigger chronic low-grade inflammation and interact with a range of physiological processes (Jung and Choi, 2014). Adiponectin is one of the adipokines involved in glucose levels regulation and in fatty acid breakdown, also displaying anti-inflammatory properties (Yildiz et al., 2004). Adiponectin seems to protect liver from steatosis, inflammation, fibrosis, and even cancer (Jung and Choi, 2014; Ouchi et al., 2011; Saxena et al., 2010; Sun and Karin, 2012). There is growing evidence that disturbances in adiponectin secretion are important in the pathogenesis, clinical presentation and outcome of psychiatric disorders (Wędrychowicz et al., 2014). For instance, patients with MD presented lower circulating levels of adiponectin in comparison with

controls (Carvalho et al., 2014; Cizza et al., 2010; Zeman et al., 2009). Zhang et al. found that adiponectin was able to stimulate cultured adult hippocampal neural stem/progenitor cells via acting on p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) and glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) (Zhang et al., 2011). Regarding the pivotal role of hippocampus in mood regulation (Masi and Brovedani, 2011; Snyder et al., 2011), adiponectin may be regarded as a mood regulator and/or as a resilience biomarker. Accordingly, higher adiponectin levels at baseline protected against MD development on the follow-up. Moreover, the progressive increase of adiponectin levels during IFN treatment could represent an attempt to counterbalance the increase of inflammatory status, restoring the equilibrium between inflammatory and anti-inflammatory biological cascades (Diniz et al., 2012; Diniz et al., 2010).

Brain derived neurotrophic factor (BDNF) was also known to be a resilience biomarker for IFN-associated MD in CHC patients (Lotrich et al., 2013). Our study failed to replicate this finding, but we reported for the first time that adiponectin may also be a resilience biomarker for MD in CHC patients. There are theoretical clinical implications for this finding that must be addressed in future studies. As weight loss is associated with adiponectin increase in the circulation (Bougoulia et al., 2006; Palmer et al., 2008), weight loss must be encouraged in overweight and obese patients with CHC. Interestingly, previous studies showed that overweight or obesity reduced the chance of sustained virological response in CHC (Bressler et al., 2003; Leandro et al., 2006; Saad et al., 2013).

Prophylactic antidepressant treatment may be considered in CHC patients at risk of developing IFN-associated MD. Risk factors include high pre-treatment levels of depressive symptoms, personal history of MD and altered levels of inflammatory biomarkers at baseline (Schaefer et al., 2012; Udina et al., 2012). One recent double-blind placebo-controlled trial found that supplementary ω -3 polyunsaturated fatty acids were effective in preventing IFN-associated MD in CHC patients (Su et al., 2014). The anti-inflammatory effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids depends, at least partly, on adiponectin levels increase (von Frankenberg et al., 2014; Yamamoto et al., 2014). This reinforces the finding that low adiponectin plasma level is a risk factor for MD in CHC patients. CHC patients with pretreatment low levels of adiponectin could benefit from supplementary ω -3 polyunsaturated fatty acids intake, reducing the risk for MD.

During treatment, a significant increase in sTNFR2 occurred, being possibly triggered by IFN and related to TNF- α action. This showed to be relevant once we also found

that higher sTNFR1 (another marker of TNF- α activity) level during treatment was associated with sustained virological response.

After IFN treatment completion, return of depressive symptoms and fatigue to baseline levels has already been described (Baranyi et al., 2013; Sarkar et al., 2012). Fatigue can be regarded as one of the behavioral phenotypes of the inflammatory response to HCV as fatigue scores correlated with TNF- α levels. Adiponectin seemed to be protective against fatigue as well, as showed by the negative correlation between fatigue scores and adiponectin in IFN group.

Limitations

Our study had several limitations. The lack of a control group without CHC did not allow any assumption of biomarker change exclusively due to HCV infection itself. Small sample could have hampered the power of our results, especially regarding IFN group. Furthermore, we did not investigate several other plasma biomarkers and intracellular pathways possibly implicated in the pathophysiology of IFN-associated MD, such as adrenocorticotrophic hormone; cortisol; indoleamine 2,3, dioxygenase (IDO); tryptophan and kynurenine metabolites; TLR-3 and GSK-3 β (Baranyi et al., 2013; Hiles et al., 2012; Liu et al., 2012; Wichers et al., 2005).

Conclusion

In conclusion, our results showed that adiponectin can be regarded as a resilience biomarker for MD in CHC patients. Larger longitudinal studies must confirm the potential of adiponectin in predicting MD occurrence in CHC patients and in the general population. Future studies could also investigate the role played by adiponectin in mediating the prophylactic anti-depressive effect of ω -3 polyunsaturated fatty acids in CHC patients, opening new avenues for therapeutic research in MD.

Acknowledgments

The authors would like to thank Aieska Kellen Dantas dos Santos and Marjore Novaes Faria for their contribution in data collection.

This study was partially funded by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig). The authors report no financial interests or potential conflicts of interest.

Supplemental file

Table S1. Longitudinal psychopathological characteristics of 50 outpatients with chronic hepatitis C according to IFN treatment¹: depressive and anxiety symptoms, fatigue and impulsiveness in three consecutive psychiatric interviews².

<i>Characteristics</i>		<i>Group</i>		<i>T0</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>p</i>	
<i>Depressive symptoms (BDI)</i>	<i>symptoms</i>	<i>All patients (n=50)</i>	<i>patients</i>	12.5 [10.0] ± 11.1	14.6 [10.5] ± 12.0	11.6 [9.0] ± 10.9	Paired T T0-T1=0.162 T1-T2=0.044 T0-T2=0.415	
				<i>No IFN (n=36)</i>	13.9 [10.5] ± 12.3	12.2 [7.0] ± 11.8	12.8 [11.0] ± 11.8	Paired T T0-T1=0.237 T1-T2=0.610 T0-T2=0.329
				<i>IFN (n=14)</i>	8.9 [9.0] ± 6.1	20.6 [18.5] ± 10.5	8.4 [6.5] ± 7.9	Wilcoxon T0-T1=0.001 T1-T2=0.002 T0-T2=0.572
<i>Depressive symptoms (HAD-D)</i>	<i>symptoms</i>	<i>All patients (n=50)</i>	<i>patients</i>	6.0 [5.0] ± 4.5	6.7 [6.0] ± 5.2	6.0 [5.0] ± 4.5	Wilcoxon T0-T1=0.210 T1-T2=0.171 T0-T2=0.991	
				<i>No IFN (n=36)</i>	6.5 [5.5] ± 5.0	5.9 [4.5] ± 5.1	6.3 [5.0] ± 5.0	Wilcoxon T0-T1=0.843 T1-T2=0.483 T0-T2=0.735
				<i>IFN (n=14)</i>	4.6 [5.0] ± 2.4	8.8 [9.5] ± 5.3	5.4 [5.0] ± 3.1	Wilcoxon T0-T1=0.033 T1-T2=0.004 T0-T2=0.648
<i>Depressive symptoms (HAM-D)</i>	<i>symptoms</i>	<i>All patients (n=50)</i>	<i>patients</i>	6.5 [4.0] ± 5.8	8.5 [7.0] ± 6.8	6.6 [4.0] ± 6.4	Wilcoxon T0-T1=0.070 T1-T2=0.031 T0-T2=0.944	
				<i>No IFN (n=36)</i>	7.3 [4.5] ± 6.3	6.4 [5.0] ± 5.2	6.9 [5.0] ± 6.3	Wilcoxon T0-T1=0.712 T1-T2=0.663

			2.2		2.7		± 2.7	<i>T1-T2=0.007</i>
								<i>T0-T2=0.413</i>
<hr/>								
								<i>Wilcoxon</i>
Impulsiveness	<i>All patients</i>	<i>(n=50)</i>	63.8 [62.0]	±	64.6 [64.0]	±	65.0 [66.0]	<i>T0-T1=0.557</i>
			8.9		9.3		± 10.7	<i>T1-T2=0.867</i>
								<i>T0-T2=0.571</i>
								<i>T0-T1=0.556</i>
	<i>no IFN</i>	<i>(n=36)</i>	64.3 [62.5]	±	63.8 [63.0]	±	65.1 [66.0]	<i>T1-T2=0.616</i>
			9.3		9.4		± 11.7	<i>T0-T2=0.914</i>
								<i>T0-T1=0.049</i>
	<i>IFN</i>	<i>(n=14)</i>	62.4 [62.0]	±	66.8 [66.0]	±	64.7 [65.5]	<i>T1-T2=0.211</i>
			7.6		8.7		± 8.1	<i>T0-T2=0.448</i>

n (%); ^a Mean [median] ± standard deviation; IFN, interferon- α ; BDI, Beck Depression Inventory; Hospital Anxiety and Depression Scale, depression subscale; HAM-D, Hamilton Depression Scale; HAD-A, Hospital Anxiety and Depression Scale, anxiety subscale; HAM-A, Hamilton Anxiety Scale; BFI, Brief Fatigue Inventory; BIS, Barrat Impulsiveness Scale; MINI, Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus; MMES, Mini Mental Status Examination.

¹IFN group was composed by patients who started IFN, and No-IFN group was composed by patients who did not start IFN on 18-month follow-up.

²(T0)=before IFN treatment; (T1)=during IFN treatment (around 12th week of IFN use); (T2)=after IFN treatment (12th week after IFN treatment completion) (T2); No-IFN group was analyzed in time points similar to those of IFN group.

References

- Amorim, P., 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 22, 106-115.
- Baranyi, A., Meinitzer, A., Stepan, A., Putz-Bankuti, C., Breitenecker, R.J., Stauber, R., Kapfhammer, H.P., Rothenhäusler, H.B., 2013. A biopsychosocial model of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. *Psychother Psychosom* 82, 332-340.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4, 561-571.
- Bougoulia, M., Triantos, A., Koliakos, G., 2006. Effect of weight loss with or without orlistat treatment on adipocytokines, inflammation, and oxidative markers in obese women. *Hormones (Athens)* 5, 259-269.
- Breslau, J., Miller, E., Jin, R., Sampson, N.A., Alonso, J., Andrade, L.H., Bromet, E.J., de Girolamo, G., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Fukao, A., Gäläon, M., Gureje, O., He, Y., Hinkov, H.R., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Matschinger, H., Medina-Mora, M.E., Ormel, J., Posada-Villa, J., Sagar, R., Scott, K.M., Kessler, R.C., 2011. A multinational study of mental disorders, marriage, and divorce. *Acta Psychiatr Scand* 124, 474-486.
- Bressler, B.L., Guindi, M., Tomlinson, G., Heathcote, J., 2003. High body mass index is an independent risk factor for nonresponse to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *Hepatology* 38, 639-644.
- Carta, M.G., Hardoy, M.C., Garofalo, A., Pisano, E., Nonnoi, V., Intilla, G., Serra, G., Balestrieri, C., Chessa, L., Cauli, C., Lai, M.E., Farci, P., 2007. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 3, 22.
- Carvalho, A.F., Rocha, D.Q., McIntyre, R.S., Mesquita, L.M., Köhler, C.A., Hyphantis, T.N., Sales, P.M., Machado-Vieira, R., Berk, M., 2014. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 59, 28-37.

Cizza, G., Nguyen, V.T., Eskandari, F., Duan, Z., Wright, E.C., Reynolds, J.C., Ahima, R.S., Blackman, M.R., Group, P.S., 2010. Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case-control study of community-dwelling premenopausal women with major depressive disorder: the Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression (POWER) study. *J Clin Psychiatry* 71, 1079-1087.

Diniz, B.S., Teixeira, A.L., Campos, A.C., Miranda, A.S., Rocha, N.P., Talib, L.L., Gattaz, W.F., Forlenza, O.V., 2012. Reduced serum levels of adiponectin in elderly patients with major depression. *J Psychiatr Res* 46, 1081-1085.

Diniz, B.S., Teixeira, A.L., Talib, L.L., Mendonça, V.A., Gattaz, W.F., Forlenza, O.V., 2010. Increased soluble TNF receptor 2 in antidepressant-free patients with late-life depression. *J Psychiatr Res* 44, 917-920.

Feld, J.J., 2014. The beginning of the end: what is the future of interferon therapy for chronic hepatitis C? *Antiviral Res* 105, 32-38.

Fleck, M.P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., Pinzon, V., 1999. [Application of the Portuguese version of the instrument for the assessment of quality of life of the World Health Organization (WHOQOL-100)]. *Rev Saude Publica* 33, 198-205.

Fleck, M.P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., Pinzon, V., 2000. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref. *Rev Saude Publica* 34, 178-183.

Fletcher, N.F., Wilson, G.K., Murray, J., Hu, K., Lewis, A., Reynolds, G.M., Stamataki, Z., Meredith, L.W., Rowe, I.A., Luo, G., Lopez-Ramirez, M.A., Baumert, T.F., Weksler, B., Couraud, P.O., Kim, K.S., Romero, I.A., Jopling, C., Morgello, S., Balfe, P., McKeating, J.A., 2012. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology* 142, 634-643.e636.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198.

Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., De Benedictis, G., 2000. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 908, 244-254.

Fábregas, B.C., Abreu, M.N., Dos Santos, A.K., Moura, A.S., Carmo, R.A., Teixeira, A.L., 2014. Impulsiveness in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry* 36, 261-265.

Fábregas, B.C., de Ávila, R.E., Faria, M.N., Moura, A.S., Carmo, R.A., Teixeira, A.L., 2013. Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. *Braz J Infect Dis* 17, 633-639.

Fábregas, B.C., Vitorino, F.D., Rocha, D.M., Moura, A.S., Carmo, R.A., Teixeira, A.L., 2012. Screening inventories to detect depression in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry* 34, 40-45.

Hamilton, M., 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 32, 50-55.

Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62.

Hiles, S.A., Baker, A.L., de Malmanche, T., Attia, J., 2012. A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity. *Brain Behav Immun* 26, 1180-1188.

Hoyo-Becerra, C., Schlaak, J.F., Hermann, D.M., 2014. Insights from interferon- α -related depression for the pathogenesis of depression associated with inflammation. *Brain Behav Immun*.

Huckans, M., Fuller, B.E., Olavarria, H., Sasaki, A.W., Chang, M., Flora, K.D., Kolessar, M., Kriz, D., Anderson, J.R., Vandenbark, A.A., Loftis, J.M., 2014. Multi-analyte profile analysis of plasma immune proteins: altered expression of peripheral immune factors is associated with neuropsychiatric symptom severity in adults with and without chronic hepatitis C virus infection. *Brain Behav* 4, 123-142.

Jeong, H.G., Min, B.J., Lim, S., Kim, T.H., Lee, J.J., Park, J.H., Lee, S.B., Han, J.W., Choi, S.H., Park, Y.J., Jang, H.C., Kim, K.W., 2012. Plasma adiponectin elevation in elderly individuals with subsyndromal depression. *Psychoneuroendocrinology* 37, 948-955.

Jung, U.J., Choi, M.S., 2014. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 15, 6184-6223.

Kramer, M.S., Lydon, J., Séguin, L., Goulet, L., Kahn, S.R., McNamara, H., Genest, J., Dassa, C., Chen, M.F., Sharma, S., Meaney, M.J., Thomson, S., Van Uum, S., Koren, G., Dahhou, M., Lamoureux, J., Platt, R.W., 2009. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones. *Am J Epidemiol* 169, 1319-1326.

Lavanchy, D., 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 17, 107-115.

Leandro, G., Mangia, A., Hui, J., Fabris, P., Rubbia-Brandt, L., Colloredo, G., Adinolfi, L.E., Asselah, T., Jonsson, J.R., Smedile, A., Terrault, N., Paziienza, V., Giordani, M.T., Giostra, E., Sonzogni, A., Ruggiero, G., Marcellin, P., Powell, E.E., George, J., Negro, F., Group, H.M.-A.o.I.P.D.S., 2006. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 130, 1636-1642.

Liang, W.M., Chang, C.H., Yeh, Y.C., Shy, H.Y., Chen, H.W., Lin, M.R., 2009. Psychometric evaluation of the WHOQOL-BREF in community-dwelling older people in Taiwan using Rasch analysis. *Qual Life Res* 18, 605-618.

Liu, Y., Ho, R.C., Mak, A., 2012. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 139, 230-239.

Liver, E.A.f.S.o., 2014. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 60, 392-420.

Lotrich, F.E., Albusaysi, S., Ferrell, R.E., 2013. Brain-derived neurotrophic factor serum levels and genotype: association with depression during interferon- α treatment. *Neuropsychopharmacology* 38, 985-995.

Luppino, F.S., de Wit, L.M., Bouvy, P.F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B.W., Zitman, F.G., 2010. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry* 67, 220-229.

Makki, K., Froguel, P., Wolowczuk, I., 2013. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm* 2013, 139239.

Marcellin, P., Lau, G.K., Zeuzem, S., Heathcote, E.J., Pockros, P.J., Reddy, K.R., Piratvisuth, T., Farci, P., Chow, W.C., Jia, J.D., Paik, W., Wintfeld, N., Pluck, N., 2008. Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver Int* 28, 477-485.

Masi, G., Brovedani, P., 2011. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs* 25, 913-931.

