

Maria Carolina Magalhães de Castro

**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E HEPATITE
C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DE PACIENTES
ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA
PARA HEPATITES VIRAIS EM MINAS GERAIS**

Universidade Federal de Minas Gerais
Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto
Belo Horizonte
2015

Maria Carolina Magalhães de Castro

**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E HEPATITE
C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DE PACIENTES
ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA
PARA HEPATITES VIRAIS EM MINAS GERAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre

Orientadora: Profa. Dra. Luciana Diniz Silva
Co-orientador: Prof. Dr. Fernando da Silva Neves

Belo Horizonte
2015

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

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Luiz Armando Cunha de Marco

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação

Profa. Ana Cristina Côrtes Gama

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Subcoordenadora

Profa. Suely Meireles Rezende

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto:

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Paulo Caramelli

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

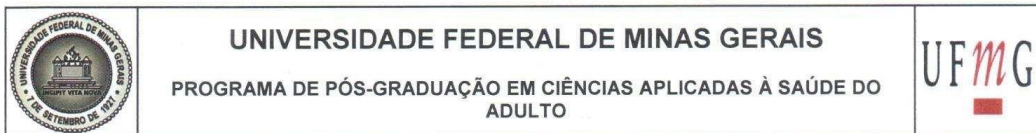
Profa. Rosângela Teixeira

Profa. Gilda Aparecida Ferreira

Profa. Suely Meireles Rezende

Andréia de Lima Bastos (Representante discente)

DECLARAÇÃO DE DEFESA (Banca examinadora)



ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA MARIA CAROLINA MAGALHÃES DE CASTRO

Realizou-se, no dia 17 de dezembro de 2015, às 14:00 horas, Sala 029, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada **TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DE PACIENTES ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA HEPATITES VIRAIS EM MINAS GERAIS**, apresentada por **MARIA CAROLINA MAGALHÃES DE CASTRO**, número de registro 2014652834, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, à seguinte Comissão Examinadora: Profa. Luciana Diniz Silva - Orientadora (UFMG), Prof. Fernando Silva Neves - Coorientador (UFMG), Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari (UFMG), Prof. Leonardo Cruz de Souza (UFMG).

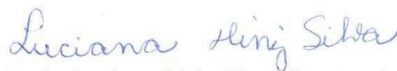
A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

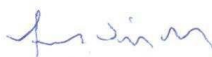
Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 17 de dezembro de 2015.



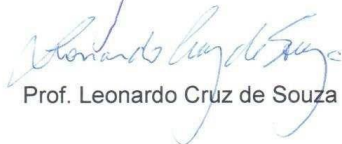
Profa. Luciana Diniz Silva (Doutora)



Prof. Fernando Silva Neves (Doutor)



Profa. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari (Doutora)



Prof. Leonardo Cruz de Souza (Doutor)



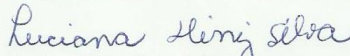
FOLHA DE APROVAÇÃO

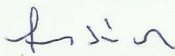
**TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E HEPATITE C CRÔNICA: AVALIAÇÃO DE
PACIENTES ATENDIDOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA PARA HEPATITES
VIRAIS EM MINAS GERAIS**


MARIA CAROLINA MAGALHÃES DE CASTRO

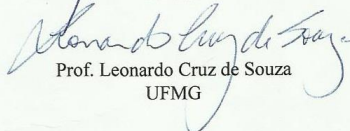
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 17 de dezembro de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Luciana Diniz Silva - Orientadora
UFMG


Prof. Fernando Silva Neves - Coorientador
UFMG


Prof. Maria de Lourdes de Abreu Ferrari
UFMG


Prof. Leonardo Cruz de Souza
UFMG

Belo Horizonte, 17 de dezembro de 2015.

Ao meu amor Raphael,
por ser meu maior estímulo, grande companheiro
e inspiração de todos os dias.

Aos meus pais,
Fernando e Denise,
pelo amor infinito e incentivo.

À professora Luciana,
por ter sido minha luz
e guia nessa caminhada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade de crescimento pessoal que me foi dada e pela força para realizar este trabalho. Aos meus pais, Fernando e Denise, grandes incentivadores e torcedores. Agradeço por estarem sempre dispostos a me ouvir e a me levantarem nos momentos em que tropecei. Agradeço ao Raphael, meu amor e companheiro, pois sem ele muitas pedras teriam sido pesadas demais para que eu as removesse nestes últimos anos e foi com o seu incentivo e apoio que o sonho de fazer mestrado tornou-se realmente possível.

Durante a faculdade de medicina, a Gastroenterologia e, especialmente, a Hepatologia, estiveram muito presentes em minha formação. Tive a oportunidade de ter brilhantes mestres nesta área, incluindo a Professora Maria de Lourdes Abreu Ferrari que foi quem despertou de forma mais profunda em mim a curiosidade para as doenças que acometiam os indivíduos naquele segundo andar do Instituto Alfa/Hospital das Clínicas. Posteriormente, durante a residência de psiquiatria, um professor em especial, Dr. Fernando Neves, me marcou profundamente pela forma de ensinar, pelo amor à pesquisa e aos estudos e pela dedicação aos pacientes da psiquiatria. O seu conhecimento amplo na área de psiquiatria e a sua forma de questionar os alunos foram inspiração para que eu não terminasse minha formação acadêmica por ali. Neste trabalho, a sua participação foi fundamental. Curiosamente, ao final da residência de psiquiatria, o tema fígado me visitou novamente! A Professora Luciana Diniz me encantou pelo seu amor pelo ato de ensinar e pela sua doçura e humanidade na forma de tratar o doente. Então, foi com o seu convite que este estudo ganhou forma e o meu desejo de me tornar professora um dia voltou a brilhar. Foi com ela que passei inúmeras tardes aprendendo não só sobre hepatite C, mas sobre a forma de lidar com o paciente em sofrimento, algo que me modificou para sempre enquanto psiquiatra de forma a aguçar cada vez mais meu desejo de escutar e entender o outro.

No Ambulatório de Hepatites Virais da UFMG, foram os pacientes com hepatite C que me ensinaram que, juntar psiquiatria, clínica médica e nutrição era não só possível como necessário para a minha formação pessoal. E foi nessa união de conhecimentos, nestes últimos dois anos, que este trabalho se concretizou. Agradeço à Professora Rosangela que me acolheu com tanto carinho no ambulatório e procurou dividir seu vasto conhecimento e experiência em todos os momentos em que estivemos juntas. À Professora Dulciene e ao Professor Gifone por me receberem no Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia e por estarem sempre presentes e dispostos a auxiliar. Agradeço, finalmente, aos amigos e profissionais que enriqueceram de diversas maneiras a minha caminhada na busca pelo conhecimento integrado, em especial, Kiara e Tati, Geraldo Scarabelli e Isabela, Raquel e Dr. Rodrigo Cambraia.

“A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original.”
Albert Einstein

RESUMO

Justificativa e objetivos: Além das hepatopatias, a infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC) se associa a numerosas manifestações extra-hepáticas. Vários estudos têm demonstrado prevalência elevada de transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C crônica (HCC). No entanto, a inter-relação entre o VHC e os transtornos psiquiátricos, ainda, não foi completamente esclarecida e pode ser mais complexa do que se suspeitava. Nossos objetivos foram: identificar a frequência de transtornos psiquiátricos em pacientes com HCC; avaliar os fatores associados aos transtornos psiquiátricos; avaliar a relação desses transtornos com cirrose hepática. **Métodos:** Pacientes com HCC foram submetidos à avaliação psiquiátrica e responderam aos questionários: MINI-Plus (5.0) e CAGE. Questionário padronizado foi usado para coletar as seguintes informações: sócio-demográficas, clínicas, laboratoriais, virológicas e dados sobre o estilo de vida. Análises univariadas e multivariadas foram realizadas para determinar as variáveis que estavam independentemente associadas com cada tipo de transtorno psiquiátrico e com cirrose. **Resultados:** N=151, setenta e seis (50,3%) pacientes com HCC tinham pelo menos um diagnóstico psiquiátrico atual. As características de base destes indivíduos foram: 56,6%, sexo feminino; 56,6%, nível educacional \leq nove anos; 46,1%, renda familiar entre um e três salários mínimos; 22,4%, *diabetes mellitus* (DM), 32,9%, hipertensão arterial; 82,9%, hepatite crônica e 17,1%, cirrose. Pacientes com HCC e transtorno psiquiátrico atual eram mais jovens do que aqueles sem esses transtornos ($p=0,03$). Entre os diagnósticos psiquiátricos identificados nesses pacientes ($n=151$), transtornos de humor (33,1%); abuso/dependência de álcool (30,4%), abuso/dependência de drogas não álcool (23,8%) e transtornos de ansiedade (11,2%) foram os transtornos mais prevalentes. Abuso de álcool ($p<0,0001$) e abuso de drogas não álcool ($p=0,005$) foram identificados mais frequentemente em homens que em mulheres (58,6% vs. 11,1%) e (34,3% vs. 14,8%), respectivamente. Transtorno de ansiedade foi associado com estado civil (divorciado/viúvo) (RC=2,06, IC95%=1,16-3,68, $p=0,02$) e idade <55 anos (RC=0,62, IC95%=0,41-0,94, $p=0,03$). Transtornos de humor associaram-se com baixa renda familiar (renda inferior a três salários mínimos) (RC=0,60, IC95%=0,41-0,88, $p=0,02$). Abuso/dependência de álcool associou-se com sexo masculino (RC=9,56, IC95%=3,32-27,56, $p<0,0001$) e abuso/dependência de drogas não álcool (RC=9,17, IC95%=2,75-30,61, $p<0,0001$). Abuso/dependência de drogas não álcool associou-se com uso de drogas ilícitas (RC=8,02, IC95%=2,00-32,30, $p\leq 0,003$) e abuso/dependência de álcool (RC=12,09, IC95%=3,30-44,41, $p<0,0001$). Cirrose associou-se com abuso/dependência de álcool (RC=2,57, IC95%=1,03-6,43, $p\leq 0,04$), DM (RC=3,07, IC95%=1,17-8,03, $p\leq 0,02$) e elevação da aspartato aminotransferase (AST) (RC=1,01, IC95%=1,01-1,02, $p=0,006$). **Conclusões:** No presente estudo, observa-se frequência elevada de transtornos psiquiátricos. Esses transtornos podem influenciar o curso e o tratamento da HCC, reforçando assim, a relevância do rastreamento rotineiro dos transtornos psiquiátricos nessa população. Considerando-se a hepatite C como doença sistêmica, o cuidado integrado clínico/psiquiátrico/psicológico deve ser almejado no acompanhamento de indivíduos cronicamente infectados pelo VHC.