Mendoza, T.R., Wang, X.S., Cleeland, C.S., Morrissey, M., Johnson, B.A., Wendt, J.K., Huber, S.L., 1999. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 85, 1186-1196.

Mohd Hanafiah, K., Groeger, J., Flaxman, A.D., Wiersma, S.T., 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 57, 1333-1342.

Ogawa, E., Furusyo, N., Kajiwara, E., Takahashi, K., Nomura, H., Tanabe, Y., Satoh, T., Maruyama, T., Nakamuta, M., Kotoh, K., Azuma, K., Dohmen, K., Shimoda, S., Hayashi, J., Group, K.U.L.D.S.K., 2012. Evaluation of the adverse effect of premature discontinuation of pegylated interferon α -2b and ribavirin treatment for chronic hepatitis C virus infection: results from Kyushu University Liver Disease Study. *J Gastroenterol Hepatol* 27, 1233-1240.

Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., Walsh, K., 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11, 85-97.

Palmer, C., Hampartzoumian, T., Lloyd, A., Zekry, A., 2008. A novel role for adiponectin in regulating the immune responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 48, 374-384.

Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., 1995. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol* 51, 768-774.

Raison, C.L., Capuron, L., Miller, A.H., 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 27, 24-31.

Saad, Y., Ahmed, A., Saleh, D.A., Doss, W., 2013. Adipokines and insulin resistance, predictors of response to therapy in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus genotype 4. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 25, 920-925.

Sarkar, S., Jiang, Z., Evon, D.M., Wahed, A.S., Hoofnagle, J.H., 2012. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol* 57, 946-952.

Saxena, N.K., Fu, P.P., Nagalingam, A., Wang, J., Handy, J., Cohen, C., Tighiouart, M., Sharma, D., Anania, F.A., 2010. Adiponectin modulates C-jun N-terminal kinase and mammalian target of rapamycin and inhibits hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 139, 1762-1773, 1773.e1761-1765.

Schaefer, M., Capuron, L., Friebe, A., Diez-Quevedo, C., Robaey, G., Neri, S., Foster, G.R., Kautz, A., Forton, D., Pariente, C.M., 2012. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 57, 1379-1390.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33.

Silva, T.E., Colombo, G., Schiavon, L.L., 2014. Adiponectin: A multitasking player in the field of liver diseases. *Diabetes Metab* 40, 95-107.

Skevington, S.M., McCrate, F.M., 2012. Expecting a good quality of life in health: assessing people with diverse diseases and conditions using the WHOQOL-BREF. *Health Expect* 15, 49-62.

Snyder, J.S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., Cameron, H.A., 2011. Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature* 476, 458-461.

Su, K.P., Lai, H.C., Yang, H.T., Su, W.P., Peng, C.Y., Chang, J.P., Chang, H.C., Pariente, C.M., 2014. Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 76, 559-566.

Sun, B., Karin, M., 2012. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 56, 704-713.

Udina, M., Castellví, P., Moreno-España, J., Navinés, R., Valdés, M., Forns, X., Langohr, K., Solà, R., Vieta, E., Martín-Santos, R., 2012. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 73, 1128-1138.

Volkert, J., Schulz, H., Härter, M., Wlodarczyk, O., Andreas, S., 2013. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries - a meta-analysis. *Ageing Res Rev* 12, 339-353.

von Diemen, L., Szobot, C.M., Kessler, F., Pechansky, F., 2007. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiatr* 29, 153-156.

von Frankenberg, A.D., Silva, F.M., de Almeida, J.C., Piccoli, V., do Nascimento, F.V., Sost, M.M., Leitão, C.B., Remonti, L.L., Umpierre, D., Reis, A.F., Canani, L.H., de Azevedo, M.J., Gerchman, F., 2014. Effect of dietary lipids on circulating adiponectin: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 112, 1235-1250.

Wichers, M.C., Koek, G.H., Robaey, G., Verkerk, R., Scharpé, S., Maes, M., 2005. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 10, 538-544.

Wilhelm, C.J., Choi, D., Huckans, M., Manthe, L., Loftis, J.M., 2013. Adipocytokine signaling is altered in Flinders sensitive line rats, and adiponectin correlates in humans with some symptoms of depression. *Pharmacol Biochem Behav* 103, 643-651.

Wilkinson, J., Radkowski, M., Eschbacher, J.M., Laskus, T., 2010. Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection. *Gut* 59, 1394-1400.

Wędrychowicz, A., Zając, A., Pilecki, M., Kościelniak, B., Tomasik, P.J., 2014. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World J Psychiatry* 4, 103-111.

Yamamoto, T., Kajikawa, Y., Otani, S., Yamada, Y., Takemoto, S., Hirota, M., Ikeda, M., Iwagaki, H., Saito, S., Fujiwara, T., 2014. Protective effect of eicosapentaenoic Acid on insulin resistance in hyperlipidemic patients and on the postoperative course of cardiac surgery patients: the possible involvement of adiponectin. *Acta Med Okayama* 68, 349-361.

Yildiz, B.O., Suchard, M.A., Wong, M.L., McCann, S.M., Licinio, J., 2004. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 10434-10439.

Zeman, M., Jirak, R., Jachymova, M., Vecka, M., Tvrzicka, E., Zak, A., 2009. Leptin, adiponectin, leptin to adiponectin ratio and insulin resistance in depressive women. *Neuro Endocrinol Lett* 30, 387-395.

Zhang, D., Guo, M., Zhang, W., Lu, X.Y., 2011. Adiponectin stimulates proliferation of adult hippocampal neural stem/progenitor cells through activation of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK)/glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β)/ β -catenin signaling cascade. *J Biol Chem* 286, 44913-44920.

Zhou, X., Yan, Z., Hesketh, T., Therese, H., 2013. Depression and aggression in never-married men in China: a growing problem. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 48, 1087-1093.

Zigmond, A.S., Snaith, R.P., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67, 361-370.

6.9 Resultados adicionais

6.9.1 Avaliação do risco de suicídio

Dentre os 105 pacientes entrevistados, 13 (12,4%) apresentaram algum relato sugestivo de risco de suicídio conforme a entrevista estruturada M.I.N.I.-PLUS. De acordo com a classificação de risco de suicídio da referida entrevista, sete (6,6%), três (2,9%) e três (2,9%) apresentavam risco baixo, moderado, e alto, respectivamente.

Os relatos obtidos através da entrevista foram: sete (6,7%) “pensaram que seria melhor estar morto (a) ou desejaram estar morto (a)”; quatro (3,8%) “quiseram fazer mal a si mesmo (a)”; cinco (4,8%) “pensaram em suicídio”; três (2,9%) “pensaram em uma maneira de se suicidar”. Entretanto, não houve paciente que tenha relatado tentativa de suicídio no mês anterior à avaliação. Entre todos os 105 pacientes estudados, nove (6,2%) relataram tentativa prévia de suicídio, o que esteve associado a transtorno bipolar (0,036) e transtorno de pânico (0,007).

Dentre os 105 pacientes estudados, 12 (11,4%) apresentaram pontuação diferente de zero no item 9 do BDI, sugerindo ideação suicida. Apenas seis (46,2%) dos 13 pacientes que relataram algum risco de suicídio na entrevista do M.I.N.I.-PLUS apresentavam pontuação diferente de zero nesse item do BDI.

Não foi encontrada associação entre exposição ao IFN- α (Uso Prévio e Em Uso) e risco de suicídio, conforme classificação do M.I.N.I.-PLUS ($p=0,693$), ou conforme o item 9 do BDI ($p=0,952$).

Foi encontrada associação entre TDM atual e risco de suicídio de acordo com a classificação do M.I.N.I.-PLUS ($p=0,026$), e de acordo com o item específico do BDI ($p=0,033$). Além disso, os escores de risco de suicídio do M.I.N.I.-PLUS foram mais elevados para pacientes com TDM quando comparados a pacientes sem TDM ($p=0,026$). Foi encontrada associação entre risco de suicídio maior do que zero e transtorno de pânico ($p=0,017$), de acordo com a classificação de risco de suicídio do M.I.N.I.-PLUS.

6.9.2 Fadiga

A **tabela 9** mostra os resultados sobre fadiga em toda a população estudada e de acordo com a exposição ao IFN- α . Fadiga foi um sintoma comum na população estudada. Fadiga moderada ou grave foi encontrada em 58 pacientes (55,2%).

Tabela 9: Resultados do inventário breve de fadiga dos pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, de acordo com de acordo com a exposição ao interferon alfa. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013

<i>Instrumento</i>	<i>Naive (n=48)</i>	<i>Em Uso (n=27)</i>	<i>Uso Prévio (n=30)</i>	<i>Total (n=105)</i>	<i>P</i>
<i>BFI (escore total)</i>					
<i>Média \pm desvio padrão</i>	3,7 \pm 2,5	5,1 \pm 2,8	3,7 \pm 2,8	4 \pm 2,7	0,067
<i>Mediana (faixa)</i>	4 (0-9)	6 (0-10)	4 (0-9)	4 (0-10)	
<i>Fadiga moderada ou grave</i>					
<i>n (%)</i>	24 (50,0)	18 (66,7)	16 (53,3)	58 (55,2)	0,367

*BFI, inventário breve de fadiga; *item 3, “Por favor pontue a sua fadiga (esgotamento, cansaço) circulando o número que melhor descreve seu PIOR nível de fadiga nas ÚLTIMAS 24 HORAS”*

A **tabela 10** mostra as variáveis que ingressaram no modelo de regressão logística binária para fadiga moderada ou grave, de acordo com o BFI. Foram selecionadas todas as variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise univariada.

Tabela 10: Variáveis que ingressaram no modelo de regressão logística binária para fadiga moderada ou grave, segundo o inventário breve de fadiga, nos 105 pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

<i>Variáveis</i>	<i>Sem fadiga ou com fadiga leve (n=47)</i>	<i>Com fadiga moderada ou grave (n=58)</i>	<i>p</i>
<i>Clínicas</i>			
<i>METAVIR F_{≥2}</i>	18 (42,9)	32 (64,0)	0,043
<i>Hemoglobina (g/dL)*</i>	14,3 [14,5] ± 2,1	13,2 [13,7] ± 2,4	0,016
<i>Uso de IFN-α</i>	9 (19,1)	18 (31,0)	0,166
<i>Uso de antidepressivo</i>	5 (10,6)	14 (24,1)	0,074
<i>Uso de benzodiazepínico</i>	5 (10,6)	13 (22,4)	0,111
<i>Psicopatológicas</i>			
<i>Sintomas depressivos (HAD-D)*</i>	3,7 [3,0] ± 3,0	8,3 [8,0] ± 4,7	<0,001
<i>Sintomas de ansiedade (HAD-A)*</i>	3,7 [4,0] ± 2,6	9,8 [9,5] ± 4,1	<0,001
<i>Insônia (BDI - item16)</i>	26 (55,3)	45 (77,6)	0,015
<i>Libido baixa (BDI - item 21)</i>	19 (40,4)	41 (70,7)	0,002
<i>Impulsividade total (BIS)*</i>	60,7 [61,0] ± 8,0	67,2 [68,0] ± 10,3	0,001

n (%); * *Variáveis contínuas descritas como média [mediana] ± desvio padrão; METAVIR F_{≥2}, grau de fibrose maior ou igual à dois, à biópsia hepática; g/dL, gramas por decilitro; IFN-α, interferon alfa; HAD-D, escala hospitalar de ansiedade e depressão, subescala de depressão; HAD-A, escala hospitalar de ansiedade e depressão, subescala de ansiedade; BDI, inventário Beck de depressão; BIS, escala de impulsividade de Barratt. Testes: χ^2 de Pearson para variáveis categóricas; Kruskal-Wallis para variáveis contínuas. **Negrito:** $p \leq 0,05$.*

Os antidepressivos mais usados pelos pacientes foram os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (nove casos), seguidos pelos antidepressivos tricíclicos (oito casos) e pelos inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (dois casos). Dentre os 19 pacientes que estavam em uso de antidepressivo durante o T1, apenas seis estavam em remissão dos sintomas.

A regressão logística binária encontrou a variável “sintomas de ansiedade”, de acordo com a HAD-A, como sendo capaz de explicar 81% da variabilidade de fadiga, com *odds ratio* de 1,78 e $p < 0,001$. Resultado semelhante foi encontrado quando utilizamos “sintomas de ansiedade” de acordo com a HAM-A, que foi capaz de explicar 75,2% da variabilidade de fadiga, com *odds ratio* de 1,34 e $p < 0,001$. Vale ressaltar que foi realizado outro modelo com todas as variáveis acima, exceto sintomas depressivos, o que foi feito por se considerar que fadiga é conceitualmente um sintoma depressivo, o que poderia implicar em superposição do construto, tendo sido encontrado o mesmo resultado.

Um modelo adicional incluindo apenas as variáveis clínicas encontrou METAVIR $F \geq 2$ como sendo capaz de explicar 60,9% da variabilidade de fadiga, com *odds ratio* de 2,37 e $p = 0,044$.

6.9.3 Biomarcadores: análise transversal dos 105 pacientes estudados no T1

As características sociodemográficas e clínicas dos pacientes abordados neste tópico já foram descritas nas tabelas 1, 2 e 3.

A **tabela 11** mostra as correlações entre os biomarcadores no T1 de todos os 105 pacientes e de acordo com o uso de IFN.

A **tabela 12** mostra as principais associações e correlações entre os biomarcadores estudados e variáveis sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas e psiquiátricas dos 105 pacientes durante o T1.

Considerando a provável interferência do uso de IFN- α no sistema imune e nos biomarcadores, foi realizada uma análise adicional dos biomarcadores e variáveis sociodemográficas, clínicas, psicopatológicas e psiquiátricas, de acordo com a exposição ao tratamento antiviral, conforme mostrado nas **tabelas 13 e 14**.

Tabela 11: Correlação entre os níveis plasmáticos dos biomarcadores em 105 pacientes com hepatite C crônica de acordo com o uso de interferon alfa, estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, durante o T1. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

78 pacientes sem uso de IFN- α	BDNF	TNF- α	sTNFR1	sTNFR2	Adiponectina	Leptina	Resistina
BDNF				$r=0,305$ $p=0,007$			
TNF- α							$r=0,282$ $p=0,012$
sTNFR1				$r=0,630$ $p<0,001$	$r=0,668$ $p<0,001$		
sTNFR2	$r=0,305$ $p=0,007$		$r=0,630$ $p<0,001$		$r=0,435$ $p<0,001$		
Adiponectina			$r=0,668$ $p<0,001$	$r=0,435$ $p<0,001$			
Leptina							$r=0,261$ $p=0,021$
Resistina		$r=0,282$ $p=0,012$				$r=0,261$ $p=0,021$	
27 pacientes em uso de IFN- α	BDNF	TNF- α	sTNFR1	sTNFR2	Adiponectina	Leptina	Resistina
BDNF		$r=0,386$ $p=0,047$					$r=-0,524$ $p=0,005$
TNF- α	$r=0,386$ $p=0,047$						
sTNFR1				$r=0,633$ $p<0,001$	$r=0,521$ $p=0,005$	$r=0,628$ $p<0,001$	
sTNFR2			$r=0,633$ $p<0,001$				
Adiponectina			$r=0,521$ $p=0,005$				
Leptina			$r=0,628$ $p<0,001$				$r=0,489$ $p=0,010$
Resistina	$r=-0,524$ $p=0,005$					$r=0,489$ $p=0,010$	

IFN- α , interferon alfa; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; sTNFR1, receptor solúvel tipo 1 do fator de necrose tumoral alfa; sTNFR2, receptor solúvel tipo 2 do fator de necrose tumoral alfa. Teste: correlação de Spearman.

Tabela 12: Associação e correlação entre biomarcadores e diversas variáveis em 105 pacientes com hepatite C crônica estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, durante o T1. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

	<i>BDNF</i>	<i>TNF-α</i>	<i>sTNFR1</i>	<i>sTNFR2</i>	<i>Adiponectina</i>	<i>Leptina</i>	<i>Resistina</i>
<i>Idade > 51 anos</i>	↓ <i>p=0,040</i>						
<i>Gênero feminino</i>						↑ <i>p<0,001</i>	
<i>Índice de massa corporal*</i>						<i>r=0,403</i> <i>p<0,001</i>	
<i>Hipertensão</i>						↑ <i>p≤0,001</i>	
<i>Diabetes</i>	↓ <i>p=0,019</i>						
<i>Número de comorbidades*</i>			<i>r=0,297</i> <i>p=0,002</i>			<i>r=0,368</i> <i>p<0,001</i>	
<i>Uso de antidepressivo</i>	↑ <i>p=0,011</i>						
<i>Uso de IFN-α</i>				↑ <i>p<0,001</i>			↓ <i>p=0,040</i>
<i>Metavir A\geq2</i>				↑ <i>p=0,003</i>			
<i>Metavir F\geq2</i>	↓ <i>p<0,001</i>	↑ <i>p=0,033</i>					
<i>ALT (UI/L)*</i>		<i>r= -0,205</i> <i>p=0,036</i>					
<i>Tabagismo</i>						↓ <i>p=0,002</i>	
<i>TDM</i>			↑ <i>p=0,023</i>	↑ <i>p=0,011</i>			
<i>Transtorno de ansiedade</i>						↑ <i>p=0,038</i>	
<i>TDAH</i>		↓ <i>p=0,036</i>	↓ <i>p=0,034</i>			↓ <i>p=0,009</i>	
<i>TUS - álcool</i>						↓ <i>p=0,016</i>	
<i>TUS - droga ilícita</i>						↓ <i>p=0,047</i>	

*Variáveis contínuas; IFN- α , interferon alfa; METAVIR A \geq 2, atividade inflamatória maior ou igual à dois, à biópsia hepática; METAVIR F \geq 2, grau de fibrose maior ou igual à dois, à biópsia hepática; ALT, alanina aminotransferase; UI/L, unidades internacionais por litro; TDM, transtorno depressivo maior; TDAH, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TUS, transtorno de uso de substância; ↑, aumentado; ↓, diminuído. Testes: U de Mann-Whitney para variáveis categóricas; correlação de Spearman para variáveis contínuas.

Tabela 13: Associação e correlação entre biomarcadores e diversas variáveis em 78 pacientes com hepatite C crônica que não estavam usando interferon alfa, estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, durante o T1. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

	<i>BDNF</i>	<i>TNF-α</i>	<i>sTNFR1</i>	<i>sTNFR2</i>	<i>Adiponectina</i>	<i>Leptina</i>	<i>Resistina</i>
<i>Idade > 51 anos</i>		↑ <i>p=0,019</i>					
<i>Gênero feminino</i>						↑ <i>p<0,001</i>	
<i>Índice de massa corporal*</i>						<i>r=0,460</i> <i>p<0,001</i>	
<i>Hipertensão</i>						↑ <i>p=0,005</i>	
<i>Diabetes</i>	↓ <i>p=0,030</i>						
<i>Número de comorbidade*</i>		<i>r=0,282</i> <i>p=0,012</i>				<i>r=0,261</i> <i>p<0,021</i>	
<i>Genótipo 1</i>		↓ <i>p=0,009</i>					
<i>Metavir A\geq2</i>	↓ <i>p=0,035</i>	↑ <i>p=0,039</i>					
<i>Metavir F\geq2</i>	↓ <i>p<0,001</i>	↑ <i>p=0,024</i>					↑ <i>p=0,049</i>
<i>ALT (UI/L)*</i>		<i>r= -0,366</i> <i>p=0,001</i>		<i>r=0,304</i> <i>p=0,007</i>			
<i>Tabagismo</i>						↓ <i>p=0,015</i>	
<i>TDM</i>			↑ <i>p=0,008</i>	↑ <i>p=0,025</i>	↑ <i>p=0,027</i>		
<i>Transtorno de ansiedade</i>			↑ <i>p=0,011</i>		↑ <i>p=0,010</i>		
<i>TUS - álcool</i>		↓ <i>p=0,007</i>				↓ <i>p=0,045</i>	
<i>Hiporexia (BDI-item 18)</i>	↓ <i>p=0,042</i>						

*Variáveis contínuas; *IFN- α* , interferon alfa; *METAVIR A \geq 2*, atividade inflamatória maior ou igual à dois, à biópsia hepática; *METAVIR F \geq 2*, grau de fibrose maior ou igual à dois, à biópsia hepática; *ALT*, alanina aminotransferase; *UI/L*, unidades internacionais por litro; *TDM*, transtorno depressivo maior; *TUS*, transtorno de uso de substância; *BDI*, inventário Beck de depressão; ↑, aumentado; ↓, diminuído. Testes: *U* de Mann-Whitney para variáveis categóricas; correlação de Spearman para variáveis contínuas.

Tabela 14: Associação e correlação entre biomarcadores e diversas variáveis em 27 pacientes com hepatite C crônica que estavam usando interferon alfa, estudados no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz, durante o T1. Belo Horizonte, MG. Maio de 2009 a abril de 2013.

	<i>BDNF</i>	<i>TNF-α</i>	<i>sTNFR1</i>	<i>sTNFR2</i>	<i>Adiponectina</i>	<i>Leptina</i>	<i>Resistina</i>
<i>Gênero feminino</i>			↑ <i>p=0,007</i>			↑ <i>p=0,008</i>	
<i>Índice de massa corporal*</i>		<i>r=0,385</i> <i>p=0,048</i>					
<i>Hipertensão</i>						↑ <i>p=0,037</i>	
<i>Número de comorbidade*</i>						<i>r=0,504</i> <i>p<0,007</i>	
<i>Uso de antidepressivo</i>	↑ <i>p=0,040</i>						
<i>Genótipo 1</i>		↑ <i>p=0,009</i>					
<i>Metavir F\geq2</i>			↓ <i>p=0,001</i>		↓ <i>p=0,022</i>		
<i>TDM</i>					↓ <i>p=0,068^a</i>		
<i>TDAH</i>					↓ <i>p=0,023</i>		
<i>Fadiga (BFI-item 3)</i>					<i>r= -0,521</i> <i>p=0,005</i>		
<i>Impulsividade (BIS)</i>							<i>r= -0,493</i> <i>p=0,009</i>

*Variáveis contínuas; *IFN- α* , interferon alfa; *METAVIR F \geq 2*, grau de fibrose maior ou igual à dois, à biópsia hepática; *UI/L*, unidades internacionais por litro; ^adado incluído devido à importância deste biomarcador conforme estudo longitudinal; *TDM*, transtorno depressivo maior; *TDAH*, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; *BFI*, inventário breve de fadiga; *BIS*, escala de impulsividade de Barratt; ↑, aumentado; ↓, diminuído. Testes: *U* de Mann-Whitney para variáveis categóricas; correlação de Spearman para variáveis contínuas.

Considerando os 27 pacientes durante o uso de *IFN- α* , foram encontrados níveis plasmáticos de *sTNFR1* mais elevados nos pacientes com resposta virológica sustentada (2209,11 pg/mL \pm 1046,95) quando comparados aos sem resposta virológica sustentada (1469,22 pg/mL \pm 911,22) (*p=0,027*).

7 DISCUSSÃO

O presente trabalho estudou pacientes adultos com HCC atendidos no Ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz tendo como ênfase a avaliação de sintomas e de transtornos psiquiátricos, de qualidade de vida relacionada à saúde, assim como de biomarcadores.

A divisão dos pacientes nos grupos Naive, Em Uso e Uso Prévio teve como objetivo viabilizar a investigação de peculiaridades psicopatológicas e psiquiátricas possivelmente associadas ao uso do imunoterápico.

Pacientes do grupo Uso Prévio incluíram pacientes que usaram o imunoterápico no passado e tiveram resposta virológica sustentada, e pacientes que não apresentaram resposta virológica sustentada. A escolha de agrupar esses pacientes em um mesmo grupo levou em consideração a semelhança das variáveis clínicas, sociodemográficas e psiquiátricas entre eles. Além disso, há evidências na literatura de que a exposição prévia ao IFN- α modificaria sistemas de sinalização cerebral tornando os pacientes mais suscetíveis a quadros depressivos (Wang et al., 2008, Kenis et al., 2011). Ademais, o fato de ter ou não resposta virológica sustentada diz respeito ao vírus e/ou ao sistema imune, sem relação com o potencial efeito do IFN- α no sistema nervoso central. O agrupamento desses pacientes obviamente aumentou o tamanho do grupo Uso Prévio, o que permitiu maior robustez à análise estatística do trabalho.

O genótipo viral mais frequente em nosso estudo foi o genótipo 1, em 76,4%, seguido pelo genótipo 3 (19,6%) e genótipo 2 (4%). Esses dados estão consonantes com a literatura nacional. Um estudo realizado na cidade de Belo Horizonte encontrou o genótipo 1 em 78,4% dos pacientes, genótipo 3 (17,9%) e genótipo 2 (3,1%) (Perone et al., 2008). Carmo et al. avaliaram pacientes com hemofilia em Minas Gerais e encontraram o genótipo 1 em 84,5% dos pacientes, genótipo 3 (8,6%) e genótipo 2 (0,9%) (Carmo et al., 2002). Campiotto et al. estudaram 1688 pacientes em todo o Brasil e encontraram o genótipo 1 em 51,7% a 74,1% dos pacientes com HCC, variando de acordo com a região do país (Campiotto et al., 2005).

Foi também realizada a análise das variáveis sociodemográficas e clínicas de acordo com os três grupos estudados, Naive, Em Uso e Uso Prévio, referente ao uso de IFN- α . Os pacientes do grupo Naive apresentaram menor taxa de atividade inflamatória e de fibrose, de acordo com a classificação METAVIR, quando comparados aos pacientes dos outros dois grupos. Nota-se que o tempo de diagnóstico de HCC e os níveis de alanina aminotransferase

foram mais baixos no grupo Em Uso ($p=0,002$ e $p=0,006$, respectivamente). O menor tempo de diagnóstico no grupo Em Uso reflete, provavelmente, a maior gravidade clínica desse grupo (como indicada pelo maior grau inflamatório e de fibrose em biópsia hepática) que deve ter motivado o médico assistente a indicar o tratamento antiviral. No grupo Em Uso, os menores níveis de hemoglobina estão de acordo com os efeitos adversos hematológicos do tratamento imunoterápico, especialmente da ribavirina, descritos na literatura (Sulkowski et al., 2004).

Quando analisamos os fatores de risco de exposição ao VHC para toda a população estudada, encontramos dados consonantes com a literatura, sendo a hemotransfusão e o uso de drogas ilícitas injetáveis os mais comuns (Prati, 2006, Cornberg et al., 2011). Outro dado que chama a atenção foi a alta taxa de encarceramento prévio na população estudada (25,9%), superior à encontrada em um estudo com população internada em hospital psiquiátrico de Belo Horizonte, de 22% (Almeida and Pedroso, 2004). Esse dado talvez possa ser explicado, ao menos em parte, pela alta prevalência de transtorno de uso de substâncias relacionado a drogas ilícitas durante a vida (33,3%). Outro estudo nacional aponta para a maior prevalência de HCC (16,2%) em mulheres encarceradas (Strazza et al., 2007). Tatuagem ou *piercing* foram descritos como possíveis fatores de exposição ao VHC por alguns pacientes do presente estudo, sendo que a literatura aponta para risco significativo quando realizados sem as devidas condições de assepsia (Tohme and Holmberg, 2012).

Ainda quanto aos fatores de risco de exposição para o VHC, podemos observar associação entre gênero masculino e uso de drogas ilícitas, uso de drogas ilícitas injetáveis, encarceramento, doença sexualmente transmissível e tatuagem ou *piercing*. Transtorno de uso de substâncias relacionado a drogas ilícitas e encarceramento são descritos na literatura como sendo mais frequentes no gênero masculino (Cotto et al., 2010).

A análise da variável religião declarada mostrou algumas associações com importância clínica, como foi o caso do tabagismo, transtorno de uso de substâncias ilícitas, e história progressiva de uso de drogas ilícitas, drogas ilícitas injetáveis e história progressiva de encarceramento, mais comuns em pacientes não católicos, não evangélicos ou sem religião declarada. Um estudo brasileiro envolvendo habitantes das maiores cidades do país investigou o perfil sociodemográfico do tabagismo e encontrou menores taxas de tabagismo em pacientes que declararam religião evangélica quando comparados a pacientes de outras religiões (Opaleye et al., 2012). Outro estudo recente avaliou religiosidade e o uso de substâncias psicoativas, incluindo tabaco, álcool e drogas ilícitas, em estudantes universitários

brasileiros. Os autores encontraram menores taxas de uso de substâncias em estudantes que relataram maior frequência de prática religiosa (Gomes et al., 2013). Estudos internacionais também mostram resultados semelhantes e reforçam a hipótese de que a religiosidade pode constituir um fator de proteção contra o consumo de substâncias psicoativas (Van der Meer Sanchez et al., 2008, Edlund et al., 2010). Alguns fatores possivelmente envolvidos nesse fenômeno são o estado de saúde mental dos praticantes, os aspectos intrínsecos da religião (ou de cada religião), e os aspectos sociais de suporte e de padrão de comportamento (Edlund et al., 2010).

Os eventos adversos psiquiátricos do IFN- α foram investigados naqueles pacientes que estavam Em Uso do imunoterápico no momento da avaliação. A alta frequência de eventos adversos psiquiátricos encontrada pode se dever em parte à metodologia utilizada, sendo que dados positivos (sintomas) encontrados nos inventários eram ativamente investigados pelo entrevistador quanto à sua possível associação com o uso do imunoterápico. Houve correspondência entre os achados deste estudo e a literatura científica (Garcia et al., 2012). Dieperink et al. descreveram, em um estudo de revisão, taxas de fadiga que variaram de 39% a 90% dos pacientes (Dieperink et al., 2000). Um estudo de Raison et al. que incluiu polissonografia, testagem neuropsicológica, análise sistemática de fadiga e de cortisol plasmático em pacientes com HCC durante o tratamento imunoterápico encontrou redução da arquitetura do sono, da profundidade e da continuidade do sono, que esteve associada a fadiga, lentificação motora e elevação dos níveis de cortisol (Raison et al., 2010b). Franzen et al. encontraram relação entre distúrbio do sono e depressão subclínica com predomínio de irritabilidade em pacientes com HCC submetidos ao tratamento com IFN- α (Franzen et al., 2010). Perda de peso é um evento adverso psiquiátricos do IFN- α também já bem descrito na literatura, estando associado à hiporexia e redução da ingestão calórica (Fioravante et al., 2012). O elevado percentual de pacientes com eventos adversos ao IFN- α está consoante à literatura e reitera a necessidade de novos esquemas de tratamento para HCC que não contenham o referido imunoterápico (Garcia et al., 2012, Feld, 2014).

Outro ponto relacionado ao uso de IFN- α que merece ser abordado é que mais da metade dos pacientes expostos ao imunoterápico não apresentavam história pregressa de TDM. Em outras palavras, eles apresentaram o primeiro episódio de TDM justamente durante o uso do imunoterápico, o que corrobora com a hipótese de relação causal entre o uso de IFN- α e TDM. Esse achado também está em consonância com a literatura científica (Schaefer et al., 2012, Udina et al., 2012).

As elevadas taxas de transtornos psiquiátricos encontradas no presente estudo estão de acordo com outros trabalhos que apontam para alta frequência de TDM e de transtorno de uso de substâncias em pacientes com HCC (Fireman et al., 2005, Modabbernia et al., 2013, Schaefer et al., 2012). A taxa de TDM durante o uso de IFN- α encontrada no presente trabalho está próxima às taxas entre 15% e 45% encontradas pela maioria dos estudos (Dieperink et al., 2000, Udina et al., 2012, Schaefer et al., 2012, Raison et al., 2005). TDM foi também o diagnóstico psiquiátrico mais prevalente nos outros dois grupos de pacientes, com taxa próxima à encontrada por Lee et al., e um pouco inferior à encontrada por Carta et al. (Carta et al., 2007, Lee et al., 1997).

Um aspecto que pode explicar a elevada frequência de algum transtorno psiquiátrico atual na população estudada é a hipótese de haver demanda reprimida devido à dificuldade de se conseguir atendimento psiquiátrico ambulatorial na rede pública de saúde. Isso pode ter induzido os médicos assistentes a encaminharem pacientes com sintomas psiquiátricos para participar do projeto de pesquisa.

Conforme apresentado nos resultados, foi investigado se havia associação entre TDM e outros transtornos psiquiátricos (comorbidade). Pôde-se observar associação significativa entre depressão maior e transtorno de ansiedade generalizada. Vale ressaltar que a coocorrência de sintomas depressivos e ansiosos, e de TDM e transtorno de ansiedade generalizada, são bem descritas na população geral e poderiam explicar esse resultado (Kessler et al., 2008).

A associação entre tabagismo e fatores de risco de exposição para o VHC, e entre tabagismo e transtorno de uso de substâncias relacionado ao álcool merece algumas considerações. Um estudo brasileiro recente de Carmo et al. investigou fatores de risco de exposição ao VHC em pacientes com transtornos psiquiátricos e encontrou uso atual de tabaco e transtorno de uso de substâncias como significativamente associados à sorologia positiva para HCC (Carmo et al., 2013). Além da associação direta entre o tabagismo e sorologia positiva para HCC, os autores sugerem que o tabagismo é um marcador importante de comportamento de risco por estar associado a outros fatores como o uso de drogas ilícitas injetáveis, que por sua vez é considerado o principal meio de contaminação pelo VHC. Outros estudos indicam que o tabagismo está associado a risco aumentado de desenvolvimento de TDM (Flensburg-Madsen et al., 2011) e que parar de fumar está associado a redução de TDM, transtornos de ansiedade e a melhoria da qualidade de vida (Taylor et al., 2014). Além disso, tabagismo foi descrito na literatura como tendo efeito tóxico sobre o fígado,

propriedades carcinogênicas para o tecido hepático e possível efeito deletério quanto à resposta virológica sustentada em pacientes com HCC submetidos ao tratamento com IFN- α (El-Zayadi, 2006, Mallat et al., 2008). Também é bem estabelecido o papel deletério do consumo de álcool na evolução do dano hepático em pacientes com HCC (Szabo et al., 2010, Osna et al., 2015). A comorbidade entre transtorno de uso de substâncias relacionado a álcool e tabagismo apresenta classicamente aspectos fisiopatológicos e clínicos comuns inseridos no contexto da dependência química (Jackson et al., 2000, McKee and Weinberger, 2013). Por fim, esses dados corroboram a importância de abordagem sistemática em pacientes com HCC no que diz respeito ao uso de tabaco e álcool.