Palavras-chave: Hepatite C, transtornos psiquiátricos, transtornos de humor, transtornos de ansiedade, abuso/dependência de álcool, abuso/dependência de drogas não álcool, cirrose.

Título Funcional: Transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C crônica

ABSTRACT

Background and objectives: In addition to hepatic-related sequelae, chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is associated with numerous extrahepatic manifestations. Several studies have shown an increased prevalence of psychiatric disorders in patients with chronic hepatitis C (CHC). However, the interrelationship between the hepatitis C (HCV) and the psychiatric disorders is still not completely clarified and it may be more multifaceted than suspected. Our aims were: to identify the frequency of psychiatric disorders in patients with CHC; to assess the factors associated with psychiatric disorders; to evaluate the relationship of these disorders with liver cirrhosis. **Methods:** Patients with CHC underwent psychiatric evaluation and answered to questionnaires: MINI-Plus (5.0) and CAGE. Demographic and lifestyle data were obtained and laboratorial, virological and clinical evaluation was performed. Univariate and multivariate analyses were performed to determine independent variables associated with each type of psychiatric disorders and cirrhosis. **Results:** N=151, seventy-six (50.3%) patients with CHC had at least one current psychiatric diagnosis. The baseline characteristics of these individuals were: 56.6%, female; 56.6%, educational level \leq nine years; 46.1%, total household income between one and three minimum wages; 22.4%, diabetes mellitus (DM); 32.9%, hypertension; 82.9%, chronic hepatitis and 17.1%, cirrhosis. Patients with CHC and current psychiatric disorder were younger than those without these disorders ($p=0.03$). Mood disorders (33.1%), alcohol abuse/dependence (30.4%), non-alcohol drug abuse/dependence (23.8%) and anxiety disorders (11.2%) were the most prevalent psychiatric disorders observed. Alcohol abuse ($p<0.0001$) and illicit drugs abuse ($p=0.005$) were more frequent in men than in women (58.6% vs. 11.1%) and (34.3% vs. 14.8%), respectively. Anxiety disorder was associated with marital status (divorced/widowed) (OR=2.06, 95%CI= 1.16-3.68, $p=0.02$) and age <55 yrs (OR=0.62, 95%CI=0.41-0.94, $p=0.009$). Mood disorders was associated with low total household income (OR=0.60, CI95%=0.41-0.88, $p=0.02$). Alcohol abuse/dependence was associated with male sex (OR=9.56, 95%CI=3.32-27.56, $p<0.0001$) and non-alcohol drug abuse/dependence (OR=9.17, 95%CI=2.75-30.61, $p<0.0001$). Non-alcohol drug abuse/dependence was associated with illicit drug use (OR=8.02, 95% CI=2.00-32.30, $p<0.003$) and alcohol abuse/dependence (OR=12.09, 95%CI=3.30-44.41, $p<0.0001$). Cirrhosis was associated with alcohol abuse/dependence (OR=2.57, 95%CI=1.03-6.43, $p<0.04$), DM (OR=3.07, 95%CI=1.17-8.03, $p<0.02$) and elevated aspartate aminotransferase (OR=1.01, 95%CI=1.01-1.02, $p=0.006$). **Conclusions:** In this study, we observed high frequency of psychiatric disorders. These disorders can influence the course and treatment of CHC, therefore efforts should be made to ensure that the screening of psychiatric disorders takes place in the course of routine clinical care. Considering the hepatitis C as a systemic disease, integrated clinical/psychiatric/psychological care must be pursued in the management of individuals chronically infected with HCV.

Key words: Hepatitis C, chronic psychiatric disorders, mood disorders, anxiety disorders, alcohol abuse/dependence, non-alcohol drug abuse/dependence, cirrhosis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1. Distribuição da infecção pelo vírus da hepatite C.....	18
Figura 2. Prevalência de transtornos depressivos em indivíduos com hepatite C crônica.....	31
Figura 3.* Figure 1. Receiving operator characteristic curve of CAGE questionnaire used for identifying alcohol abuse or dependence	85

* Inserida no artigo dois em inglês

Quadros

Quadro 1. Classificação das manifestações extra-hepáticas da hepatite C crônica.....	21
Quadro 2. Estudos sobre transtornos psiquiátricos na hepatite C crônica.....	25
Quadro 3. Critérios diagnósticos para o transtorno depressivo maior segundo o DSM-IV.....	29
Quadro 4. Fatores associados à depressão na hepatite C crônica.....	32
Quadro 5. Critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade generalizada segundo o DSM-IV.....	34
Quadro 6. Critérios diagnósticos para abuso e dependência de álcool segundo o DSM-IV.....	36

LISTA DE TABELAS*

Table 1. Sociodemographic, clinical, virological, biochemical and lifestyle data of the CHC patients with (n=76) and without (n=75) current psychiatric disorders.....	64
Table 2. Current and lifetime psychiatric disorders diagnosed in patients with chronic hepatitis C (n=151).....	66
Table 3. Variables associated with the anxiety disorders in patients with chronic hepatitis C.....	68
Table 4. (Table 1. Artigo 2) Sociodemographic, clinical, virological, biochemical and, lifestyle data of the CHC patients with (n=50) and without (n=101) alcohol use disorders.....	84

*As tabelas estão inseridas no artigo em inglês.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Português

AAP	Associação Americana de Psiquiatria
AHEV	Ambulatório de Hepatites Virais
ALT	Alanina aminotransferase
Anti-VHC	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
AST	Aspartato aminotransferase
BbT	Bilirrubinas totais
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck
CEBRID	Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas
CHC	Carcinoma hepatocelular
CV	Carga viral
CID-10	Classificação Internacional das Doenças - Décima edição
DHA	Doença hepática alcoólica
DHGNA	Doença hepática gordurosa não-alcoólica
GGT	Gama Glutamil Transpeptidase
g/dl	Gramas por decilitro
HADS	Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCC	Hepatite C crônica
IC	Intervalo de confiança
INF	Interferon
IIQ	Intervalo interquartil
mg/dl	Miligramas por decilitro
OMS	Organização Mundial de Saúde
PLAQ	Plaquetas
RC	Razão de chance
RNA	Ácido ribonucleico, do inglês <i>ribonucleic acid</i>
SENAD	Secretaria Nacional Antidrogas
SNC	Sistema nervoso central
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TDM	Transtorno depressivo maior
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
UI/ml	Unidades internacionais por mililitro
U/l	Unidades por litro
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VHC-RNA	Ácido ribonucéico, do inglês <i>ribonucleic acid</i> do vírus da hepatite C

Inglês

ALT	<i>Alanine aminotransferase</i>
APA	<i>American Psychiatry Association</i>
AST	<i>Aspartate aminotransferase</i>
AUDIT	<i>Alcohol use disorders identification test</i>
BDI-II	<i>Beck depression inventory</i>

CAGE	<i>Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener</i>
CHC	<i>Chronic hepatitis C</i>
CHB	<i>Chronic hepatitis B</i>
CI	<i>Confiance interval</i>
DAAAs	<i>Direct-Acting Antivirals</i>
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – IV</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i>
IQR	<i>Interquartile range</i>
M.I.N.I.Plus	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PHQ-9	<i>Patient health questionnaire-9</i>
PSL	<i>Post traumatic stress disorder chek-list</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
SCID-CV	<i>Clinical Version- Structured Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
WHO	<i>World Healthy Organization</i>