Apesar de descrito na literatura, não se encontrou associação entre uso atual de IFN- α e risco aumentado de suicídio (Sockalingam et al., 2011). Além disso, o percentual de pacientes com risco de suicídio foram inferiores aos encontrados por outros estudos. Dieperink et al., em estudo prospectivo envolvendo pacientes com HCC, encontraram alguma ideiação suicida em 43% dos pacientes Em Uso de IFN- α e em 27% dos pacientes que não estavam em uso do imunoterápico (Dieperink et al., 2004). No presente estudo, houve associação entre relato de tentativa prévia de autoextermínio e: transtorno bipolar do humor e transtorno do pânico. Houve também associação entre risco aumentado de suicídio e depressão maior (atual ou pregressa). Esses dados são consonantes com a literatura que aponta para risco aumentado de suicídio em paciente com TDM (Prasko et al., 2010), transtorno bipolar do humor (Novick et al., 2010) e transtorno de pânico (Sareen et al., 2005). Vale ressaltar que o BDI, instrumento útil para o rastreamento de TDM em pacientes com HCC (Fábregas et al., 2012b), inclui um item específico (item 9) que investiga ideiação suicida. Qualquer pontuação diferente de zero nesse item (o que sugere alguma ideiação suicida) deve chamar a atenção do médico assistente para uma avaliação detalhada do risco de suicídio e para as devidas intervenções clínicas.

Diversos estudos envolvendo pacientes com HCC analisaram a frequência de fadiga, sua relação com o uso de IFN- α , e seu impacto na HRQL (Kallman et al., 2007, Sarkar et al., 2012, Kramer et al., 2005, Zalai et al., 2015, Poynard et al., 2002). A frequência de fadiga na população do presente estudo está semelhante com a encontrada por Sarkar et al., de 52% antes do tratamento com IFN- α , e abaixo da encontrada na quarta semana de uso do imunoterápico, de 78% dos pacientes. Diferenças metodológicas como o questionário utilizado e o tempo de exposição ao IFN- α quando da avaliação dos pacientes podem explicar

essa diferença. Ao contrário do trabalho de Sarkar, o presente estudo não encontrou maiores taxas de fadiga em mulheres.

O achado de associação entre fadiga e sintomas de ansiedade, sobrepujando sintomas depressivos na regressão binária foi, em certa medida, uma surpresa. A literatura tradicionalmente aponta para a associação inequívoca entre TDM e fadiga (Franke et al., 2014, Skapinakis et al., 2004). A própria definição de TDM inclui a presença de fadiga como um dos critérios diagnósticos (APA, 2003). Além disso, como mencionado anteriormente, nosso estudo encontrou associação entre TDM e transtorno de ansiedade generalizada, o que é bem descrito na população geral e poderia explicar, ao menos em parte, esse resultado (Kessler et al., 2008).

No presente trabalho, transtorno de ansiedade generalizada, juntamente com fobia específica, foram os transtornos de ansiedade mais prevalentes na população estudada. Nesse sentido, vale lembrar que um dos critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade generalizada é “fatigabilidade” (APA, 2003). De fato, já existe na literatura alguma evidência de que ansiedade seja um fator importante para fadiga em paciente com TDM (Ferentinos et al., 2011, Ferentinos et al., 2009, McDonald et al., 2002).

No presente estudo, impulsividade, medida através da BIS, também esteve associada a fadiga. Vale ressaltar que essa escala foi originalmente elaborada por Ernest Barratt na tentativa de relacionar impulsividade, juntamente com ansiedade, e eficiência psicomotora (Barratt, 1959). Barratt sustentava a hipótese de que os construtos de ansiedade e impulsividade eram ortogonais e que impulsividade não era um construto unidimensional (Stanford et al., 2009). De fato, nosso estudo sobre impulsividade encontrou associação entre impulsividade e sintomas ansiosos (Fábregas et al., 2014b).

Sobre o uso de antidepressivos e fadiga, há dados controversos na literatura. De um lado, artigos que mostram fadiga como um efeito adverso comum do uso de antidepressivos (Papakostas, 2008). Paradoxalmente, antidepressivos, mesmo aqueles com efeito sedativo, podem aliviar fadiga e sonolência diurna, na medida em que tratam pacientes com TDM (Shen et al., 2011). Por outro lado, outros trabalhos mostram que antidepressivos podem ser eficazes no tratamento de pacientes com síndrome de fadiga crônica (Thomas and Smith, 2006, Pae et al., 2009). O fato do nosso trabalho ter encontrado, na análise univariada, maiores taxas de fadiga em pacientes em uso de antidepressivo pode refletir o fato de que apenas seis dos 19 pacientes em uso de antidepressivo estavam em remissão dos sintomas de TDM. Ou seja, fadiga podia fazer parte do quadro psicopatológico depressivo de 13 pacientes.

A associação entre maior grau de fibrose hepática e fadiga, também destacada no presente trabalho, já foi descrita previamente por Teuber et al (Teuber et al., 2008). O maior grau de acometimento hepático nesses pacientes possivelmente foi possivelmente acompanhado por um maior grau de manifestações sistêmicas e extra-hepáticas (Cacoub et al., 2014, Schaefer et al., 2012).

A patogênese (Martin et al., 2007) e a terapêutica (El-Gindy et al., 2012) da fadiga em pacientes com HCC são campos bem menos estudados. No braço longitudinal do presente estudo, conforme apresentado nos arquivos suplementares do artigo sobre “adiponectina como um biomarcador de resiliência para depressão maior”, pudemos relatar a correlação direta entre os níveis de fadiga e os níveis plasmáticos de TNF- α e a correlação inversa entre os níveis de fadiga e os níveis plasmáticos de adiponectina. Com isso, possíveis mecanismos fisiopatológicos relacionados a inflamação são aventados para explicar a elevada taxa de fadiga em pacientes com HCC.

A correlação entre os biomarcadores merece uma breve discussão. Em consonância com um estudo prévio do nosso grupo com um número menor de pacientes, que encontrou correlação entre os níveis de BDNF e de sTNFR2, a análise transversal dos biomarcadores nos 105 pacientes teve resultado semelhante. Isso ressalta o estado inflamatório dos pacientes com HCC, e a participação do TNF- α e do sTNFR2. De fato, todos os biomarcadores apresentam correlação direta com os níveis do TNF α ou com seus receptores solúveis. A correlação entre os níveis de leptina e de TNF- α , ambas com propriedades pró-inflamatórias, também está de acordo com estudos prévios (Ouchi et al., 2011). A correlação direta da adiponectina, uma adipocina com propriedades predominantemente anti-inflamatórias, com o sistema TNF- α pode representar uma tentativa do organismo em fazer frente ao estado pró-inflamatório (Fantuzzi, 2008).

As investigações de possíveis associações e correlações dos biomarcadores com diversas variáveis teve caráter exploratório, e não permite inferências definitivas. Entretanto, alguns achados encontraram subsídios na literatura científica e/ou fizeram sentido clínico ou fisiopatológico.

Os achados dos níveis plasmáticos de BDNF foram consoantes à literatura que aponta para níveis mais baixos em pacientes mais velhos (Lommatzsch et al., 2005), e para níveis mais elevados em pacientes em uso de antidepressivo (Sen et al., 2008). Os dados da literatura sobre os níveis de BDNF em pacientes com diabetes tipo 2 são controversos, envolveram apenas pacientes sem HCC, e mostraram ora redução (Wang and He, 2015), ora

aumento (Boyuk et al., 2014) dos níveis de BDNF. Nosso grupo encontrou, em um estudo prévio envolvendo pacientes com HCC e controles, maiores níveis de BDNF no primeiro grupo, o que provavelmente refletiu a cascata inflamatória desencadeada pela infecção crônica pelo VHC (Fábregas et al., 2012a). O fato de não ter sido encontrada diferença dos níveis plasmáticos de BDNF em pacientes com ou sem TDM pode ser explicado pelo pequeno tamanho da amostra, pelo uso não padronizado de antidepressivos (alguns casos em dose sub terapêutica), por peculiaridades imunológicas envolvendo a infecção crônica pelo VHC, pelo uso atual ou prévio de IFN- α , e pela menor sensibilidade de testes com plasma, ao invés de soro, desse fator neurotrófico (Bocchio-Chiavetto et al., 2010).

Nosso achado de níveis mais elevados de leptina em mulheres está de acordo com a literatura, que descreve essa diferença mesmo quando a análise leva em consideração correções de acordo com o índice de massa corporal (Fulda et al., 2010, Marques-Vidal et al., 2010). Outro achado interessante envolvendo a leptina foi a diferença dos seus níveis entre pacientes tabagistas e não tabagistas, com níveis mais baixos para os primeiros. O papel da leptina em regular o apetite e a saciedade pode partilhar alguns substratos neurobiológicos com o mecanismo de recompensa e de inibição do apetite associados ao tabagismo. Há na literatura menção à leptina como um marcador de *craving* para pacientes que estão tentando parar de fumar, havendo correlação direta entre os níveis dessa adipocina e a intensidade de *craving* (al'Absi et al., 2011). No que diz respeito ao transtorno de uso de substâncias relacionado ao álcool, estudos prévios já implicaram o uso crônico do álcool no aumento dos níveis plasmáticos de leptina, o que poderia produzir um estado de tolerância à leptina (Ju et al., 2011). Também nos pacientes com transtorno de uso de substâncias relacionado ao álcool, a elevação da leptina parece estar correlacionada à intensidade de *craving* em pacientes durante a abstinência (Aguiar-Nemer et al., 2013). Apenas um estudo, envolvendo pacientes com doença arterial coronariana, mostrou correlação inversa entre os níveis séricos de leptina e o consumo não abusivo de álcool (Mayer et al., 2010). Outro estudo não encontrou diferença alguma entre o padrão de consumo de álcool e os níveis de leptina (Marques-Vidal et al., 2010).

No presente estudo, transtornos de ansiedade estiveram associados à elevação dos níveis plasmáticos de leptina. Nesse sentido, vale comentar o estudo de Brennan et al. que estudaram mulheres com diabetes e investigaram especificamente se havia correlação entre o nível de sintomas fóbico-ansiosos e as concentrações séricas de adiponectina, leptina, proteína C reativa e sTNFR2 (Brennan et al., 2009). Os autores encontraram correlação direta entre os

níveis de leptina e de sTNFR2 e o nível de sintomas fóbico-ansiosos. Eles concluem que essa elevação desses biomarcadores pró-inflamatórios poderia explicar, ao menos em parte, o aumento do risco para eventos cardiovasculares associados aos transtornos fóbico-ansiosos. Outro estudo encontrou maiores níveis séricos de leptina em homens com maior nível de estresse psicológico, um conceito próximo ao modelo geral para os transtornos de ansiedade (Otsuka et al., 2006).

Nos pacientes Em Uso de IFN- α , os maiores níveis de TNF- α em pacientes com o genótipo 1 do VHC poderiam refletir peculiaridades inflamatórias desse genótipo e maior tempo de tratamento imunoterápico.

No presente estudo houve maiores níveis plasmáticos de adiponectina em pacientes com TDM do grupo que não estava usando IFN- α e menores níveis em pacientes com TDM que estavam usando IFN- α . Vale ressaltar que a taxa de pacientes com TDM em uso de antidepressivo foi maior nos pacientes que não estavam usando IFN- α (47,4%) do que naqueles que não estavam usando IFN- α (28,6%), o que pode explicar, ao menos em parte, essa diferença. O envolvimento da adiponectina na susceptibilidade e no desenvolvimento de sintomas depressivos foi comprovado em estudos experimentais, sendo que essa adipocina parece possuir propriedades antidepressivas (Liu et al., 2012a). Possíveis mecanismos implicados nessas propriedades incluem a neurogênese hipocampal e a inibição da *glycogen synthase kinase 3 β* (GSK-3 β).

Um estudo de Moura et al. avaliou os níveis dos plasmáticos de sTNFR1 e de sTNFR2 em pacientes com HCC (Naive para o uso de IFN- α) e encontrou níveis mais elevados de ambos em pacientes com fibrose hepática moderada/intensa (Metavir F \geq 2) e do segundo em pacientes com atividade inflamatória moderada/intensa (Metavir A \geq 2) (Moura et al., 2010). No presente estudo, foi encontrada correlação direta apenas para atividade inflamatória e sTNFR2.

A partir dos resultados do presente trabalho, algumas sugestões podem ser feitas. Os médicos infectologistas podem ser capacitados para incluir na consulta médica alguma investigação periódica de sintomas depressivos. Nesse sentido, o BDI poderia ser utilizado para rastreamento de TDM em pacientes com HCC do ambulatório CTR-DIP Orestes Diniz e de outros serviços de infectologia, com ponto de corte sugerido de 14 pontos (Fábregas et al., 2012b). Além disso, a interlocução do médico assistente com a equipe de saúde mental da rede pública pode ser fomentada no sentido de uma melhor compreensão dessa dimensão da

saúde dos pacientes. Além de profissionais da psicologia, profissionais da psiquiatria poderiam fazer parte do corpo clínico do CTR-DIP Orestes Diniz.

Algumas limitações do presente estudo merecem ser comentadas. A carga viral dos pacientes não foi incluída como variável. O resultado de carga viral estava disponível apenas em 68,7% dos pacientes estudados. Além disso, houve grande variação entre a data de realização do exame e a data da avaliação psiquiátrica (três semanas até 342 semanas), o que também impossibilitou o controle de carga viral segundo exposição ao IFN- α . A biópsia hepática também apresentou grande variação entre a data de realização do exame e a data da avaliação psiquiátrica (nove semanas até 204 semanas), o que impossibilitou inferências entre as variáveis estudadas e a histologia hepática. O grupo Em Uso de IFN- α apresentou diferentes tempos de avaliação segundo a exposição ao imunoterápico, o que poderia influenciar nos resultados, sobretudo de eventos adversos psiquiátricos e diagnóstico de TDM no referido grupo. Além disso, não houve no presente estudo um grupo controle, sem HCC. Com isso, não foi possível investigar se a infecção crônica pelo VHC era contribuinte para sintomas ou transtornos psiquiátricos. A avaliação psiquiátrica do presente estudo foi limitada aos transtornos psiquiátricos do Eixo I do DSM-IV. Os transtornos do Eixo II, também conhecidos como transtornos de personalidade, não foram investigados, porém a presença de tais transtornos poderia ter implicações clínicas e psiquiátricas significativas nos pacientes com HCC.

As perspectivas futuras são várias. Iremos enumerar aqui algumas delas: 1) O estudo de mecanismos intracelulares e de polimorfismos genéticos de vulnerabilidade para o desenvolvimento de TDM durante o tratamento de pacientes com HCC com regimes terapêuticos que ainda incluam o IFN- α . 2) O estudo de pacientes com HCC dentro do cenário de novos regimes de tratamento livres de IFN- α deverá investigar cuidadosamente o perfil de segurança clínica e de efeitos adversos psiquiátricos das novas drogas, assim como o perfil inflamatório dos casos de TDM; 3) O conhecimento de mecanismos inflamatórios envolvidos na fisiopatologia do TDM deverá trazer novos alvos terapêuticos e novos fármacos com propriedades antidepressivas, para além do modelo das monoaminas. 4) O conhecimento de mecanismos inflamatórios e dos biomarcadores poderá contribuir para o desenvolvimento de testes que avaliem a vulnerabilidade individual dos paciente para o desenvolvimento de TDM.

8 CONCLUSÕES

- Sintomas e transtornos psiquiátricos foram frequentes nos pacientes com HCC estudados. TDM foi o diagnóstico psiquiátrico mais frequente, esteve associado ao uso de IFN- α , e foi implicado, juntamente com fadiga, como principais contribuintes para piora da HRQL dos pacientes.
- Impulsividade e disfunção sexual foram encontradas em níveis elevados e também estiveram associadas ao uso de IFN- α e a importante morbidade.
- No braço longitudinal do trabalho, níveis plasmáticos baixos de adiponectina estiveram associados a maior frequência de TDM na avaliação subsequente.