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	17
1.1. HEPATITE C – ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLOGÍCOS	17
1.2 MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DA HEPATITE C CRÔNICA.....	20
1.3 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E HEPATITE C CRÔNICA	23
<i>1.3.1 Transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C crônica</i>	<i>23</i>
<i>1.3.3 Transtorno Depressivo Maior.....</i>	<i>28</i>
<i>1.3.4 Transtornos de Ansiedade</i>	<i>32</i>
<i>1.3.5 Abuso e dependência de álcool.....</i>	<i>35</i>
REFERÊNCIAS	40
2. OBJETIVOS.....	48
2.1. OBJETIVO GERAL.....	48
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	48
3. PACIENTES E MÉTODOS	49
3.1. PACIENTES.....	49
3.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	49
3.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO	50
3.3. EXAMES COMPLEMENTARES	50
3.4. AVALIAÇÃO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS	51
3.5. AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ÁLCOOL, HÁBITOS DE VIDA E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS	52
3.6. COMORBIDADES CLÍNICAS.....	52
3.7. ASPECTOS ÉTICOS	54

4. ARTIGO 1	55
ABSTRACT	57
INTRODUCTION	58
MATERIALS AND METHODS	59
RESULTS	63
DISCUSSION	70
REFERENCES	73
5. ARTIGO 2	78
INTRODUCTION	80
MATERIALS AND METHODS	81
RESULTS	83
REFERENCES	86
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
7. PERSPECTIVAS FUTURAS	90

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1. HEPATITE C – ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

A hepatite C crônica (HCC) é, atualmente, um dos principais problemas de saúde pública mundial. O vírus da hepatite C (VHC) foi descoberto há pouco mais de 25 anos, em 1989 por Choo *et al.* (1989)¹ e possui genoma composto de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, sendo um patógeno de prevalência global. Esse vírus é responsável por 20,0% dos casos de hepatite aguda e é causa significativa de hepatite crônica e cirrose, tornando-se uma das principais indicações de transplante hepático no mundo.^{2; 3} Ressalta-se, ainda, que cerca de 500 mil casos de hepatocarcinoma ao ano são detectados, destes, até 22,0% (>100.000) são atribuído à infecção pelo VHC.⁴

A prevalência geral da infecção pelo VHC é determinada por testes sorológicos que detectam anticorpos contra o vírus C (anti-VHC). A infecção é confirmada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (VHC-RNA por PCR) que detecta o RNA viral.

As estimativas epidemiológicas mostram o aumento da soroprevalência nos últimos 15 anos que alcança a marca de 2,8%, o equivalente a mais de 185 milhões de pessoas no mundo infectadas pelo VHC. É estimado, ainda, que 350.000 morram, anualmente, em decorrência de doença hepática associada ao vírus.⁵

Porém, a prevalência da doença não é homogênea, apesar de ser endêmica em todo o mundo (Figura 1). Estima-se prevalência de 0,5% a 5,0% na Europa, 1,8% nos Estados Unidos e cifras alarmantes em alguns países. No Egito, a prevalência média é de 22,0% e é atribuída ao uso prévio de medicamentos parenterais para o tratamento da esquistossomose, doença endêmica neste país.^{2; 3}

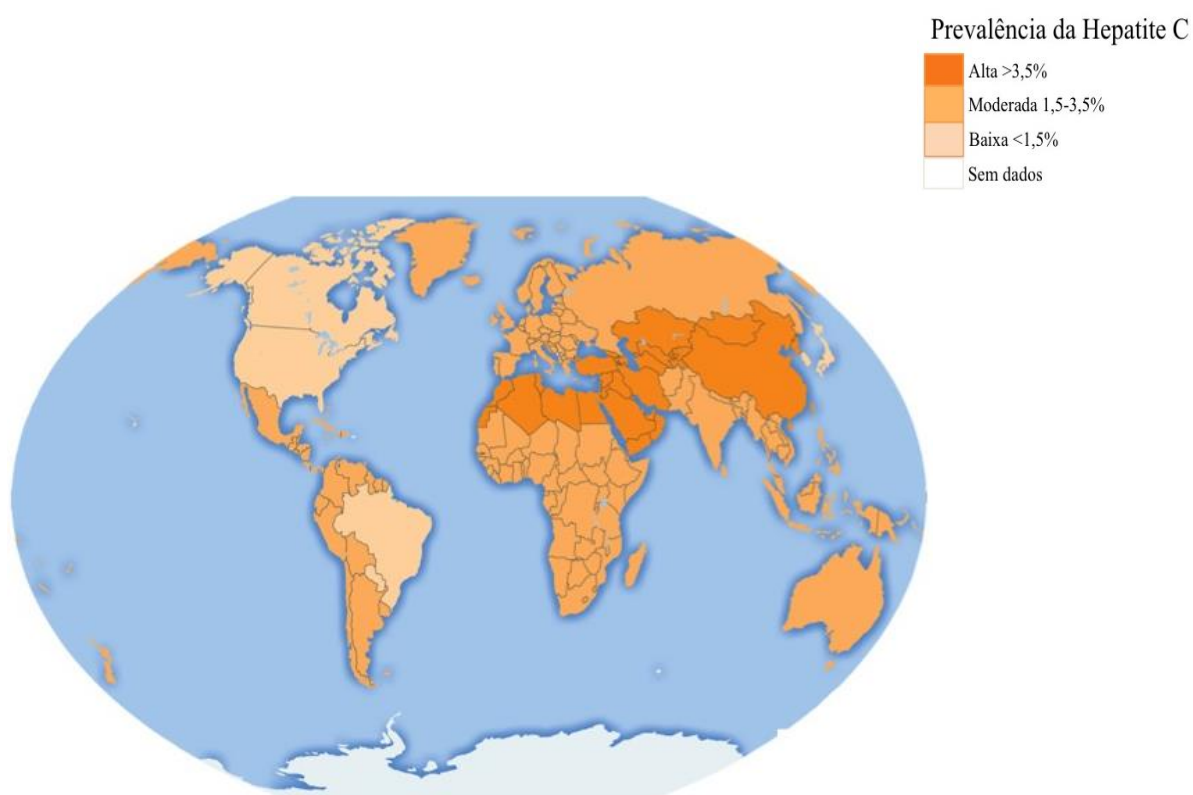


Figura 1. Distribuição da infecção pelo vírus da hepatite C

Fonte: Adaptado de Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. “Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection; New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV and Seroprevalence.” *Hepatology*. 2013; 57:1333–1342.

<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-c#4627>

No Brasil, estima-se que o número de indivíduos infectados esteja em torno de 1,4 a 1,7 milhões; são notificados 10 mil novos casos por ano.⁶ Há alguns anos, as taxas de prevalência de HCC no Brasil eram avaliadas apenas em estudos com amostras compostas por doadores de sangue.^{7;8} A prevalência encontrada em indivíduos pré-doadores de sangue foi 1,23%, com variações muito amplas: 0,65% na região sul e 2,12% na região norte, esta última com os

maiores índices de infecção pelo VHC do Brasil, comparável às áreas com maiores taxas mundiais. Dentre elas destacam-se algumas regiões da Ásia, África e Europa Oriental.

No ano de 2010, o Ministério da Saúde divulgou o primeiro Inquérito Nacional de Hepatites Virais que foi realizado em 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal e avaliou 19.634 indivíduos por processo amostral de domicílios. A prevalência sorológica para o conjunto das capitais brasileiras foi de 1,38% [Intervalo de confiança 95% (IC 95%) 1,12%-1,64%] e se mostrou relativamente homogênea entre todas as regiões do Brasil, sendo a mais alta na região Norte. A idade avançada, o uso de drogas inaláveis e injetáveis, o uso de seringas de vidro e as condições de extrema pobreza foram os principais fatores associados à maior prevalência nesse estudo.⁹

Em meados de 1992, a transmissão do VHC por transfusões foi reduzida significativamente com a implementação dos testes de triagem em pré-doadores.³ Atualmente, a transmissão desse vírus ocorre principalmente pela via parenteral, através do contato com sangue contaminado. Essa forma de transmissão é responsável por cerca de 30,0% a 70,0% dos casos¹⁰ e ocorre principalmente por meio do compartilhamento de drogas injetáveis (uso de seringas e agulhas), tatuagens e *piercings*. Particularmente, nos países desenvolvidos, os usuários de drogas injetáveis constituem o principal grupo de risco, com prevalências que variam de 64,0% a 94,0%.^{2; 11} Outras formas de transmissão, como a ocupacional, perinatal e por exposição sexual são menos comuns.¹² Porém, sabe-se que a coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) pode aumentar o risco das transmissões sexual e materno-fetal. A transmissão do VHC em homens homossexuais coinfectados pelo HIV tem sido uma preocupação atual pelo risco de se tornar uma nova forma de expansão da doença.¹³ Aproximadamente 30,0% dos pacientes infectados não têm fatores de risco identificáveis. Infecções nosocomiais também são descritas, bem como a transmissão em procedimentos diagnósticos invasivos e cirurgias.¹⁴

Em relação à história natural da HCC, trata-se de doença silenciosa cujos sintomas costumam aparecer em média 20 anos após a infecção.¹⁵ Aproximadamente 80,0% dos indivíduos infectados de forma aguda tornam-se portadores crônicos e, destes, cerca de 20,0% evoluem para a cirrose e suas complicações, em torno de 10 a 20 anos após a infecção.^{16; 17}

Nos últimos anos, contudo, foi possível acompanhar o desenvolvimento dos medicamentos antivirais de ação direta [*direct-acting antivirals* (DAAs)], que revolucionaram o tratamento da infecção pelo VHC e proporcionam perspectivas inéditas em relação à cura da HCC. Esses

novos medicamentos de uso oral consistem na terapia antiviral sem o emprego do interferon (IFN) e são administrados por períodos mais curtos e com menos efeitos colaterais.¹⁸ Pela primeira vez, 90,0% dos pacientes acometidos por doença crônica poderão ser “curados” com apenas três meses de terapia. No entanto, o avanço na terapia contra o VHC também representa um desafio para muitos sistemas de saúde em todo o mundo, pois, apesar dos novos tratamentos serem extremamente seguros e eficazes, são mais caros do que os tratamentos anteriores. No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções (2015), três DAAs serão fornecidos pelo Ministério da Saúde para o tratamento da HCC: sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir.⁶ Por razões relacionadas aos custos, os tratamentos que utilizam o IFN continuam em muitos locais do mundo, principalmente nos países em desenvolvimento.

É possível concluir que ainda existem muitos desafios a serem vencidos no combate à HCC, apesar dos avanços recentes em relação ao tratamento. Muitos pacientes infectados pelo VHC, por exemplo, apresentam número significativo de sintomas ou transtornos psiquiátricos que, muitas vezes, não são identificados durante o acompanhamento médico.^{19; 20} Sintomas e transtornos psiquiátricos podem, ainda, ser agravados pelo estigma do diagnóstico de HCC.^{21;} ²² São frequentes os problemas de ordem social, familiar e psicológica em pacientes com hepatites virais. Geralmente, os portadores crônicos do VHC convivem com a “incerteza da doença” e enfrentam o preconceito e o estigma que culminam em maiores taxas de desemprego e menor renda.²³

Importante ressaltar que o desconhecimento da população e o fato da doença ser assintomática ou oligoassintomática durante muitos anos, dificultam muito a erradicação do VHC.⁶ Portanto, transtornos psiquiátricos em pacientes com HCC e as manifestações neuropsiquiátricas associadas à hepatite C têm sido focos de pesquisa em várias áreas do conhecimento, com destaque para a hepatologia e a psiquiatria. A busca pelo cuidado integrado destes indivíduos se torna cada vez mais necessária, particularmente com a abordagem “centrada no paciente” ao invés do foco “centrado na doença”.

1.2 MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS DA HEPATITE C CRÔNICA

A HCC é associada a diversas manifestações extra-hepáticas. Estima-se que 40,0% dos pacientes com HCC apresentarão alguma manifestação extra-hepática ao longo do curso da doença (Quadro 1).²⁴

Na maioria dos casos, esses eventos são atribuídos a fenômenos de substrato imunológico relacionados à replicação viral em diversos órgãos e tecidos, como, por exemplo, nos linfonodos periféricos.

Quadro 1. Classificação das manifestações extra-hepáticas da hepatite C crônica

Associação determinada pela epidemiologia e fisiopatologia
Crioglobulinemia mista
Linfoma não-Hodgkin
Associação determinada com base na forte associação epidemiológica
Gamopatias monoclonais
Porfíria cutânea tarda
Líquen plano
<i>Diabetes mellitus</i>
Associação a ser caracterizada ou confirmada
Tireoidite autoimune
Câncer de tireóide
Síndrome <i>sicca</i>
Fibrose pulmonar alveolar
Nefropatias
Alterações neuropsiquiátricas (déficits cognitivos, fadiga e humor deprimido)
Evidências científicas fracas
Psoríase
Neuropatia periférica
Poliarterites crônicas
Artrite reumatóide
Poliarterite nodosa
Síndrome de Behçet
Miosites/dermatomiosites
Fibromialgia
Urticária crônica
Vitiligo
Pseudosarcoma de Kaposi

Fonte: Adaptado de Zignego e Craxì (2008).²⁴

Dentre as manifestações extra-hepáticas da HCC, os transtornos neuropsiquiátricos têm sido relatados em até 50,0% dos casos.²⁵ Dentre eles, destacam-se humor deprimido, fadiga crônica, ansiedade e déficits cognitivos.^{26; 27} A fadiga é o sintoma mais comum e está presente em 20,0% a 80,0% dos pacientes.²⁸ O humor deprimido é a segunda manifestação neuropsiquiátrica mais frequente e está diretamente ligado à redução da qualidade de vida e à diminuição da resposta ao tratamento antiviral. Dificuldades cognitivas, como diminuição da atenção sustentada e da memória de trabalho, e alterações do sono também são frequentes.^{29;} ³⁰ O estudo de Lang *et al.* (2006) demonstrou a relevância dos sintomas neuropsiquiátricos que foram os mais prevalentes entre os sintomas constatados nos pacientes com HCC. Entre os sintomas verificados, destacaram-se irritabilidade (75,0%), humor deprimido e cansaço mental (70,0%), alterações da memória (65,0%) e do sono (65,4%).³⁰

A ideia da relação entre sintomas psiquiátricos e vírus remonta ao início do século XX. Em 1926, a primeira hipótese sobre o papel de um vírus na patogênese da esquizofrenia foi desenvolvida por Menninger.³¹ Após o desenvolvimento das técnicas de biologia molecular, houve o fortalecimento de evidências da possível participação de vírus na patogênese de alguns transtornos psiquiátricos. Na HCC, essa hipótese foi reforçada por meio da detecção de níveis elevados de mediadores inflamatórios no líquido de pacientes cronicamente infectados pelo VHC que apresentavam transtornos psiquiátricos, especialmente naqueles com transtorno depressivo maior (TDM).³² Em 2004, esse mesmo grupo de pesquisa identificou variantes específicas do VHC nos gânglios da base, obtidos *post-mortem* em pacientes com hepatite C.²⁷ Possivelmente, ao atingir o sistema nervoso central (SNC), o VHC desencadeia alterações imunológicas como, por exemplo, aumento de citocinas pró-inflamatórias que podem determinar o surgimento de manifestações neuropsiquiátricas. Fletcher *et al.* (2012), investigaram a presença de RNA do vírus C no SNC e a expressão de receptores de entrada do vírus nas células endoteliais da microvasculatura cerebral em amostras de cérebro, obtidos *post-mortem*, de 10 pacientes coinfectedos pelo VHC e HIV.^{33;} ³⁴ Os autores, além de detectarem o RNA do VHC no tecido cerebral, também verificaram que as células endoteliais da barreira hematoencefálica expressavam receptores necessários para a entrada desse vírus na célula. Sequências da fita negativa do RNA do VHC, que evidenciam replicação viral, foram detectadas em células da micróglia de estruturas cerebrais

em três de seis pacientes que morreram de complicações crônicas da hepatite C: cerebelo, substância branca e bulbo.^{27; 35; 36}

1.3 TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E HEPATITE C CRÔNICA

Porque estudar essa associação?

A HCC, assim como ocorre em outras doenças crônicas, é associada ao aumento da prevalência de transtornos psiquiátricos, principalmente de transtornos depressivos.³⁷ Entretanto, dentre as doenças hepáticas crônicas, a HCC é a única com evidências consistentes até o momento que indicam forte associação entre ela e os transtornos depressivos.³⁸

A presença de transtornos psiquiátricos pode afetar os indivíduos com HCC de diversas maneiras: influenciando negativamente o curso da doença, causando impacto na funcionalidade, reduzindo a qualidade de vida, intensificando sintomas físicos.^{39; 40}

Ainda, muitos estudos nas últimas décadas têm mostrado aumento de mortalidade associado aos transtornos psiquiátricos. Recentemente, Lasserre *et al.* (2015), mostrou em estudo de coorte de base populacional que o transtorno depressivo atual está associado a um risco de mortalidade até três vezes maior do que na população geral, independentemente de fatores de risco cardiovasculares.⁴¹ Portanto, conhecer os pacientes com HCC do ponto de vista psiquiátrico e os fatores relacionados a esses transtornos torna-se relevante mesmo na era dos novos medicamentos DAAs.

1.3.1 Transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C crônica

Historicamente, fígado, mente e comportamento associam-se entre si. Na Antiguidade, o fígado era considerado o principal órgão do corpo humano e o médico Galeno de Pérgamon (129 d.C. - 200 d.C.) acreditava que as emoções eram controladas tanto pelo coração como pelo fígado.⁴²

Nos últimos anos, muitos estudos foram conduzidos buscando entender melhor a relação entre HCC e transtornos psiquiátricos. Um dos maiores foi elaborado por El-Serag *et al.* (2002), no qual foram avaliados prontuários médicos de cerca de 300.000 veteranos de guerra hospitalizados e, destes, 33.824 (11,27%) estavam infectados pelo VHC. O grupo-controle foi constituído por 134.222 pacientes com anti-VHC negativo hospitalizados no mesmo período. Os resultados mostraram que 31,0% dos indivíduos com HCC apresentavam algum transtorno psiquiátrico no momento da avaliação. Ainda, no estudo de El-Serag, em uma subpopulação

de veteranos do Vietnã [anti-VHC positivo: 22.341 vs. anti-VHC negativo: 43.267), foi feita análise detalhada dos transtornos psiquiátricos. Dentre eles, destacaram-se TDM (49,5% vs. 39,1%), o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (33,5% vs. 24,5%), outros transtornos de ansiedade (40,8% vs. 32,9%), o abuso ou a dependência de álcool (77,6% vs. 45,9%) e o abuso ou a dependência de outras drogas (69,4% vs. 31,1%).⁴³ Esses resultados devem ser analisados com cautela por se tratar de amostra composta quase inteiramente por pacientes do sexo masculino, veteranos de guerra hospitalizados e com índice elevado de abuso ou dependência de álcool e outras drogas.