9 REFERÊNCIAS

- ADINOLFI, L. E., ZAMPINO, R., RESTIVO, L., LONARDO, A., GUERRERA, B., MARRONE, A., NASCIMBENI, F., FLORIO, A. & LORIA, P. 2014. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*, 20, 3410-7.
- AGUIAR-NEMER, A. S., TOFFOLO, M. C., DA SILVA, C. J., LARANJEIRA, R. & SILVA-FONSECA, V. A. 2013. Leptin influence in craving and relapse of alcoholics and smokers. *J Clin Med Res*, 5, 164-7.
- AHIMA, R. S., QI, Y., SINGHAL, N. S., JACKSON, M. B. & SCHERER, P. E. 2006. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes*, 55 Suppl 2, S145-54.
- AL'ABSI, M., HOOKER, S., FUJIWARA, K., KIEFER, F., VON DER GOLTZ, C., CRAGIN, T. & WITTMERS, L. E. 2011. Circulating leptin levels are associated with increased craving to smoke in abstinent smokers. *Pharmacol Biochem Behav*, 97, 509-13.
- ALMEIDA, R. C. & PEDROSO, E. R. P. 2004. Vulnerabilidade e exposição a marcadores sorológicos dos vírus da imunodeficiência humana, hepatites B e C, vírus linfotrófico de células T humanas e sífilis em pacientes psiquiátricos internados em hospital público. *Rev Med Minas Gerais*, 14, 244-50.
- ALTER, H. J. & SEEFF, L. B. 2000. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis*, 20, 17-35.
- AMORIM, P. 2000. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr*, 22, 106-15.
- ANDRADE, L. H., WANG, Y. P., ANDREONI, S., SILVEIRA, C. M., ALEXANDRINO-SILVA, C., SIU, E. R., NISHIMURA, R., ANTHONY, J. C., GATTAZ, W. F., KESSLER, R. C. & VIANA, M. C. 2012. Mental disorders in megacities: findings from the São Paulo megacity mental health survey, Brazil. *PLoS One*, 7, e31879.
- APA 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th. Text revision ed. Washington-DC: American Psychiatric Association.
- APA 2003. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-IV-TR*, Porto Alegre, Artmed.
- BARBOSA, I. G., FÁBREGAS, B. C. & TEIXEIRA, A. L. 2012a. Inflamação, Cognição e Comportamento. In: TEIXEIRA, A. L. & CARAMELLI, P. (eds.) *Neurologia Cognitiva e do Comportamento*. Rio de Janeiro: Revinter.
- BARBOSA, I. G., ROCHA, N. P., DE MIRANDA, A. S., HUGUET, R. B., BAUER, M. E., REIS, H. J. & TEIXEIRA, A. L. 2013. Increased BDNF levels in long-term bipolar disorder patients. *Rev Bras Psiquiatr*, 35, 67-9.
- BARBOSA, I. G., ROCHA, N. P., DE MIRANDA, A. S., MAGALHÃES, P. V., HUGUET, R. B., DE SOUZA, L. P., KAPCZINSKI, F. & TEIXEIRA, A. L. 2012b. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 46, 389-93.
- BARRATT, E. S. 1959. Anxiety and impulsiveness related to psychomotor efficiency. *Perceptual and Motor Skills*, 9, 191-198.
- BATISTA-NEVES, S., QUARANTINI, L. C., GALVÃO-DE ALMEIDA, A., CARDEAL, M., LACERDA, A. L., PARANÁ, R., REIS DE-OLIVEIRA, I., BRESSAN, R. A.

- & MIRANDA-SCIPPA, A. 2009. Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Braz J Infect Dis*, 13, 40-3.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J. & ERBAUGH, J. 1961. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- BEDOSSA, P. & POYNARD, T. 1996. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*, 24, 289-93.
- BERATIS, S., KATRIVANOU, A., GEORGIU, S., MONASTIRLI, A., PASMATZI, E., GOURZIS, P. & TSAMBAOS, D. 2005. Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon-alpha treatment. *J Psychosom Res*, 58, 15-8.
- BERGK, A., BERG, T. & NEUMANN, U. P. 2005. Risk factors for the acquisition of hepatitis C. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 51, 7-14.
- BLACKER, D. 2000. Psychiatric rating scales. In: SADOCK, B. & SADOCK, B. (eds.) *Kaplan & Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- BOCCHIO-CHIAVETTO, L., BAGNARDI, V., ZANARDINI, R., MOLTENI, R., NIELSEN, M. G., PLACENTINO, A., GIOVANNINI, C., RILLOSI, L., VENTRIGLIA, M., RIVA, M. A. & GENNARELLI, M. 2010. Serum and plasma BDNF levels in major depression: a replication study and meta-analyses. *World J Biol Psychiatry*, 11, 763-73.
- BOKAREWA, M., NAGAEV, I., DAHLBERG, L., SMITH, U. & TARKOWSKI, A. 2005. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 174, 5789-95.
- BOTEGA NJ, B. M., ZOMIGNANI MA, GARCIA C, PEREIRA WAB 1995. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saúde Pública*, 29, 355-63.
- BOYUK, B., DEGIRMENCIOGLU, S., ATALAY, H., GUZEL, S., ACAR, A., CELEBI, A., EKIZOGLU, I. & SIMSEK, C. 2014. Relationship between levels of brain-derived neurotrophic factor and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*, 2014, 978143.
- BRENNAN, A. M., FARGNOLI, J. L., WILLIAMS, C. J., LI, T., WILLETT, W., KAWACHI, I., QI, L., HU, F. B. & MANTZOROS, C. S. 2009. Phobic anxiety is associated with higher serum concentrations of adipokines and cytokines in women with diabetes. *Diabetes Care*, 32, 926-31.
- BRUCKI, S. M., NITRINI, R., CARAMELLI, P., BERTOLUCCI, P. H. & OKAMOTO, I. H. 2003. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*, 61, 777-81.
- CACOUB, P., GRAGNANI, L., COMARMOND, C. & ZIGNEGO, A. L. 2014. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis*, 46 Suppl 5, S165-73.
- CAMPIOTTO, S., PINHO, J. R., CARRILHO, F. J., DA SILVA, L. C., SOUTO, F. J., SPINELLI, V., PEREIRA, L. M., COELHO, H. S., SILVA, A. O., FONSECA, J. C., ROSA, H., LACET, C. M. & BERNARDINI, A. P. 2005. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*, 38, 41-9.
- CARMO, R. A., CAMPOS, L. N., MELO, A. P. & GUIMARÃES, M. D. 2013. Hepatitis C among patients with mental illness in Brazil: an analysis of associated factors. *Gen Hosp Psychiatry*, 35, 129-33.

- CARMO, R. A., OLIVEIRA, G. C., GUIMARÃES, M. D., OLIVEIRA, M. S., LIMA, A. A., BUZEK, S. C., CORRÊA-OLIVEIRA, R. & ROCHA, M. O. 2002. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res*, 35, 589-98.
- CARTA, M. G., HARDOY, M. C., GAROFALO, A., PISANO, E., NONNOI, V., INTILLA, G., SERRA, G., BALESTRIERI, C., CHESSA, L., CAULI, C., LAI, M. E. & FARCI, P. 2007. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders: irrespective of interferon-alpha therapy. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 3, 22.
- CHADWICK, W., MAGNUS, T., MARTIN, B., KESELMAN, A., MATTSON, M. P. & MAUDSLEY, S. 2008. Targeting TNF-alpha receptors for neurotherapeutics. *Trends Neurosci*, 31, 504-11.
- CHAO, M. V. 2003. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nat Rev Neurosci*, 4, 299-309.
- CHEN, B., DOWLATSHAHI, D., MACQUEEN, G. M., WANG, J. F. & YOUNG, L. T. 2001. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biol Psychiatry*, 50, 260-5.
- CHOO, Q. L., KUO, G., WEINER, A. J., OVERBY, L. R., BRADLEY, D. W. & HOUGHTON, M. 1989. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244, 359-62.
- CICEK, I. E., CICEK, E., KAYHAN, F., UGUZ, F., ERAYMAN, I., KURBAN, S., YERLIKAYA, F. H. & KAYA, N. 2014. The roles of BDNF, S100B, and oxidative stress in interferon-induced depression and the effect of antidepressant treatment in patients with chronic viral hepatitis: A prospective study. *J Psychosom Res*, 76, 227-32.
- CIZZA, G., NGUYEN, V. T., ESKANDARI, F., DUAN, Z., WRIGHT, E. C., REYNOLDS, J. C., AHIMA, R. S., BLACKMAN, M. R. & GROUP, P. S. 2010. Low 24-hour adiponectin and high nocturnal leptin concentrations in a case-control study of community-dwelling premenopausal women with major depressive disorder: the Premenopausal, Osteopenia/Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression (POWER) study. *J Clin Psychiatry*, 71, 1079-87.
- COLOMBO, M. 2015. Interferon-free therapy for hepatitis C: The hurdles amid a golden era. *Dig Liver Dis*.
- CONSTANT, A., CASTERA, L., DANTZER, R., COUZIGOU, P., DE LEDINGHEN, V., DEMOTES-MAINARD, J. & HENRY, C. 2005. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry*, 66, 1050-7.
- CORBETTA, S., REDAELLI, A., POZZI, M., BOVO, G., RATTI, L., REDAELLI, E., PELLEGRINI, C., BECK-PECCOZ, P. & SPADA, A. 2011. Fibrosis is associated with adiponectin resistance in chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Invest*, 41, 898-905.
- CORNBERG, M., RAZAVI, H. A., ALBERTI, A., BERNASCONI, E., BUTI, M., COOPER, C., DALGARD, O., DILLION, J. F., FLISIAK, R., FORNS, X., FRANKOVA, S., GOLDIS, A., GOULIS, I., HALOTA, W., HUNYADY, B., LAGGING, M., LARGEN, A., MAKARA, M., MANOLAKOPOULOS, S., MARCELLIN, P., MARINHO, R. T., POL, S., POYNARD, T., PUOTI, M., SAGALOVA, O., SIBBEL, S., SIMON, K., WALLACE, C., YOUNG, K., YURDAYDIN, C., ZUCKERMAN, E., NEGRO, F. & ZEUZEM, S. 2011. A

- systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int*, 31 Suppl 2, 30-60.
- COTTO, J. H., DAVIS, E., DOWLING, G. J., ELCANO, J. C., STATON, A. B. & WEISS, S. R. 2010. Gender effects on drug use, abuse, and dependence: a special analysis of results from the National Survey on Drug Use and Health. *Gen Med*, 7, 402-13.
- CRUZ, L. N., POLANCZYK, C. A., CAMEY, S. A., HOFFMANN, J. F. & FLECK, M. P. 2011. Quality of life in Brazil: normative values for the WHOQOL-bref in a southern general population sample. *Qual Life Res*, 20, 1123-9.
- DACOSTA DIBONAVENTURA, M., YUAN, Y., WAGNER, J. S., L'ITALIEN, G. J., LESCRAUWAET, B. & LANGLEY, P. 2012. The burden of viral hepatitis C in Europe: a propensity analysis of patient outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 24, 869-77.
- DAN, A. A., MARTIN, L. M., CRONE, C., ONG, J. P., FARMER, D. W., WISE, T., ROBBINS, S. C. & YOUNOSSI, Z. M. 2006. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 44, 491-8.
- DANTZER, R. 2006. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Neurol Clin*, 24, 441-60.
- DIEPERINK, E., HO, S. B., TETRICK, L., THURAS, P., DUA, K. & WILLENBRING, M. L. 2004. Suicidal ideation during interferon-alpha2b and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C. *Gen Hosp Psychiatry*, 26, 237-40.
- DIEPERINK, E., WILLENBRING, M. & HO, S. B. 2000. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry*, 157, 867-76.
- DINIZ, B. S., TEIXEIRA, A. L., MACHADO-VIEIRA, R., TALIB, L. L., RADANOVIC, M., GATTAZ, W. F. & FORLENZA, O. V. 2014. Reduced cerebrospinal fluid levels of brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive impairment in late-life major depression. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 69, 845-51.
- DINIZ, B. S., TEIXEIRA, A. L., TALIB, L. L., MENDONÇA, V. A., GATTAZ, W. F. & FORLENZA, O. V. 2010. Increased soluble TNF receptor 2 in antidepressant-free patients with late-life depression. *J Psychiatr Res*, 44, 917-20.
- DOVE, L. M., ROSEN, R. C., RAMCHARRAN, D., WAHED, A. S., BELLE, S. H., BROWN, R. S., HOOFNAGLE, J. H. & GROUP, V.-C. S. 2009. Decline in male sexual desire, function, and satisfaction during and after antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 137, 873-84, 884.e1.
- DOWLATI, Y., HERRMANN, N., SWARDFAGER, W., LIU, H., SHAM, L., REIM, E. K. & LANCTÔT, K. L. 2010. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 67, 446-57.
- EDLUND, M. J., HARRIS, K. M., KOENIG, H. G., HAN, X., SULLIVAN, G., MATTOX, R. & TANG, L. 2010. Religiosity and decreased risk of substance use disorders: is the effect mediated by social support or mental health status? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 45, 827-36.
- EL-GINDY, E. M., ALI-ELDIN, F. A. & MEGUID, M. A. 2012. Serum leptin level and its association with fatigue in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arab J Gastroenterol*, 13, 54-7.
- EL-ZAYADI, A. R. 2006. Heavy smoking and liver. *World J Gastroenterol*, 12, 6098-101.
- FAGGIONI, R., JONES-CARSON, J., REED, D. A., DINARELLO, C. A., FEINGOLD, K. R., GRUNFELD, C. & FANTUZZI, G. 2000. Leptin-deficient (ob/ob) mice

- are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97, 2367-72.
- FANTUZZI, G. 2008. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol*, 121, 326-30.
- FELD, J. J. 2014. The beginning of the end: what is the future of interferon therapy for chronic hepatitis C? *Antiviral Res*, 105, 32-8.
- FERENTINOS, P., KONTAXAKIS, V. P., HAVAKI-KONTAXAKI, B. J., DIKEOS, D., PAPANIMITRIOU, G. N. & LYKOURAS, L. 2011. Fatigue in female patients with major depression: the effect of comorbid anxiety disorders. *Psychiatriki*, 22, 320-9.
- FERENTINOS, P. P., KONTAXAKIS, V. P., HAVAKI-KONTAXAKI, B. J., DIKEOS, D. G. & PAPANIMITRIOU, G. N. 2009. Fatigue and somatic anxiety in patients with major depression. *Psychiatriki*, 20, 312-8.
- FIORAVANTE, M., ALEGRE, S. M., MARIN, D. M., LORENA, S. L., PEREIRA, T. S. & SOARES, E. C. 2012. Weight loss and resting energy expenditure in patients with chronic hepatitis C before and during standard treatment. *Nutrition*, 28, 630-4.
- FIREMAN, M., INDEST, D. W., BLACKWELL, A., WHITEHEAD, A. J. & HAUSER, P. 2005. Addressing tri-morbidity (hepatitis C, psychiatric disorders, and substance use): the importance of routine mental health screening as a component of a comanagement model of care. *Clin Infect Dis*, 40 Suppl 5, S286-91.
- FLECK, M. P., LOUZADA, S., XAVIER, M., CHACHAMOVICH, E., VIEIRA, G., SANTOS, L. & PINZON, V. 2000. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*, 34, 178-83.
- FLENSBORG-MADSEN, T., VON SCHOLTEN, M. B., FLACHS, E. M., MORTENSEN, E. L., PRESCOTT, E. & TOLSTRUP, J. S. 2011. Tobacco smoking as a risk factor for depression. A 26-year population-based follow-up study. *J Psychiatr Res*, 45, 143-9.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- FRANKE, L., THERSTAPPEN, E., SCHLOSSER, B., BIERMER, M., BERG, T., SCHÄFER, M., ARCK, P., UEBELHACK, R. & FRIEBE, A. 2014. A Preliminary Study on the Relationship between Platelet Serotonin Transporter Functionality, Depression, and Fatigue in Patients with Untreated Chronic Hepatitis C. *Depress Res Treat*, 2014, 821381.
- FRANZEN, P. L., BUYSSE, D. J., RABINOVITZ, M., POLLOCK, B. G. & LOTRICH, F. E. 2010. Poor sleep quality predicts onset of either major depression or subsyndromal depression with irritability during interferon-alpha treatment. *Psychiatry Res*, 177, 240-5.
- FULDA, S., LINSEISEN, J., WOLFRAM, G., HIMMERICH, S., GEDRICH, K., POLLMÄCHER, T. & HIMMERICH, H. 2010. Leptin plasma levels in the general population: influence of age, gender, body weight and medical history. *Protein Pept Lett*, 17, 1436-40.
- FÁBREGAS, B., MOURA, A., AVILA, R., CARMO, R. & TEIXEIRA, A. L. 2014a. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine for the treatment of interferon alfa-associated depression in patients with hepatitis C. *Rev Bras Psiquiatr*, 36, 183.

- FÁBREGAS, B. C., ABREU, M. N., DOS SANTOS, A. K., MOURA, A. S., CARMO, R. A. & TEIXEIRA, A. L. 2014b. Impulsiveness in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 36, 261-5.
- FÁBREGAS, B. C., DE ÁVILA, R. E., FARIA, M. N., MOURA, A. S., CARMO, R. A. & TEIXEIRA, A. L. 2013. Health related quality of life among patients with chronic hepatitis C: a cross-sectional study of sociodemographic, psychopathological and psychiatric determinants. *Braz J Infect Dis*, 17, 633-9.
- FÁBREGAS, B. C., MIRANDA, A. S., BARBOSA, I. G., MOURA, A. S., CARMO, R. A. & TEIXEIRA, A. L. 2012a. Brain-derived neurotrophic factor in patients with chronic hepatitis C: beyond neurotrophic support. *Biol Psychiatry*, 72, e13-4; author reply e15-6.
- FÁBREGAS, B. C., MOURA, A. S., DE ÁVILA, R. E., FARIA, M. N., CARMO, R. A. & TEIXEIRA, A. L. 2014c. Sexual dysfunction and dissatisfaction in chronic hepatitis C patients. *Rev Soc Bras Med Trop*, 47, 564-72.
- FÁBREGAS, B. C., MOURA, A. S., MARCIANO, R. C., CARMO, R. A. & TEIXEIRA, A. L. 2009. Clinical management of a patient with drug dependence who attempted suicide while receiving peginterferon therapy for chronic hepatitis C. *Braz J Infect Dis*, 13, 387-90.
- FÁBREGAS, B. C., VITORINO, F. D., ROCHA, D. M., MOURA, A. S., CARMO, R. A. & TEIXEIRA, A. L. 2012b. Screening inventories to detect depression in chronic hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 34, 40-5.
- GALPERIM, B., CHEINQUER, H., STEIN, A., FONSECA, A., LUNGE, V. & IKUTA, N. 2006. Prevalence of hepatitis C virus in alcoholic patients: role of parenteral risk factors. *Arq Gastroenterol*, 43, 81-4.
- GALVÃO-DE ALMEIDA, A., QUARANTINI, L. C., SAMPAIO, A. S., LYRA, A. C., PARISE, C. L., PARANÁ, R., DE OLIVEIRA, I. R., KOENEN, K. C., MIRANDA-SCIPPA, A. & GUINDALINI, C. 2011. Lack of association of indoleamine 2,3-dioxygenase polymorphisms with interferon-alpha-related depression in hepatitis C. *Brain Behav Immun*, 25, 1491-7.
- GALVÃO-DE ALMEIDA, A., QUARANTINI, L. C., TARTAGLIONI, A. G., LYRA, A. C., PARISE, C. L., PARANÁ, R., DE OLIVEIRA, I. R., MIRANDA-SCIPPA, A. & GUINDALINI, C. 2014. Serotonin-1A receptor CC genotype is associated with persistent depression related to interferon-alpha in hepatitis C patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 36, 255-60.
- GARCIA, T. J., LARA, P. H., MORIMOTO, T. P., HIGASIARAGUTI, M., PEREJÃO, A. M. & AYUB, M. A. 2012. Side effects of the hepatitis C treatment at the ABC application center. *Rev Assoc Med Bras*, 58, 543-9.
- GOMES, F. C., DE ANDRADE, A. G., IZBICKI, R., MOREIRA ALMEIDA, A. & DE OLIVEIRA, L. G. 2013. Religion as a protective factor against drug use among Brazilian university students: a national survey. *Rev Bras Psiquiatr*, 35, 29-37.
- GORENSTEIN, C. & ANDRADE, L. 1998. Inventário de Depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiquiatr Clín*, 25, 245-50.
- GORENSTEIN, C. & ANDRADE, L. 2008. Aspectos Gerais das Escalas de Avaliação de Ansiedade. In: GORENSTEIN, C., ANDRADE, L. & ZUARDI, A. (eds.) *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria & Psicofarmacologia*. São Paulo: Leitura Médica.
- GRASSI-OLIVEIRA, R., BRIETZKE, E., PEZZI, J. C., LOPES, R. P., TEIXEIRA, A. L. & BAUER, M. E. 2009. Increased soluble tumor necrosis factor-alpha

- receptors in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63, 202-8.
- GUIMARÃES, M. D., CAMPOS, L. N., MELO, A. P., CARMO, R. A., MACHADO, C. J., ACURCIO, F. E. A. & GROUP, P. P. N. 2009. Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B and C among adults with mental illness: a multicenter study in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*, 31, 43-7.
- HAMILTON, M. 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*, 32, 50-5.
- HAMILTON, M. 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23, 56-62.
- HOPKINS, T. A., OUCHI, N., SHIBATA, R. & WALSH, K. 2007. Adiponectin actions in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*, 74, 11-8.
- HUCKANS, M., FULLER, B. E., OLAVARRIA, H., SASAKI, A. W., CHANG, M., FLORA, K. D., KOLESSAR, M., KRIZ, D., ANDERSON, J. R., VANDENBARK, A. A. & LOFTIS, J. M. 2014. Multi-analyte profile analysis of plasma immune proteins: altered expression of peripheral immune factors is associated with neuropsychiatric symptom severity in adults with and without chronic hepatitis C virus infection. *Brain Behav*, 4, 123-42.
- HUI, J. M., SUD, A., FARRELL, G. C., BANDARA, P., BYTH, K., KENCH, J. G., MCCAUGHAN, G. W. & GEORGE, J. 2003. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression [corrected]. *Gastroenterology*, 125, 1695-704.
- JACKSON, K. M., SHER, K. J. & WOOD, P. K. 2000. Prospective analysis of comorbidity: tobacco and alcohol use disorders. *J Abnorm Psychol*, 109, 679-94.
- JEONG, H. G., MIN, B. J., LIM, S., KIM, T. H., LEE, J. J., PARK, J. H., LEE, S. B., HAN, J. W., CHOI, S. H., PARK, Y. J., JANG, H. C. & KIM, K. W. 2012. Plasma adiponectin elevation in elderly individuals with subsyndromal depression. *Psychoneuroendocrinology*, 37, 948-55.
- JIANG, C. & SALTON, S. R. 2013. The Role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. *Transl Neurosci*, 4, 46-58.
- JONSSON, J. R., MOSCHEN, A. R., HICKMAN, I. J., RICHARDSON, M. M., KASER, S., CLOUSTON, A. D., POWELL, E. E. & TILG, H. 2005. Adiponectin and its receptors in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 43, 929-36.
- JU, A., CHEON, Y. H., LEE, K. S., LEE, S. S., LEE, W. Y., WON, W. Y., PARK, S. I., KIM, W. H. & KIM, D. J. 2011. The change of plasma ghrelin and leptin levels by the development of type 2 diabetes mellitus in patients with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res*, 35, 905-11.
- KALLMAN, J., O'NEIL, M. M., LARIVE, B., BOPARAI, N., CALABRESE, L. & YOUNOSSI, Z. M. 2007. Fatigue and health-related quality of life (HRQL) in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci*, 52, 2531-9.
- KANG, U. J. 2009. Biomarkers in neuropsychiatric diseases. *Neurobiol Dis*, 35, 115-6.
- KANTO, T. & HAYASHI, N. 2006. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection: multifaceted strategies subverting innate and adaptive immunity. *Intern Med*, 45, 183-91.
- KAREGE, F., VAUDAN, G., SCHWALD, M., PERROUD, N. & LA HARPE, R. 2005. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res*, 136, 29-37.

- KENIS, G., PRICKAERTS, J., VAN OS, J., KOEK, G. H., ROBAEYS, G., STEINBUSCH, H. W. & WICHERS, M. 2011. Depressive symptoms following interferon- α therapy: mediated by immune-induced reductions in brain-derived neurotrophic factor? *Int J Neuropsychopharmacol*, 14, 247-53.
- KESSLER, R. C., GRUBER, M., HETTEMA, J. M., HWANG, I., SAMPSON, N. & YONKERS, K. A. 2008. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med*, 38, 365-74.
- KORAH, T. E., EL-SAYED, S., ELSHAFIE, M. K., HAMMODA, G. E. & SAFAN, M. A. 2013. Significance of serum leptin and adiponectin levels in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus associated hepatic steatosis and fibrosis. *World J Hepatol*, 5, 74-81.
- KRAMER, L., HOFER, H., BAUER, E., FUNK, G., FORMANN, E., STEINDLMUNDA, P. & FERENCI, P. 2005. Relative impact of fatigue and subclinical cognitive brain dysfunction on health-related quality of life in chronic hepatitis C infection. *AIDS*, 19 Suppl 3, S85-92.
- KRAUS, M. R., SCHÄFER, A., CSEF, H., SCHEURLEN, M. & FALLER, H. 2000. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*, 41, 377-84.
- KUKLA, M., MAZUR, W., BUŁDAK, R. J. & ZWIRSKA-KORCZALA, K. 2011. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. *Mol Med*, 17, 1397-410.
- KUMADA, M., KIHARA, S., OUCHI, N., KOBAYASHI, H., OKAMOTO, Y., OHASHI, K., MAEDA, K., NAGARETANI, H., KISHIDA, K., MAEDA, N., NAGASAWA, A., FUNAHASHI, T. & MATSUZAWA, Y. 2004. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation*, 109, 2046-9.
- LAVANCHY, D. 2011. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect*, 17, 107-15.
- LEE, D. H., JAMAL, H., REGENSTEIN, F. G. & PERRILLO, R. P. 1997. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig Dis Sci*, 42, 186-91.
- LEVIN, F. R. 2007. Diagnosing attention-deficit/hyperactivity disorder in patients with substance use disorders. *J Clin Psychiatry*, 68 Suppl 11, 9-14.
- LIU, J., GUO, M., ZHANG, D., CHENG, S. Y., LIU, M., DING, J., SCHERER, P. E., LIU, F. & LU, X. Y. 2012a. Adiponectin is critical in determining susceptibility to depressive behaviors and has antidepressant-like activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 109, 12248-53.
- LIU, Y., HO, R. C. & MAK, A. 2012b. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*, 139, 230-9.
- LIVER, E. A. F. S. O. 2014. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 60, 392-420.
- LOMMATZSCH, M., ZINGLER, D., SCHUHBAECK, K., SCHLOETCKE, K., ZINGLER, C., SCHUFF-WERNER, P. & VIRCHOW, J. C. 2005. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging*, 26, 115-23.
- LOQUAI, C., NASHAN, D., HENSEN, P., LUGER, T. A., GRABBE, S., SUNDERKÖTTER, C. & SCHILLER, M. 2008. Safety of pegylated interferon-

- alpha-2a in adjuvant therapy of intermediate and high-risk melanomas. *Eur J Dermatol*, 18, 29-35.
- LOTRICH, F. E., ALBUSAYSI, S. & FERRELL, R. E. 2013. Brain-derived neurotrophic factor serum levels and genotype: association with depression during interferon- α treatment. *Neuropsychopharmacology*, 38, 985-95.
- MACHADO, D. E. A., SILVA, G. F., TORRES, A. R. & CERQUEIRA, A. T. 2014. Depressive symptoms and harmful alcohol use in hepatitis C patients: prevalence and correlates. *Rev Soc Bras Med Trop*, 47, 149-57.
- MALAGUARNERA, M., DI FAZIO, I., RESTUCCIA, S., PISTONE, G., FERLITO, L. & RAMPOLLO, L. 1998. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology*, 37, 93-7.
- MALLAT, A., HEZODE, C. & LOTERSZTAJN, S. 2008. Environmental factors as disease accelerators during chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 48, 657-65.
- MARCHETTI, L., KLEIN, M., SCHLETT, K., PFIZENMAIER, K. & EISEL, U. L. 2004. Tumor necrosis factor (TNF)-mediated neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity is enhanced by N-methyl-D-aspartate receptor activation. Essential role of a TNF receptor 2-mediated phosphatidylinositol 3-kinase-dependent NF-kappa B pathway. *J Biol Chem*, 279, 32869-81.
- MARQUES-VIDAL, P., BOCHUD, M., PACCAUD, F., MOOSER, V., WAEBER, G. & VOLLENWEIDER, P. 2010. Distribution of plasma levels of adiponectin and leptin in an adult Caucasian population. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 72, 38-46.
- MARTIN, K. A., KRAHN, L. E., BALAN, V. & ROSATI, M. J. 2007. Modafinil's use in combating interferon-induced fatigue. *Dig Dis Sci*, 52, 893-6.
- MARTINS, T., NARCISO-SCHIAVON, J. L. & SCHIAVON, L. E. L. 2011. [Epidemiology of hepatitis C virus infection]. *Rev Assoc Med Bras*, 57, 107-12.
- MARTÍN-SANTOS, R., DÍEZ-QUEVEDO, C., CASTELLVÍ, P., NAVINÉS, R., MIQUEL, M., MASNOU, H., SOLER, A., ARDEVOL, M., GARCÍA, F., GALERAS, J. A., PLANAS, R. & SOLÀ, R. 2008. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 27, 257-65.
- MAYER, O., FILIPOVSKÝ, J., GALOVCOVÁ, M., BRUTHANS, J., HRBKOVÁ, J., VRZALOVÁ, J., CÍFKOVÁ, R. & SIMON, J. 2010. An inverse association between serum leptin concentration and reported alcohol intake in patients with manifest vascular disease. *Eur J Clin Nutr*, 64, 1350-7.
- MCDONALD, J., JAYASURIYA, J., BINDLEY, P., GONSALVEZ, C. & GLUSESKA, S. 2002. Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 17, 171-6.
- MCKEE, S. A. & WEINBERGER, A. H. 2013. How can we use our knowledge of alcohol-tobacco interactions to reduce alcohol use? *Annu Rev Clin Psychol*, 9, 649-74.
- MEDEIROS, L. P., KAYO, M., MEDEIROS, R. B., LIMA, M. B. & MELLO, C. E. 2014. Interferon-induced depression in patients with hepatitis C: an epidemiologic study. *Rev Assoc Med Bras*, 60, 35-9.
- MENDOZA, T. R., WANG, X. S., CLEELAND, C. S., MORRISSEY, M., JOHNSON, B. A., WENDT, J. K. & HUBER, S. L. 1999. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*, 85, 1186-96.

- MESSINA, J. P., HUMPHREYS, I., FLAXMAN, A., BROWN, A., COOKE, G. S., PYBUS, O. G. & BARNES, E. 2015. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*, 61, 77-87.
- MILLER, A. H., MALETIC, V. & RAISON, C. L. 2009. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*, 65, 732-41.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. 2012. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais - Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Brasília.
- MODABBERNIA, A., ASHRAFI, M., KEYVANI, H., TASLIMI, S., POORKAVEH, A., MERAT, S., POUSTCHI, H. & MALEKZADEH, R. 2011. Brain-derived neurotrophic factor predicts physical health in untreated patients with hepatitis C. *Biol Psychiatry*, 70, e31-2.
- MODABBERNIA, A., POUSTCHI, H. & MALEKZADEH, R. 2013. Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infection: a selective literature review. *Hepat Mon*, 13, e8340.
- MOHD HANAFIAH, K., GROEGER, J., FLAXMAN, A. D. & WIERSMA, S. T. 2013. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 57, 1333-42.
- MONTELEONE, P., CASTALDO, E. & MAJ, M. 2008. Neuroendocrine dysregulation of food intake in eating disorders. *Regul Pept*, 149, 39-50.
- MORAIS-DE-JESUS, M., DALTRO-OLIVEIRA, R., PETTERSEN, K. M., DANTAS-DUARTE, A., AMARAL, L. D., CAVALCANTI-RIBEIRO, P., SANTOS, C. T., SCHINONI, M. I., NETTO, L. R., ARAÚJO-DE-FREITAS, L., PARANÁ, R., MIRANDA-SCIPPA, A., KOENEN, K. C. & QUARANTINI, L. C. 2014. Hepatitis C virus infection as a traumatic experience. *PLoS One*, 9, e110529.
- MORENO, R. A. & MORENO, D. A. 1998. Escalas de depressão de Montgomery & Åsberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiquiatr Clin*, 25, 262-72.
- MOURA, A. S., CARMO, R. A., TEIXEIRA, A. L., LEITE, V. H. & ROCHA, M. O. 2010. Soluble inflammatory markers as predictors of liver histological changes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 29, 1153-61.
- NERI, S., PULVIRENTI, D. & BERTINO, G. 2006. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig*, 26, 655-62.
- NEUMAN, M. G., BENHAMOU, J. P., MARCELLIN, P., VALLA, D., MALKIEWICZ, I. M., KATZ, G. G., TREPO, C., BOURLIERE, M., CAMERON, R. G., COHEN, L., MORGAN, M., SCHMILOVITZ-WEISS, H. & BEN-ARI, Z. 2007. Cytokine-chemokine and apoptotic signatures in patients with hepatitis C. *Transl Res*, 149, 126-36.
- NOVICK, D. M., SWARTZ, H. A. & FRANK, E. 2010. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence. *Bipolar Disord*, 12, 1-9.
- O'BRIEN, S. M., SCOTT, L. V. & DINAN, T. G. 2004. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol*, 19, 397-403.
- O'LEARY, J. G., LEPE, R. & DAVIS, G. L. 2008. Indications for liver transplantation. *Gastroenterology*, 134, 1764-76.
- OPALEYE, E. S., SANCHEZ, Z. M., MOURA, Y. G., GALDURÓZ, J. C., LOCATELLI, D. P. & NOTO, A. R. 2012. The Brazilian smoker: a survey in the largest cities of Brazil. *Rev Bras Psiquiatr*, 34, 43-51.