Prevalência elevada de transtornos psiquiátricos também foi identificada em investigação, com metodologia semelhante à de El-Serag, realizada por Yovtcheva *et al.* (2001), em quase 400 veteranos de guerra com HCC. Dentre os diagnósticos, destacaram-se abuso e dependência de álcool (86,0%), TDM (28,0%) e transtornos de personalidade (30,0%).⁴⁴ Já Golding *et al.* (2001) constataram que a probabilidade de pacientes infectados pelo VHC apresentarem ansiedade em níveis clinicamente significativos é o dobro da frequência identificada em controles não-infectados e parece ser independente da forma de contágio e da carga viral.⁴⁵

No Brasil, no estudo conduzido por Batista-Neves *et al.* (2008), em um grupo de 90 pacientes ambulatoriais com HCC, foi identificada prevalência de transtornos psiquiátricos de 49,0%. Interessantemente, dentre os indivíduos que no momento da pesquisa foram identificados com algum transtorno psiquiátrico, 84,6% não haviam sido diagnosticados previamente ao início desse estudo.²⁰

Por outro lado, quando os transtornos depressivos foram avaliados em pacientes com hepatite C e em indivíduos com outras hepatopatias crônicas (hepatite B, doença hepática gordurosa não alcoólica e doença hepática alcoólica) e comparados ao grupo controle, apenas a hepatite C crônica foi fator independentemente associado à presença de transtornos depressivos.³⁸

Alguns dos principais estudos sobre transtornos psiquiátricos em pacientes com HCC estão organizados no Quadro 2.

Quadro 2. Estudos sobre transtornos psiquiátricos na hepatite C crônica

Autor (ano)	(n)	Desenho/ Instrumentos/População	Resultados e observações
Yovtcheva <i>et al.</i> (2001)	306	Estudo transversal Análise de prontuário eletrônico Veteranos de guerra	Alta prevalência de abuso e/ou dependência de álcool e outras drogas (92,0%), abuso ou dependência de álcool (86,0%), transtornos de humor (34,0%), transtornos de ansiedade (26,0%), transtornos psicóticos (17,0%).
El-serag <i>et al.</i> (2002)	33.824 (VHC ¹⁺) 134.322 (controles)	Estudo transversal caso-controle Análise de prontuário eletrônico Veteranos de guerra (casos e controles)	Vinte e nove mil e duzentos e vinte e quatro (86,4%) apresentaram algum transtorno psiquiátrico, 31,0% tinham diagnóstico atual. Casos vs. controle: transtornos depressivos (49,5% vs. 39,1%); transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ² (33,5% vs. 24,5%); transtornos psicóticos (23,7% vs. 20,9%); transtorno bipolar (16,0% vs. 12,6%); abuso e/ou dependência de álcool (77,6% vs. 45,0%) e outras drogas (69,4% vs. 31,1%).
Lehman <i>et al.</i> (2002)	120	Estudo transversal Usaram BDI-II ³ , ASI ⁴ , PCL ⁵ , AUDIT ⁶ Análise de prontuário Veteranos de guerra	Transtornos depressivos (44,2%); transtornos de ansiedade (38,1%); TEPT ² (20,8%); abuso ou dependência de álcool (26,7%). Sintomas depressivos foram correlacionados com ansiedade.
Fireman <i>et al.</i> (2005)	293	Estudo transversal Usaram AUDIT-C ⁶ e BDI-II ³ Veteranos de guerra	Pelo menos um diagnóstico psiquiátrico (atual ou prévio) (93,0%); dois ou mais diagnósticos (73,0%); transtornos depressivos (81,0%); TEPT ² (62,0%); abuso e/ou dependência de álcool e outras drogas (56,0%); transtorno bipolar (20,0%); transtornos psicóticos (17,0%).
Goulding, O'Connel <i>et al.</i> (2001)	77 (VHC ¹⁺) 25 (controles)	Estudo transversal caso-controle Pontuação na escala HADS ⁷ Pacientes de centro médico terciário	Transtornos depressivos, infecção pelo VHC ¹ (45,3%) vs. controles (4,0%).

¹VHC: Vírus da hepatite C; ²TEPT: Transtorno de estresse pós-traumático ³BDI-II: Inventário de Depressão de Beck - 2ª edição; ⁴ASI: *Anxiety severity index*; ⁵PSL: *Post traumatic stress disorder check-list*; ⁶AUDIT: *Alcohol use disorders identification test*; ⁷HADS: Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade; ⁸SCID-CV: *Clinical Version- Structured Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*; ⁹MINI-Plus: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; ¹⁰EHNA: Esteato-hepatite não alcóolica; ¹¹VHB: Vírus da hepatite B¹²DHGNA: Doença hepática gordurosa não- alcóolica ¹³DHA: Doença hepática alcóolica¹⁴PHQ-9: *Patient health questionnaire-9* (Fonte: do autor).

Continuação do Quadro 2. Estudos sobre transtornos psiquiátricos na hepatite C crônica

Golden, O'Dwyer e Conroy (2005)	90	Estudo transversal Avaliação por meio da SCID-CV ⁸ . Pacientes aguardavam tratamento em hospital universitário	Transtornos depressivos (28,0%); transtornos de ansiedade (24,0%). Não houve associação entre transtornos de ansiedade e depressão ($p=0,31$), assim como HIV ou modo de infecção; Uso atual de metadona foi o fator mais associado à depressão (OR=5); Estigma relacionado à doença, aceitação e ajuste funcional no trabalho e social também associados à depressão.
Batista-Neves <i>et al.</i> (2008)	90	Estudo transversal Entrevista psiquiátrica estruturada (M.I.N.I. <i>Plus</i>) ⁹ Atendidos em hospital universitário	Pelo menos um diagnóstico psiquiátrico (atual ou prévio) (49,0%); diagnóstico atual (59,1%); dois ou mais diagnósticos (36,4%); abuso e/ou dependência de álcool e outras drogas (28,9%); transtornos de humor (18,9%) e transtornos ansiosos (15,5%).
Weinstein <i>et al.</i> (2011)	504 (VHC ¹ +) 184 (EHNA ¹⁰) 190 (VHB ¹¹ +)	Estudo transversal Análise de prontuários Atendidos em centro médico terciário	Transtornos depressivos [VHC+ (29,8%) vs. EHNA (27,2%) vs. VHB+ (3,7%)] A análise multivariada mostrou associação dos transtornos depressivos com sexo feminino, uso excessivo de álcool, fadiga, origem asiática.
Lee <i>et al.</i> (2013)	10.231 participantes 178 (VHC ¹ +) 45 (VHB ¹¹ +) 497 (DHGNA ¹²) 378 (DHA ¹³)	Estudo de base-populacional PHQ-9 ¹⁴	Transtorno depressivo maior [VHC+ (11,4%) vs. VHB+ (2,4%) vs. DHGNA (4,7%) vs. DHA (5,4%)] Outros transtornos depressivos [VHC+ (43,1%) vs. VHB+ (24,0%) vs. DHGNA (25,0%) vs. DHA (29,3%)] Abuso de álcool [VHC+ (77,6%) vs. VHB+ (57,9%) vs. DHGNA (0,0%) vs. DHA (100,0%)]
Fábregas <i>et al.</i> (2013)	81 (VHC ¹ +)	Estudo transversal Entrevista psiquiátrica estruturada (M.I.N.I. <i>Plus</i>) ⁹ Atendidos em hospital universitário	Pelo menos um diagnóstico psiquiátrico atual (56,8%); abuso e/ou dependência de álcool (9,0%) e outras drogas (9,0%) transtornos de humor (22,0%) e transtornos ansiosos (9,0%).

¹VHC: Vírus da hepatite C; ²TEPT: Transtorno de estresse pós-traumático ³BDI-II: Inventário de Depressão de Beck - 2ª edição; ⁴ASI: *Anxiety severity index*; ⁵PSL: *Post traumatic stress disorder check-list*; ⁶AUDIT: *Alcohol use disorders identification test*; ⁷HADS: Escala Hospitalar de Depressão e Ansiedade; ⁸SCID-CV: *Clinical Version- Structured Interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*; ⁹MINI-Plus: *Mini International Neuropsychiatric Interview*; ¹⁰EHNA: Esteato-hepatite não alcóolica; ¹¹VHB: Vírus da hepatite B ¹²DHGNA: Doença hepática gordurosa não-alcóolica ¹³DHA: Doença hepática alcoólica ¹⁴PHQ-9: *Patient healthquestionnaire-9* (Fonte: do autor).