- OSNA, N. A., GANESAN, M. & KHARBANDA, K. K. 2015. Hepatitis C, Innate Immunity and Alcohol: Friends or Foes? *Biomolecules*, 5, 76-94.
- OTSUKA, R., YATSUYA, H., TAMAKOSHI, K., MATSUSHITA, K., WADA, K. & TOYOSHIMA, H. 2006. Perceived psychological stress and serum leptin concentrations in Japanese men. *Obesity (Silver Spring)*, 14, 1832-8.
- OUCHI, N., KIHARA, S., FUNAHASHI, T., MATSUZAWA, Y. & WALSH, K. 2003. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol*, 14, 561-6.
- OUCHI, N., PARKER, J. L., LUGUS, J. J. & WALSH, K. 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 11, 85-97.
- PAE, C. U., MARKS, D. M., PATKAR, A. A., MASAND, P. S., LUYTEN, P. & SERRETTI, A. 2009. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother*, 10, 1561-70.
- PALMER, C., HAMPARTZOUMIAN, T., LLOYD, A. & ZEKRY, A. 2008. A novel role for adiponectin in regulating the immune responses in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 48, 374-84.
- PAPAKOSTAS, G. I. 2008. Tolerability of modern antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 69 Suppl E1, 8-13.
- PAPIĆ, N., ŽIDOVEC LEPEJ, S., KURELAC, I., ČAJIĆ, V., BUDIMIR, J., DUŠEK, D. & VINCE, A. 2011. Treatment of chronic hepatitis C in Croatian war veterans: experiences from Croatian reference center for viral hepatitis. *Croat Med J*, 52, 35-40.
- PARISE, E., CHEINQUER, H., CRESPO, D., MEIRELLES, A., MARTINELLI, A., SETTE, H., GALLIZI, J., SILVA, R., LACET, C., CORREA, E., COTRIM, H., FONSECA, J., PARANÁ, R., SPINELLI, V., AMORIM, W., TATSCH, F., PESSOA, M. & GROUP, B. P. C. S. 2006. Peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) plus ribavirin (COPEGUS) in retreatment of chronic hepatitis C patients, nonresponders and relapsers to previous conventional interferon plus ribavirin therapy. *Braz J Infect Dis*, 10, 11-6.
- PERONE, C., DEL CASTILLO, D. M., PEREIRA, G. L., CARVALHO, N. E. O., JANUÁRIO, J. N. & TEIXEIRA, R. 2008. [High prevalence of genotype 1 in individuals with hepatitis C in Belo Horizonte, MG]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 41, 238-42.
- POORDAD, F. & KHUNGAR, V. 2011. Emerging therapeutic options in hepatitis C virus infection. *Am J Manag Care*, 17 Suppl 4, S123-30.
- POUSTCHI, H., NEGRO, F., HUI, J., CUA, I. H., BRANDT, L. R., KENCH, J. G. & GEORGE, J. 2008. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol*, 48, 28-34.
- POYNARD, T., CACOUB, P., RATZIU, V., MYERS, R. P., DEZAILLES, M. H., MERCADIER, A., GHILLANI, P., CHARLOTTE, F., PIETTE, J. C., MOUSSALLI, J. & GROUP, M. 2002. Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 9, 295-303.
- PRASKO, J., DIVEKY, T., GRAMBAL, A. & LATALOVA, K. 2010. Suicidal patients. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 154, 265-73.
- PRATHER, A. A., RABINOVITZ, M., POLLOCK, B. G. & LOTRICH, F. E. 2009. Cytokine-induced depression during IFN-alpha treatment: the role of IL-6 and sleep quality. *Brain Behav Immun*, 23, 1109-16.

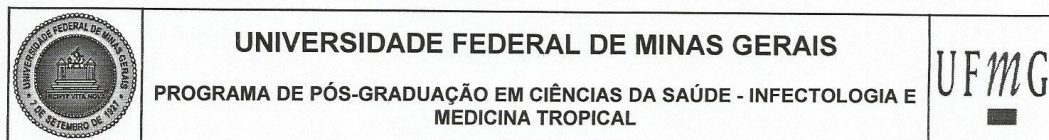
- PRATI, D. 2006. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol*, 45, 607-16.
- PSILOPANAGIOTI, A., PAPADAKI, H., KRANIOTI, E. F., ALEXANDRIDES, T. K. & VARAKIS, J. N. 2009. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology*, 89, 38-47.
- QUARANTINI, L. C., BRESSAN, R. A., GALVÃO, A., BATISTA-NEVES, S., PARANÁ, R. & MIRANDA-SCIPPA, A. 2007. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon- alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int*, 27, 1098-102.
- QUARANTINI, L. C., MIRANDA-SCIPPA, A., BATISTA-NEVES, S., POWELL, V. B., ABREU, N., ABREU, K. C., MOURA, I., CRANE, J., SAMPAIO, A. S., NETTO, L. R., DEOLIVEIRA, I. R., PARANÁ, R., BRESSAN, R. A. & LACERDA, A. L. 2009. A neuropsychological study comparing patients infected with HCV and HBV without psychiatric comorbidities. *J Med Virol*, 81, 1184-8.
- QUARANTINI, L. C., MIRANDA-SCIPPA, A., SCHINONI, M. I., SAMPAIO, A. S., SANTOS-JESUS, R., BRESSAN, R. A., TATSCH, F., DE OLIVEIRA, I. & PARANA, R. 2006. Effect of amantadine on depressive symptoms in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon: a randomized, controlled pilot study. *Clin Neuropharmacol*, 29, 138-43.
- RAISON, C. L., BORISOV, A. S., BROADWELL, S. D., CAPURON, L., WOOLWINE, B. J., JACOBSON, I. M., NEMEROFF, C. B. & MILLER, A. H. 2005. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*, 66, 41-8.
- RAISON, C. L., BORISOV, A. S., MAJER, M., DRAKE, D. F., PAGNONI, G., WOOLWINE, B. J., VOGT, G. J., MASSUNG, B. & MILLER, A. H. 2009. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry*, 65, 296-303.
- RAISON, C. L., BORISOV, A. S., WOOLWINE, B. J., MASSUNG, B., VOGT, G. & MILLER, A. H. 2010a. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry*, 15, 535-47.
- RAISON, C. L., CAPURON, L. & MILLER, A. H. 2006. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*, 27, 24-31.
- RAISON, C. L., RYE, D. B., WOOLWINE, B. J., VOGT, G. J., BAUTISTA, B. M., SPIVEY, J. R. & MILLER, A. H. 2010b. Chronic interferon-alpha administration disrupts sleep continuity and depth in patients with hepatitis C: association with fatigue, motor slowing, and increased evening cortisol. *Biol Psychiatry*, 68, 942-9.
- RAISON, C. L., WOOLWINE, B. J., DEMETRASHVILI, M. F., BORISOV, A. S., WEINREIB, R., STAAB, J. P., ZAJECKA, J. M., BRUNO, C. J., HENDERSON, M. A., REINUS, J. F., EVANS, D. L., ASNIS, G. M. & MILLER, A. H. 2007. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*, 25, 1163-74.
- REYNOLDS, B. 2006. A review of delay-discounting research with humans: relations to drug use and gambling. *Behav Pharmacol*, 17, 651-67.
- RUSSO, S., KEMA, I. P., HAAGSMA, E. B., BOON, J. C., WILLEMSE, P. H., DEN BOER, J. A., DE VRIES, E. G. & KORF, J. 2005. Irritability rather than depression during interferon treatment is linked to increased tryptophan catabolism. *Psychosom Med*, 67, 773-7.

- RYO, M., NAKAMURA, T., KIHARA, S., KUMADA, M., SHIBAZAKI, S., TAKAHASHI, M., NAGAI, M., MATSUZAWA, Y. & FUNAHASHI, T. 2004. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*, 68, 975-81.
- SAAD, Y., AHMED, A., SALEH, D. A. & DOSS, W. 2013. Adipokines and insulin resistance, predictors of response to therapy in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus genotype 4. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 25, 920-5.
- SAREEN, J., COX, B. J., AFIFI, T. O., DE GRAAF, R., ASMUNDSON, G. J., TEN HAVE, M. & STEIN, M. B. 2005. Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. *Arch Gen Psychiatry*, 62, 1249-57.
- SARKAR, S., JIANG, Z., EVON, D. M., WAHED, A. S. & HOOFNAGLE, J. H. 2012. Fatigue before, during and after antiviral therapy of chronic hepatitis C: results from the Virahep-C study. *J Hepatol*, 57, 946-52.
- SCHAEFER, M., CAPURON, L., FRIEBE, A., DIEZ-QUEVEDO, C., ROBAYEYS, G., NERI, S., FOSTER, G. R., KAUTZ, A., FORTON, D. & PARIANTE, C. M. 2012. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*, 57, 1379-90.
- SCHERER, P. E., WILLIAMS, S., FOGLIANO, M., BALDINI, G. & LODISH, H. F. 1995. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 270, 26746-9.
- SEN, S., DUMAN, R. & SANACORA, G. 2008. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*, 64, 527-32.
- SEVERTSON, S. G., HEDDEN, S. L., MARTINS, S. S. & LATIMER, W. W. 2010. Patterns of Cognitive Impairments Among Heroin and Cocaine Users: The Association With Self-Reported Learning Disabilities and Infectious Disease. *J Learn Disabil*.
- SHEEHAN, D. V., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., AMORIM, P., JANAVS, J., WEILLER, E., HERGUETA, T., BAKER, R. & DUNBAR, G. C. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- SHEN, J., HOSSAIN, N., STREINER, D. L., RAVINDRAN, A. V., WANG, X., DEB, P., HUANG, X., SUN, F. & SHAPIRO, C. M. 2011. Excessive daytime sleepiness and fatigue in depressed patients and therapeutic response of a sedating antidepressant. *J Affect Disord*, 134, 421-6.
- SKAPINAKIS, P., LEWIS, G. & MAVREAS, V. 2004. Temporal relations between unexplained fatigue and depression: longitudinal data from an international study in primary care. *Psychosom Med*, 66, 330-5.
- SOCKALINGAM, S., LINKS, P. S. & ABBEY, S. E. 2011. Suicide risk in hepatitis C and during interferon-alpha therapy: a review and clinical update. *J Viral Hepat*, 18, 153-60.
- SOCZYNSKA, J. K., KENNEDY, S. H., WOLDEYOHANNES, H. O., LIAUW, S. S., ALSUWAIDAN, M., YIM, C. Y. & MCINTYRE, R. S. 2011. Mood disorders and obesity: understanding inflammation as a pathophysiological nexus. *Neuromolecular Med*, 13, 93-116.
- STANFORD, M. S., MATHIAS, C. W., DOUGHERTY, D. M., LAKE, S. L., ANDERSON, N. E. & PATTON, J. H. 2009. Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Pers Individ Dif*, 47, 385-95.

- STRAZZA, L., MASSAD, E., AZEVEDO, R. S. & CARVALHO, H. B. 2007. [Behavior associated with HIV and HCV infection in female prison inmates in São Paulo, Brazil]. *Cad Saude Publica*, 23, 197-205.
- SULKOWSKI, M. S., WASSERMAN, R., BROOKS, L., BALL, L. & GISH, R. 2004. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 11, 243-50.
- SZABO, G., WANDS, J. R., EKEN, A., OSNA, N. A., WEINMAN, S. A., MACHIDA, K. & JOE WANG, H. 2010. Alcohol and hepatitis C virus--interactions in immune dysfunctions and liver damage. *Alcohol Clin Exp Res*, 34, 1675-86.
- TAYLOR, G., MCNEILL, A., GIRLING, A., FARLEY, A., LINDSON-HAWLEY, N. & AVEYARD, P. 2014. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 348, g1151.
- TEIXEIRA, A. L., BARBOSA, I. G., DINIZ, B. S. & KUMMER, A. 2010. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med*, 4, 871-87.
- TEIXEIRA, A. L., BAUER, M. E., NICOLATO, R., REIS, H. J. & PALOTÁS, A. 2008. Cytokines and the brain: Beyond immune response. *Signal Transduction in Nervous Cells*.
- TEIXEIRA, A. L., DE SOUZA, R. T., ZANETTI, M. V., BRUNONI, A. R., BUSATTO, G. F., ZARATE, C. A., GATTAZ, W. F. & MACHADO-VIEIRA, R. 2015. Increased plasma levels of soluble TNF receptors 1 and 2 in bipolar depression and impact of lithium treatment. *Hum Psychopharmacol*, 30, 52-6.
- TEUBER, G., SCHÄFER, A., RIMPEL, J., PAUL, K., KEICHER, C., SCHEURLLEN, M., ZEUZEM, S. & KRAUS, M. R. 2008. Deterioration of health-related quality of life and fatigue in patients with chronic hepatitis C: Association with demographic factors, inflammatory activity, and degree of fibrosis. *J Hepatol*, 49, 923-9.
- THE-WHOQOL-GROUP 1998. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*, 28, 551-8.
- THOMAS, M. A. & SMITH, A. P. 2006. An investigation of the long-term benefits of antidepressant medication in the recovery of patients with chronic fatigue syndrome. *Hum Psychopharmacol*, 21, 503-9.
- TILG, H. & MOSCHEN, A. R. 2006. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 6, 772-83.
- TOHME, R. A. & HOLMBERG, S. D. 2012. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clin Infect Dis*, 54, 1167-78.
- UDINA, M., CASTELLVÍ, P., MORENO-ESPAÑA, J., NAVINÉS, R., VALDÉS, M., FORNS, X., LANGOHR, K., SOLÀ, R., VIETA, E. & MARTÍN-SANTOS, R. 2012. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 73, 1128-38.
- VAN DER MEER SANCHEZ, Z., DE OLIVEIRA, L. G. & NAPPO, S. A. 2008. Religiosity as a protective factor against the use of drugs. *Subst Use Misuse*, 43, 1476-86.
- VAN GOOL, A. R., KRUIT, W. H., ENGELS, F. K., STOTER, G., BANNINK, M. & EGGERMONT, A. M. 2003. Neuropsychiatric side effects of interferon-alfa therapy. *Pharm World Sci*, 25, 11-20.
- VIANA, M. C. & ANDRADE, L. H. 2012. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr*, 34, 249-60.

- VON DIEMEN, L., SZOBOT, C. M., KESSLER, F. & PECHANSKY, F. 2007. Adaptation and construct validation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS 11) to Brazilian Portuguese for use in adolescents. *Rev Bras Psiquiatr*, 29, 153-6.
- WAJANT, H., PFIZENMAIER, K. & SCHEURICH, P. 2003. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*, 10, 45-65.
- WANG, J., CAMPBELL, I. L. & ZHANG, H. 2008. Systemic interferon-alpha regulates interferon-stimulated genes in the central nervous system. *Mol Psychiatry*, 13, 293-301.
- WANG, J. & HE, M. 2015. Levels of serum brain-derived neurotrophic factor in Type 2 diabetes mellitus patients with and without depressive symptoms. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 47, 137-8.
- WANG, S. N., LEE, K. T. & KER, C. G. 2010. Leptin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 16, 5801-9.
- WEBER-HAMANN, B., KRATZSCH, J., KOPF, D., LEDERBOGEN, F., GILLES, M., HEUSER, I. & DEUSCHLE, M. 2007. Resistin and adiponectin in major depression: the association with free cortisol and effects of antidepressant treatment. *J Psychiatr Res*, 41, 344-50.
- WEDEMEYER, I., BECHMANN, L. P., ODENTHAL, M., JOCHUM, C., MARQUITAN, G., DREBBER, U., GERKEN, G., GIESELER, R. K., DIENES, H. P. & CANBAY, A. 2009. Adiponectin inhibits steatotic CD95/Fas up-regulation by hepatocytes: therapeutic implications for hepatitis C. *J Hepatol*, 50, 140-9.
- WEISSENBORN, K., KRAUSE, J., BOKEMEYER, M., HECKER, H., SCHÜLER, A., ENNEN, J. C., AHL, B., MANNS, M. P. & BÖKER, K. W. 2004. Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol*, 41, 845-51.
- WHO 1992. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization.
- WICHERS, M. C., KENIS, G., KOEK, G. H., ROBAEYS, G., NICOLSON, N. A. & MAES, M. 2007. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res*, 62, 207-14.
- WONG, T. & LEE, S. S. 2006. Hepatitis C: a review for primary care physicians. *CMAJ*, 174, 649-59.
- ZALAI, D., SHERMAN, M., MCSHANE, K., SHAPIRO, C. M. & CARNEY, C. E. 2015. The importance of fatigue cognitions in chronic hepatitis C infection. *J Psychosom Res*, 78, 193-8.
- ZEREMSKI, M., PETROVIC, L. M. & TALAL, A. H. 2007. The role of chemokines as inflammatory mediators in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*, 14, 675-87.
- ZIGMOND, A. S. & SNAITH, R. P. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 67, 361-370.

10 APÊNDICES E ANEXOS



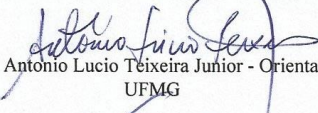
FOLHA DE APROVAÇÃO

**"TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM HEPATITE C
CRÔNICA: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E BIOMARCADORES"**

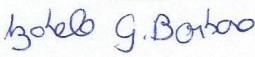
BRUNO COPIO FABREGAS

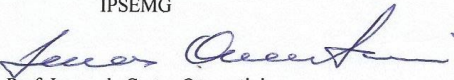
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL.