1.3.2 Hepatite C crônica em pacientes com transtornos psiquiátricos

Indivíduos com transtornos psiquiátricos muitas vezes são negligenciados em relação ao estado de saúde que apresentam e, assim, os diagnósticos de seus problemas clínicos frequentemente são tardios ou deixam de ser realizados.⁴⁶ Além deste aspecto, as comorbidades clínicas em pacientes com transtornos psiquiátricos podem agravar o quadro da doença mental e causar maior impacto no tratamento medicamentoso desses indivíduos.¹⁵

Sabe-se que pacientes com transtornos psiquiátricos apresentam maior chance de se infectarem pelo VHC, vírus da hepatite B (VHB) e HIV, quando comparados à população geral. Esse achado, provavelmente, deve-se à maior exposição dessa parcela da população ao risco de contágio: uso de drogas injetáveis, relações sexuais desprotegidas e com múltiplos parceiros.⁴⁷ Neste trabalho de Rosenberg *et al.* (2001) e no de Dinwiddie, Shicker e Newman (2003), evidenciou-se prevalência mais elevada de hepatite C em pacientes com transtornos mentais, 19,6% e 8,5%, em cada estudo, respectivamente, quando comparado à população geral. Dentre os diagnósticos psiquiátricos mais identificados nesses estudos, destacam-se os transtornos de humor, os transtornos de ansiedade, o abuso e dependência de álcool e de drogas ilícitas e os transtornos psicóticos.^{47; 48}

Ainda, conforme descrito acima, sabe-se que, atualmente, o uso de drogas injetáveis é a principal forma de transmissão do VHC.⁴⁹ Aproximadamente 50,0% dos indivíduos diagnosticados com dependência de álcool e outras substâncias pelos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais - DSM-IV-TR (*American Psychiatric Association*, 2000/2002) apresentam um diagnóstico psiquiátrico adicional: 28,0%, transtornos de ansiedade; 26,0%, transtornos de humor; 18,0%, transtornos de personalidade antissocial e 7,0%, esquizofrenia.⁵⁰ No Brasil, o estudo recente de Carmo *et al.* (2013) encontrou uma prevalência de 2,53% de anticorpo anti-VHC positivo em 2082 pacientes atendidos em 26 serviços públicos psiquiátricos.⁵¹

Todos esses fatores, em conjunto, podem explicar, em parte, a frequência aumentada de transtornos psiquiátricos em pacientes com hepatite C. Entretanto, a natureza dessa associação, ainda, não foi completamente esclarecida e parece ser multifatorial.

1.3.3 Transtorno Depressivo Maior

O TDM ou depressão unipolar é condição relativamente comum que costuma ter curso crônico e recorrente. É problema de saúde que ocorre em todas as culturas e níveis socioeconômicos e pode surgir em qualquer período da vida. Trata-se de causa significativa de morbidade, está relacionado à diminuição da funcionalidade e da qualidade de vida. A prevalência do TDM, no mundo, ao longo da vida, varia de 1,0% a 16,9%.⁵² Diferenças significativas de taxas entre os países decorrem das variações genéticas, culturais, exposição a estressores ambientais e composição demográfica das populações. No Brasil, em estudo sobre prevalência do TDM, realizado na cidade de São Paulo, identificou-se prevalência ao longo da vida de 17,0% e uma média de 8,0% em 12 meses.⁵³

O diagnóstico é essencialmente clínico, sendo que os principais sintomas são humor deprimido e a incapacidade de sentir prazer. Os sintomas devem estar presentes na maior parte do tempo por pelo menos duas semanas consecutivas. Ainda, devem resultar em significativo prejuízo do funcionamento interpessoal, social e ocupacional.⁵⁴ O DSM-IV estabelece os seguintes critérios para o diagnóstico do TDM (Quadro 3).

Quadro 3. Critérios diagnósticos para o transtorno depressivo maior segundo o DSM-IV

Critérios para Episódio Depressivo Maior – DSM IV/APA

A- No mínimo cinco dos seguintes sintomas devem estar presentes durante um período mínimo de duas semanas e representarem uma alteração em relação ao padrão de funcionamento anterior. É essencial que pelo menos um dos sintomas (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer estejam presentes.

Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por terceiros (p. ex., chora muito). Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.

Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros).

Perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (p. ex., mais de 5% de peso corporal em um mês) ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: em crianças, deve se considerar a incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperados.

Insônia ou hipersonia quase todos os dias.

Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis pelos outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).

Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).

Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se ou indecisão quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros).

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

B- Os sintomas não satisfazem os critérios para um episódio misto.

C- Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

D- Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (p. ex., hipotireoidismo).

E- Os sintomas não são mais bem explicados por luto, ou seja, após a perda de um ente querido os sintomas persistem por mais de dois meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor

APA, *American Psychiatric Association*; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*;
Fonte: Adaptado de Associação Americana de Psiquiatria-AAP (1994).

A idade de início dos transtornos depressivos é muito variável, entretanto, a média de início do TDM é ao final dos 20 anos, apesar de poder ocorrer em qualquer idade. A prevalência do TDM é mais alta no sexo feminino, com proporção de 2:1. Tal diferença entre os gêneros tem sido atribuída tanto a fatores psicossociais quanto biológicos: alterações hormonais relativas

ao ciclo reprodutivo, gravidez e mais exposição aos estressores psicossociais.⁵⁵

A prevalência elevada de transtornos e sintomas depressivos em pacientes infectados pelo VHC começou a ser constatada a partir da década de 90. Esse período coincide com o aprimoramento da clonagem do VHC e o desenvolvimento de testes diagnósticos por sorologia. O início da terapia antiviral com IFN foi relevante nesse campo de pesquisa, na medida em que foi rapidamente constatado que o tratamento com esta medicação causava muitos efeitos colaterais neuropsiquiátricos.

O primeiro trabalho a analisar de forma consistente a associação entre depressão e infecção pelo VHC foi publicado por Lee *et al.* (1997). O estudo tinha como objetivo analisar características clínicas e comorbidades em pacientes com HCC (n= 500). Nesse estudo, a prevalência de TDM encontrada foi de 24,0%, sendo considerada a principal doença associada à infecção pelo VHC. Investigações posteriores verificaram taxas de prevalência de depressão bastante amplas, em torno de 24,0% a 70,0%, dependendo do instrumento diagnóstico de depressão empregado (Figura 2).^{30; 43; 56; 57; 58} Essa variação pode ser decorrente das significativas diferenças metodológicas entre os estudos. Muitos trabalhos restringiram a avaliação a populações específicas: veteranos de guerra, usuários de drogas injetáveis, pacientes internados e pacientes coinfetados pelo HIV. Outros possíveis fatores são o uso de escalas ou instrumentos diferentes para o diagnóstico da depressão e o tipo de delineamento dos estudos (retrospectivos com análises de prontuários ou estudos transversais). No entanto, quando se analisam estudos de metodologia mais apurada, principalmente em relação ao uso de entrevistas estruturadas para o diagnóstico psiquiátrico e controle dos fatores clínico-demográficos, estima-se que a prevalência de transtornos depressivos em pacientes portadores de VHC gire em torno de 20,0% a 28,0%. Há alguns trabalhos, em menor número, porém, que não encontraram essa associação.^{59; 60}

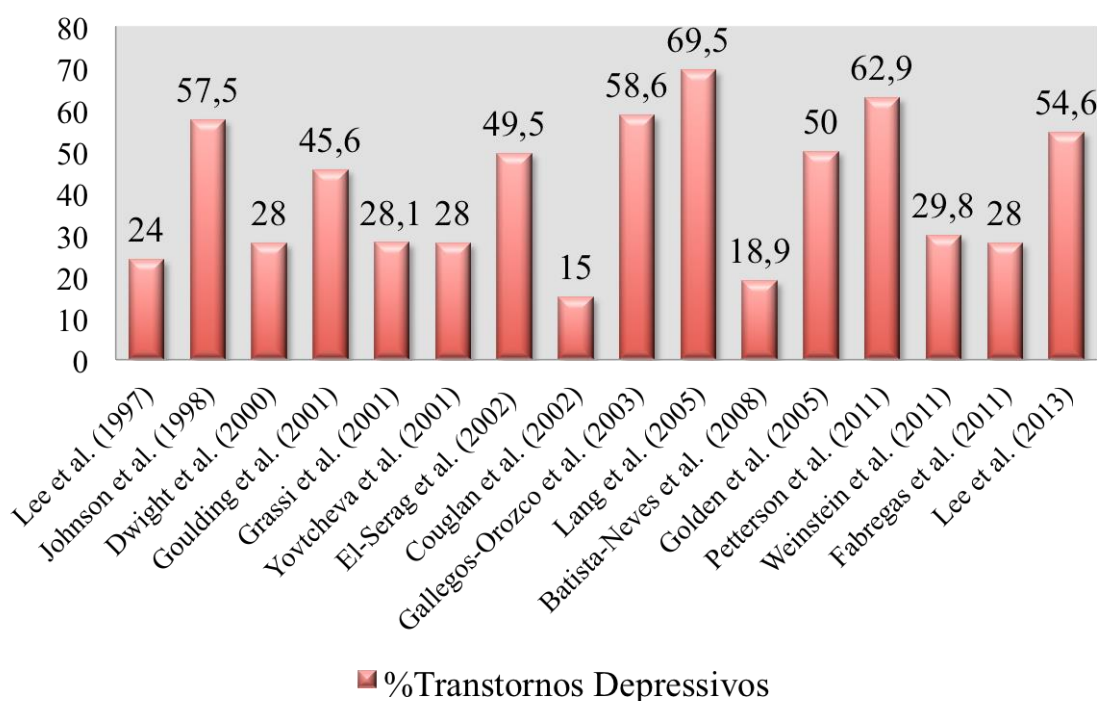


Figura 2. Prevalência de transtornos depressivos em indivíduos com hepatite C crônica