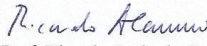
Aprovada em 27 de fevereiro de 2015, pela banca constituída pelos membros:


 Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador
 UFMG


 Prof. Vandack Alencar Nobre Junior
 UFMG


 Prof. Izabela Guimarães Barbosa
 IPSEMG


 Prof. Lucas de Castro Quarantini
 UFBA


 Prof. Ricardo Andrade Carmo
 Hemominas

Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2015.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DO ALUNO BRUNO COPIO FABREGAS

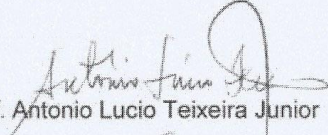
Realizou-se, no dia 27 de fevereiro de 2015, às 13:30 horas, Sala 029 - andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 129ª defesa de tese, intitulada "TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E BIOMARCADORES", apresentada por BRUNO COPIO FABREGAS, número de registro 2011659803, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicina pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador (UFMG), Prof. Vandack Alencar Nobre Junior (UFMG), Profa. Izabela Guimarães Barbosa (IPSEMG), Prof. Lucas de Castro Quarantini (UFBA) e Prof. Ricardo Andrade Carmo (Hemominas).


A Comissão considerou a tese:


- Aprovada
 Reprovada

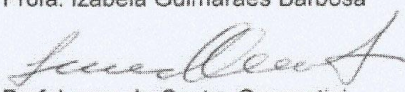
Finalizados os trabalhos, foi lavrada a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada pelos membros da Comissão.


Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2015.


Prof. Antonio Lucio Teixeira Junior


Prof. Vandack Alencar Nobre Junior


Profa. Izabela Guimarães Barbosa


Prof. Lucas de Castro Quarantini


Prof. Ricardo Andrade Carmo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: HEPATITE C E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Pesquisador Responsável: BRUNO CÓPIO FÁBREGAS

Nome do voluntário: _____

Introdução: O(A) Sr.(a) está sendo convidado(a), voluntariamente, a participar de um estudo científico. Antes de aceitar, é importante que você leia e compreenda as explicações deste termo de consentimento livre e esclarecido. Este termo descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar a frequência de problemas emocionais entre os pacientes portadores de hepatite C crônica, submetidos ou não ao tratamento com o medicamento chamado interferon, e a relação com a concentração de algumas substâncias, denominadas marcadores biológicos, no sangue.

Resumo: Problemas emocionais e psiquiátricos (depressão, ansiedade, alteração do sono e irritabilidade) parecem ser mais frequentes nos indivíduos que têm hepatite C crônica. O melhor conhecimento da coexistência entre transtornos psiquiátricos e hepatite C crônica pode nos ajudar a melhorar o tratamento e a qualidade de vida dos pacientes.

Procedimentos: Este estudo irá consistir de uma entrevista inicial para coletarmos algumas informações sobre dados sócio-demográficos (idade, sexo, escolaridade, profissão, estado civil, religião), sobre alguns comportamentos de risco para contaminação pelo vírus da hepatite C, sobre o estado atual e desenvolvimento da doença (hepatite C crônica) e seu tratamento, sobre outras doenças clínicas associadas, medicações em uso, padrão de uso de álcool, tabaco e outras drogas. Um psiquiatra treinado aplicará diversos questionários para a avaliação da presença ou ausência de sintomas/problemas emocionais e psiquiátricos, o que deve levar, em média, 60 a 90 minutos. Poderá haver até duas entrevistas adicionais, em dias diferentes, de acordo com o seu consentimento livre e esclarecido – sempre no mesmo dia das consultas habituais com o médico assistente do CTR/Orestes Diniz. Haverá também coleta de sangue, por profissional treinado, em até três ocasiões diferentes, com intervalo mínimo de três meses entre elas. Pode haver dor local e/ou pequeno hematoma no local da punção.

Benefícios: A pesquisa não proverá necessariamente benefício direto. Se os questionários aplicados identificarem presença de sintomas psiquiátricos significativos, você será devidamente orientado a procurar tratamento especializado. Seu médico assistente poderá ser comunicado a respeito desses possíveis problemas emocionais/psiquiátricos, desde que você concorde previamente. Os participantes

poderão beneficiar-se ainda de forma indireta na medida em que as informações obtidas podem contribuir para uma melhor compreensão dos transtornos emocionais associados à hepatite C crônica.

Confidencialidade: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe de pesquisadores responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG.

Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação neste estudo a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento no CTR/Orestes Diniz.

Compensação: Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

Emergência / contato com a Comissão de Ética: Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o pesquisador Bruno Cópio Fábregas nos telefones 3213-2451 ou 8812-6567, a Comissão de Ética em Pesquisa – UFMG, no telefone 3409-4592 (Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2o andar - sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP 31270-901), ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa - Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, no telefone 3277-5309 (Av. Afonso Pena, 2336, 9º andar, Bairro Funcionários, Belo Horizonte, MG - Brasil).

Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Nome do Paciente: _____ RG: _____

Assinatura do Paciente: _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Belo Horizonte, Data: ____/____/____



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

Parecer nº. ETIC 560/08

**Interessado(a): Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 03 de dezembro de 2008, o projeto de pesquisa intitulado "**Hepatite C e transtornos psiquiátricos**" 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.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. T. Marques Amaral', is positioned above the name of the signatory.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte
Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

Parecer 070.2008

Pesquisador Responsável: Bruno Cópio Fábregas

Orientador: Prof. Ricardo Andrade Carmo

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte – CEP/SMSA/BH aprovou em 13 de abril de 2009 o projeto de pesquisa intitulado “**HEPATITE C E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS**”, bem como seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao CEP um ano após início do projeto ou ao final deste, se em prazo inferior a um ano.



Celeste de Souza Rodrigues

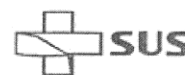
Coordenadora do CEP/SMSA/BH

Celeste de Souza Rodrigues - BM. 37316-1

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa - SMSA/BH



Prefeitura Municipal de
Belo Horizonte



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE
BELO HORIZONTE (CEP-SMSA/PBH)

Apreciação de Emenda

Parecer nº 070.2008Ad1A

Protocolo: 070.2008

Título da Pesquisa: "Hepatite C e transtornos Psiquiátricos"

Pesquisador: Bruno Cópio Fábregas

Objetivo Geral: Avaliar a frequência de sintomas e transtornos psiquiátricos em pacientes do Ambulatório Orestes Diniz com hepatite C crônica (HCC) e a sua associação com o uso de interferon alfa/interferon alfa peguilado (IFN- α) e marcadores biológicos.

Proposta de Emenda

O pesquisador solicita modificação da data prevista para conclusão do estudo, de dezembro de 2012 para dezembro de 2013.

A proposta está fundamentada na dificuldade de recrutamento de indivíduos para a avaliação longitudinal que atendessem aos critérios de inclusão/exclusão descritos na metodologia.

Parecer

O projeto cumpriu os requisitos da Resolução CNS 196/96, tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte.

Salienta-se que o sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.

O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou, aguardando seu parecer, exceto nos casos previstos na Resolução CNS 196/96. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas previamente para apreciação do CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios anuais, a partir da data de aprovação, devem ser apresentados ao CEP para acompanhamento da pesquisa. Ao término da pesquisa deve ser apresentado relatório final.


Eduardo Prates Miranda

Coordenador do CEP-SMSA/PBH

Belo Horizonte, 29 de janeiro de 2013.

1. DADOS BÁSICOS: PROJETO “HEPATITE C E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS”	
1.1 N° Ordem: _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.2 Data do preenchimento do formulário: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.3 Investigador (nome): _____ Med.Infect.: _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.4 N° do prontuário: _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.5 Data da primeira consulta no CTR-DIP: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.6 Data de nascimento: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.7 Idade completa no dia da triagem (em anos): _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.8 Sexo: 1. feminino 2. masculino 9. IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.9 Cor: 1.branca 2.negra 3.pardo 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.10 Estado civil: 1.solteiro 2.casado/amasiado 3.separado 4.viúvo 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.11 Escolaridade (anos completos de estudo): _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.12 Data do diagnóstico da infecção pelo vírus da hepatite C: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.13.1 Já fez (ou faz) tratamento antiviral para hepatite C? 1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.13.2 Se sim, especificar tipo e data: 1. INF 2. INF+RBV 3. PEG-IFN 4. PEG-IFN+RBV 5. Outro: _____ 8. NA 9. IG	_ _ _ _ _ _ _ _ _
Primeiro tratamento: _____ Data início: ___/___/___ Término: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
Segundo tratamento: _____ Data início: ___/___/___ Término: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
Terceiro tratamento: _____ Data início: ___/___/___ Término: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
Quarto tratamento: _____ Data início: ___/___/___ Término: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.14.1 Hemotransusão-----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.14.2 Data: ___/___/___ NA 888888 IGN 999999	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.14.3 Uso de drogas ilícitas-----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.14.4 Uso de drogas ilícitas injetáveis -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.14.5 Outra (especificar _____)-----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.15.1 Etilismo atual (no último ano)?-----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.15.2 História de etilismo prévio? -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.15.3 Há quanto anos parou de beber? _____ 88.NA 99.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.16 Tabagismo: 1. Atual 2. Passado 3. Nunca fumou 8. NA 9. IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.17.1 Faz uso contínuo de alguma medicação? -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN Especificar _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.17.2 Faz uso contínuo de medicamento controlado? -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN Especificar _____ Espec. _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.17.3 Já usou algum medicamento controlado? -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN Especificar _____ Espec. _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.18.1 Faz tratamento com psiquiatra? -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.18.2 Já fez tratamento com psiquiatra? -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.18.3 Faz tratamento com psicólogo(a)? -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.18.4 Já fez tratamento com psicólogo(a)?-----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.18.5 Já foi internado em hospital ou ala psiquiátrica? -----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.18.6 Quantas vezes? _____ NA---88 IGN---99	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.18.7 Tempo máximo de internação em dias: _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.19 Genótipo viral: _____ NA---8 IGN---9	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.20 Biópsia hepática disponível? 1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.20.1 Se disponível, data da última: ___/___/___	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.20.2 Atividade inflamatória: 0.A0 1.A1 2.A2 3.A3 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.20.3 Fibrose: 0.F0 1.F1 2.F2 3.F3 4.F4 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.20.4 Esteatose: 0. Ausente 1. Até 33% 2. 33-66% 3. >66% 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.21.1 Apresenta sinais e/ou sintomas clínicos de insuf. Hepática?-----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN especificar _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.21.2 Hepatocarcinoma-----1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.22 Comorbidades: _____	_ _ _ _ _ _ _ _ _
1.23.1 Paciente está em uso de INF ou PEG-IFN Sim Não NA IGN	_ _ _ _ _ _ _ _ _

há pelo menos 8 semanas? 1.23.2 Paciente fez uso de INF ou PEG-IFN nos últimos doze meses?	1 Sim 1	2 Não 2	8 NA 8	9 IGN 9	<input type="checkbox"/> ← Transversal <input type="checkbox"/> ← Longitudinal
1.24 O paciente e/ou responsável após ler e compreender o TCLE IGN aceitaram participar do estudo? 9		Sim	Não	NA	
		1	2	8	<input type="checkbox"/> ← ←
1.25 Se NÃO, especificar o motivo:					
1.26 Obs.:					

2. DADOS AMPLOS: PROJETO “HEPATITE C E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS”					
2.1 N° Ordem: ____					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.2 Data do preenchimento do formulário: ____/____/____					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.3 Investigador (nome): _____ Med.Infect.: _____					<input type="checkbox"/>
2.4 N° do prontuário: _____					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.5.3 Naturalidade: 1.BH 2.RMBH 3.Interior MG 4.Outro Estado (UF) 5.Outro País 9.IGN Município: _____					<input type="checkbox"/>
2.5.4 Residência: 1.BH 2.RMBH 3.Interior MG 4.Outro Estado (UF) 5.Outro País 9.IGN Município: _____					<input type="checkbox"/>
2.6.1 Mora sozinho? 1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN					<input type="checkbox"/>
2.6.2 Número de filhos: ____					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.7.1 Religião: 1.Católico 2.Evangélico 3.Espírita 4.Outra 5.Não possui, porém crê em Deus 6. Não possui e não crê em Deus 9.IGN Especificar: _____					<input type="checkbox"/>
2.7.2 É praticante? 1.Sim, diariamente 2.Sim, semanalmente 3.Sim, mensalmente 4.Sim, menos que mensalmente 5.Não 8.NA 9.IGN					<input type="checkbox"/>
2.8.1 Ocupação:					
2.8.2 Situação trabalhista: Trabalho remunerado no setor formal-----1 Trabalho remunerado no setor informal-----2 Não exerce trabalho remunerado-----3 NA-----8 IGN-----9					<input type="checkbox"/>
2.8.3 Previdência: 1.Aposentado 2.Aposentado invalidez 3.Aposentado invalidez rel. à HCC 4.Pensionista 5.Auxílio-doença 6.Auxílio-doença rel à HCC 7.Não recebe benefício 8.NA 9.IGN					<input type="checkbox"/>
2.9.1 Tem idéia de como foi contaminado pelo vírus da Hep.C? 1.Não 2.Sim(acha) 3.Sim(convicto) 8.NA 9.IGN _____					<input type="checkbox"/>
2.9.2 Data provável da contaminação pelo vírus da hepatite C: ____/____/____ 8.NA 9.IGN					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2.9.3 Acha que possuía informações necessárias para prevenção da contaminação pelo vírus da Hepatite C? 1.Sim 2.Não 8.NA 9.IGN					<input type="checkbox"/>
2.9.4 Outros fatores associados à maior prevalência de HCC: Sim Não NA IGN					
2.9.4.1 Não uso/uso irregular de preservativos-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.2 Tabagismo atual-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.3 Cigarros por dia: ____					
2.9.4.4 Tabagismo no passado-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.5 Anos/maço: ____					
2.9.4.6 Outra DST no passado-----1 Especificar: _____		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.7 Morador de rua (ou ex-morador)-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.8 Presidiário ou ex-presidiário-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.9 Troca de sexo por álcool e/ou drogas/bens-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.10 Pediu para fazer exame laboratorial para DST-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.11 Avaliação de risco prejudicada-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.9.4.12 Outro _____)-----1		2	8	9	<input type="checkbox"/>

2.10 História familiar (pais, filhos, irmãos, primos, tios, avós)	Sim	Não	NA	
IGN				<input type="checkbox"/>
2.10.1 Depressão-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.2 Ansiedade-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.3 Bipolar-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.4 Esquizofrenia-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.5 TOC-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.6 Pânico-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.7 Fobia (social ou específica) -----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.8 Alcoolismo-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.9 Dependência de droga ilícita-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.10 Dependência de droga ilícita injetável-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.11 HIV, hepatite B ou C-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.12 Tentativa de suicídio(_____)---1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.13 Suicídio consumado(_____)-----1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
2.10.14 Pai, mãe, filho ou irmão já usou medicamento controlado?---1	2	8	9	<input type="checkbox"/>
Especificar: _____				

2.11 Dose IFN- α _____	Dose PEG IFN- α _____			Dose
Ribavirina _____				
2.12 Peso (Kgf.) _____, _____	Altura (cm.) _____			
2.13 Exame físico (dados positivos): _____				

2.14 Exames laboratoriais (data ___/___/___)				
TGO _____	TGP _____	Gama-GT _____	Fosfatase alcalina _____	
Bb total _____, _____	Bb direta _____, _____	Albumina _____, _____	RNI _____, _____	
Hem _____, _____ M	Hb _____, _____	Ht _____, _____	VCM _____, _____	
Leucócitos _____	Neutrófilos _____	Linfócitos _____		
Plaquetas _____ mil	TSH _____, _____	T4L _____, _____	Carga viral _____	
Glicose _____	Cr _____, _____	Ur _____, _____		
AValiação ESPECIALIZADA: PROJETO “HEPATITE C E TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS”				
Data do preenchimento do formulário: ___/___/___				
M.I.N.I. PLUS -				
atual: _____				

C1___ C2___ C3___ C4___				
(Maneira _____)				
C5___ C6___				
(Maneira _____)				
M.I.N.I. PLUS - passado ou vida				
inteira: _____				

Avaliação Global de Funcionamento: _____				

Psicopatologia: _____ _____ _____ _____	
Observações: _____ _____ _____	
Check list:	<input type="checkbox"/> Controle <input type="checkbox"/> Caso___
<input type="checkbox"/> Dados básicos _____ <input type="checkbox"/> Mini-mental _____ <input type="checkbox"/> TCLE _____ PLUS _____ <input type="checkbox"/> Ficha de identificação _____ <input type="checkbox"/> Barratt _____ A _____ <input type="checkbox"/> WHOQOL _____ D _____ <input type="checkbox"/> BFI _____ YMRS _____ <input type="checkbox"/> BDI _____ <input type="checkbox"/> HAD _____ Transversal _____	<input type="checkbox"/> Dados amplos _____ <input type="checkbox"/> Avaliação esp. _____ <input type="checkbox"/> M.I.N.I. <input type="checkbox"/> AGF _____ <input type="checkbox"/> HAM- _____ <input type="checkbox"/> HAM- _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> Coleta de sangue _____ <input type="checkbox"/> T0 <input type="checkbox"/> T1 <input type="checkbox"/> T2 <input type="checkbox"/> T3 <input type="checkbox"/>