Fonte: do autor

Existem alguns fatores que ainda não foram totalmente elucidados, contudo podem estar associados à depressão na HCC. Dentre eles estão o tempo decorrido do diagnóstico da hepatite C, o sexo feminino, o uso de substâncias psicoativas (incluindo álcool e metadona), a idade < 60 anos, a disponibilidade e o acesso ao tratamento, o estigma da doença e o baixo suporte social (Quadro 4).^{37; 43; 60; 61} Por outro lado, a via de contaminação (transfusão sanguínea ou uso de drogas injetáveis), o grau de lesão hepática e o genótipo viral não parecem se correlacionar ao surgimento de sintomas depressivos.^{62; 63} Algumas limitações, entretanto, podem ser observadas nestes estudos, destacando-se a ausência de grupo controle, as diferenças no critério diagnóstico de depressão e o número pequeno de estudos prospectivos ou de base populacional.

Quadro 4. Fatores associados à depressão na hepatite C crônica

Tempo decorrido do diagnóstico

Idade abaixo de 60 anos

Sexo feminino

Disponibilidade e acesso ao tratamento para hepatite C

Uso de substâncias psicoativas incluindo excesso de álcool

Uso atual de metadona

Estigma da doença “medo de discriminação”

Baixo suporte social e desemprego

Fonte: do autor

1.3.4 Transtornos de Ansiedade

Os transtornos de ansiedade em geral são os transtornos psiquiátricos mais comuns; acometem adultos e crianças e alcançam uma prevalência estimada durante o período de vida de 9,0% e 15,0%, respectivamente.⁶⁴ No Estudo Americano de Comorbidade (*National Comorbidity Study*) foi observado que uma em cada quatro pessoas satisfaz o critério diagnóstico de pelo menos um transtorno de ansiedade e que atinge taxa de prevalência de 17,7% em 12 meses, de acordo com o DSM-IV.⁵⁴

Dentro do grupo denominado transtornos de ansiedade estão aqueles transtornos que compartilham características de medo e ansiedade excessivos e as alterações comportamentais relacionadas. Cada um dos transtornos de ansiedade diferem entre si em relação aos objetos ou situações que induzem medo, ansiedade ou comportamento de esquiva e na ideação cognitiva associada. Ainda, tais transtornos se diferenciam do medo e da ansiedade adaptativos ou provisórios por serem excessivos, por persistirem além dos períodos apropriados ao desenvolvimento e por serem mantidos mesmo após o fim de algum estressor. Cada transtorno é diagnosticado somente quando os sintomas não são consequências dos efeitos fisiológicos do uso de uma substância/medicamento ou de outra condição médica ou, ainda, não são mais bem explicados por outro transtorno mental.

Adicionalmente, um dos achados mais consistentes em pesquisas na área de psiquiatria é a correlação entre transtornos de ansiedade e transtornos depressivos, o que ainda não foi

completamente elucidado.⁶⁵ Entretanto, a maior parte dos estudos sobre transtornos de ansiedade é realizada em hospitais ou em ambulatórios de psiquiatria; são escassas publicações sobre a prevalência de transtornos de ansiedade em pacientes atendidos na atenção primária.⁶⁶

Dentre os principais transtornos de ansiedade em adultos destacam-se: transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de pânico, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e fobias específicas.

Em clínicas psiquiátricas que tratam quadros de ansiedade, cerca de 25,0% dos casos são de TAG. A prevalência em 12 meses desse diagnóstico psiquiátrico nos Estados Unidos é de 0,9% e 2,9% entre adolescentes e adultos, respectivamente. A frequência identificada em outros países alcança, em um período de 12 meses, valores de 0,4% a 3,6%.⁵⁴ Os critérios diagnósticos de TAG de acordo com o DSM – IV estão organizados a seguir (Quadro 5).

Quadro 5. Critérios diagnósticos para transtorno de ansiedade generalizada segundo o DSM-IV

<p>Transtorno de Ansiedade Generalizada (DSM-IV/APA)</p>	<p>A - Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional).</p> <p>B - O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.</p> <p>C - A ansiedade e a preocupação estão associadas com três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses). Nota: Apenas um item é exigido para crianças. (1) inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele (2) fadigabilidade (3) dificuldade em concentrar-se ou sensações de "branco" na mente (4) irritabilidade (5) tensão muscular (6) perturbação do sono (dificuldades em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto).</p> <p>D - O foco da ansiedade ou preocupação não está confinado a aspectos de um transtorno do Eixo I; por ex., a ansiedade ou preocupação não se refere a ter um Ataque de Pânico (como no Transtorno de Pânico), ser embaraçado em público (como na Fobia Social), ser contaminado (como no Transtorno Obsessivo-Compulsivo), ficar afastado de casa ou de parentes próximos (como no Transtorno de Ansiedade de Separação), ganhar peso (como na Anorexia Nervosa), ter múltiplas queixas físicas (como no Transtorno de Somatização) ou ter uma doença grave (como na Hipocondria), e a ansiedade ou preocupação não ocorre exclusivamente durante o Transtorno de Estresse Pós-Traumático.</p> <p>E - A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.</p> <p>F - A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertireoidismo) nem ocorre exclusivamente durante um transtorno do humor, transtorno psicótico ou transtorno global do desenvolvimento.</p>
--	---

APA, *American Psychiatric Association*; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

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

Em pacientes com HCC, El-Serag *et al.* (2002) encontraram a prevalência de 40,8 % de transtornos de ansiedade (atual ou prévio) nos veteranos de guerra avaliados. Em outro estudo, Golden *et al.* (2005) identificaram 24,0% e 40,0% de transtornos de ansiedade, o primeiro valor correspondeu somente aos diagnósticos atuais e o segundo valor foi alcançado pela soma de diagnósticos atuais e prévios.^{37; 43} Enquanto vários autores se dedicam ao estudo dos transtornos depressivos em pacientes com HCC, são raros aqueles que direcionam as pesquisas para os transtornos de ansiedade. Menos frequente, ainda, é a diferenciação entre

diagnósticos psiquiátricos que já haviam sido realizados por profissionais médicos anteriormente à realização da pesquisa e aqueles que só ocorreram durante o estudo.

1.3.5 Abuso e dependência de álcool

O uso nocivo de álcool é um grave problema de saúde pública e, muitas vezes, pode passar despercebido, pois indivíduos que fazem consumo excessivo dessa substância nem sempre são submetidos à avaliação médica adequada. Em estudo conduzido na Alemanha, em 2008, foi verificado que anesthesiologistas identificaram uso abusivo de álcool em 7,0% dos pacientes no pré-operatório, em comparação a 18,0% quando os pacientes preencheram o questionário *Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)*.⁶⁷ Ainda, o uso abusivo de álcool pode associar-se às comorbidades psiquiátricas e clínicas, influenciando negativamente a evolução destas. Dessa maneira, diagnóstico e tratamento do uso nocivo de álcool, devem ser prontamente estabelecidos no cuidado integral do paciente. A diferenciação entre abuso e dependência de álcool de acordo com os critérios do DSM-IV é importante de ser compreendida para que o tratamento médico seja mais bem planejado (Quadro 6).

Abuso de álcool (DSM-IV/APA)	<p>Presença de \geq um dos seguintes aspectos em 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uso recorrente da substância resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes relativas ao seu papel no trabalho, na escola ou em casa; • Uso recorrente da substância em situações nas quais esse ato representa perigo físico; • Problemas legais recorrentes relacionados ao uso da substância; • Uso continuado da substância, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância.
Dependência de álcool (DSM-IV/APA)	<p>Presença de \geq três dos seguintes critérios em 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tolerância, baseada em um dos seguintes aspectos: (a) necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para atingir a intoxicação ou efeito desejado; (b) acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de substância; • Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos: (a) síndrome de abstinência característica para a substância (b) a mesma substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar sintomas de abstinência; • A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por período mais longo do que o pretendido; • Existe desejo persistente ou esforços mal sucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância; • Períodos longos de tempo são dispendidos em atividades necessárias para a obtenção da substância, na utilização da substância ou na recuperação de seus efeitos; • Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância; • Uso da substância continua, apesar da consciência de ter problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pela substância.

APA, *American Psychiatric Association*; DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - IV*;
 Fonte: Adaptado de Associação Americana de Psiquiatria-AAP (1994).

No mundo, uso abusivo e/ou dependência do álcool são considerados problemas relevantes de saúde pública. Cerca de dois bilhões de pessoas consomem bebidas alcoólicas e mais 76 milhões de indivíduos têm problemas relacionados ao alcoolismo. A quantidade de álcool puro consumida por pessoa com idade igual ou superior a 15

anos, em 2010, foi de aproximadamente 6,2 litros/indivíduo/ano, equivalente a 13,5 gramas puros de álcool por dia. O consumo abusivo dessa substância está entre as principais causas de mortalidade e de morbidade no mundo. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) demonstram que, em 2012, 3,3 milhões de mortes se relacionavam ao uso nocivo do álcool, o que corresponde a 5,9% da mortalidade global.⁶⁸

No Brasil, de acordo com dados referentes aos dois levantamentos domiciliares sobre o uso de drogas psicotrópicas, promovidos pela Secretaria Nacional Antidrogas (SENAD), em parceria com o Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas (CEBRID), da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), observa-se aumento da prevalência de consumo de álcool, pelo menos uma vez na vida, entre indivíduos com 12 e 65 anos de idade, de 68,7% para 75,0%. Ainda, no último levantamento (2005), 12,3% das pessoas pesquisadas preencheram critérios para a dependência do álcool. Entre o total de indivíduos avaliados ($n=2.346$), 28,0% beberam em *binge* e 25,0% relataram pelo menos um problema relacionado ao uso dessa substância, respectivamente. Dentre os tipos de bebidas alcoólicas consumidas, destacaram-se a cerveja (61,0%) e o vinho (25,0%), apesar do Brasil ter como produto de exportação mundialmente conhecido a cachaça.⁶⁹ Outro dado que deve ser destacado se relaciona à prevalência de sintomas depressivos identificados em indivíduos que fazem uso abusivo de álcool, 41,0% *versus* 25,0% na população geral. Ainda, foi verificado que duas a cada 10 tentativas de suicídio estão relacionadas ao uso de álcool. Em pacientes dependentes de álcool, é necessário investigar o tipo de bebida ingerida, a quantidade e o tempo de uso do álcool. Atualmente, a ingestão de 10,0 a 20,0 gramas de etanol por dia já é considerado fator de risco isolado para doença hepática crônica.

A relação entre uso e abuso de álcool e hepatites virais tem sido amplamente estudada.⁷⁰ A dependência de álcool é associada a altas taxas de prevalência do anticorpo anti-VHC positivo, apesar de variar entre os diversos países. A prevalência de HCC é cerca de sete a 10 vezes maior entre dependentes de álcool do que na população geral.⁷¹ Singal *et al.* (2007) citam taxas ainda maiores: entre 3 a 30 vezes maior nestes indivíduos.⁷² Um dos primeiros estudos, Rosman *et al.* (1994), encontrou prevalência significativamente mais elevada de infecção pelo VHC em pacientes dependentes de álcool quando comparados aos controles que não faziam uso de bebida alcoólica. Tal diferença não foi constatada em relação à presença de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), sugerindo que o uso de álcool seja um fator de risco independente para hepatite C.⁷³ A prevalência de infecção pelo VHC é ainda maior naqueles

com doença hepática avançada e alcança valores elevados em pacientes acometidos por cirrose e CHC.^{74; 75}

Dentre as substâncias de abuso, o álcool é a única que comprovadamente pode influenciar na progressão da doença hepática, sendo o seu consumo considerado um dos fatores determinantes para a progressão da doença hepática viral.⁷⁴ O uso excessivo dessa substância provoca lesão hepática progressiva que aumenta de acordo com a quantidade de álcool consumida e com o tempo de uso, pois o álcool age de forma sinérgica ao VHC para a progressão da doença hepática.^{72; 76; 77} Portanto, o abuso e a dependência de álcool devem ser pesquisados exaustivamente em indivíduos com HCC.

Já a doença hepática alcoólica (DHA) envolve um espectro de achados clínicos e laboratoriais, que se inicia com doença gordurosa alcoólica assintomática, progride para esteatohepatite alcoólica, até chegar em seu estágio final com fibrose hepática seguida de cirrose, aumentando, assim, a predisposição para o desenvolvimento de CHC.⁷⁸

O consumo de álcool em quantidades superiores a 80g/dia aumenta cerca de cinco vezes o risco de desenvolver CHC e a infecção pelo VHC aumenta em até 20 vezes esse risco. Quando estes fatores, uso abusivo de álcool e VHC, ocorrem de forma conjunta, eles aumentam a chance de desenvolvimento de CHC em torno de 100 vezes.⁷⁴

A avaliação do uso e dependência de álcool na prática clínica não é tarefa simples, já que nem sempre é fácil abordar esse tema com o paciente e seus familiares. Observa-se que os profissionais de saúde, inclusive o médico, apresentam dificuldades para abordar o uso de álcool com os pacientes e, às vezes, esse questionamento é até negligenciado.⁷⁹ O questionário CAGE, Criado por Ewing & Rouse⁸⁰, foi traduzido e validado para o português por Masur & Monteiro⁸¹ e alcançou sensibilidade de 88,0% e especificidade de 83,0% na detecção do uso abusivo/dependência e foi aplicado como instrumento de detecção de dependência de álcool em pacientes hospitalizados e também em indivíduos da população geral. O CAGE é composto por quatro questões que admitem respostas do tipo sim ou não: “C (*Cut-down*) - Alguma vez o Sr.(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida? A (*Annoyed*) - As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber? G (*Guilty*) - O Sr.(a) se sente culpado pela maneira com que costuma beber? E (*Eye-opener*) - O Sr.(a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?”. A inclusão do questionário CAGE para o rastreamento de transtornos relacionados ao álcool e para a investigação da gravidade da dependência a essa substância tem se mostrado eficaz em várias investigações.^{82; 83}

No cenário contemporâneo, caracterizado por grandes perspectivas para a primeira cura ampla de uma infecção viral crônica no ser humano^{18; 84}, a grande maioria dos pacientes com HCC, incluindo aqueles com cirrose, será tratada com DAAs por via oral com a possibilidade de atingir resposta virológica sustentada em mais de 90,0% dos casos.^{18; 84} Contudo, além do vírus e da doença hepática, os sintomas psiquiátricos serão completamente controlados apenas com a terapia constituída pelos DAAs? No conjunto de pacientes com HCC, estão aqueles que fazem uso abusivo de álcool. Na abordagem centrada no paciente, essa relação do indivíduo com a substância, não pode ser negligenciada e representará uma barreira relevante para o acesso aos antivirais. Ainda, o uso abusivo de álcool influenciará a adesão à terapia, além de ser cofator para a progressão acelerada da doença hepática para formas avançadas: cirrose e CHC. Sabe-se da relação estreita entre a infecção crônica pelo VHC e outros transtornos psiquiátricos: transtornos depressivos, transtornos ansiosos e transtornos psicóticos.^{20; 43; 44}

Com base nessas evidências e dentro do novo cenário promissor do uso dos antivirais de ação direta, é fundamental que os pacientes com HCC sejam melhor compreendidos para que o tratamento seja de fato completo. Entender os transtornos psiquiátricos mais prevalentes e os fatores clínicos, virológicos, sociodemográficos e de estilo de vida mais associados aos transtornos psiquiátricos em nosso meio poderá alertar os profissionais de saúde e auxiliá-los na abordagem integral desses indivíduos. É fundamental que não só o psiquiatra, mas também o clínico, o hepatologista e todos os profissionais de saúde que estejam engajados no cuidado de pacientes infectados pelo VHC saibam identificar os diagnósticos psiquiátricos mais prevalentes e saibam agir precocemente diante de tais transtornos para evitar a reinfecção, o abandono ao tratamento e a piora da qualidade de vida. A compreensão do sujeito, do seu contexto e dos seus hábitos de vida é imprescindível para esse atendimento integral, que deve ter como objetivo principal a busca permanente de dignidade e qualidade de vida para os pacientes com HCC e seus familiares.⁷⁵

REFERÊNCIAS

- ¹ CHOO, Q. L. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p. 359-62, Apr 1989. ISSN 0036-8075. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2523562> >.
- ² LAVANCHY, D. The global burden of hepatitis C. **Liver Int**, v. 29 Suppl 1, p. 74-81, Jan 2009. ISSN 1478-3231. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19207969> >.
- ³ SHEPARD, C. W.; FINELLI, L.; ALTER, M. J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. **Lancet Infect Dis**, v. 5, n. 9, p. 558-67, Sep 2005. ISSN 1473-3099. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16122679> >.
- ⁴ LAVANCHY, D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. **Clin Microbiol Infect**, v. 17, n. 2, p. 107-15, Feb 2011. ISSN 1469-0691. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21091831> >.
- ⁵ MOHD HANAFIAH, K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology**, v. 57, n. 4, p. 1333-42, Apr 2013. ISSN 1527-3350. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23172780> >.
- ⁶ **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e co-infecções**. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais 2015.
- ⁷ CAMPIOTTO, S. et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 1, p. 41-9, Jan 2005. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15665987> >.
- ⁸ CARMO, R. A. et al. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n. 5, p. 589-98, May 2002. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12011945> >.
- ⁹ **UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil**. Núcleo de Pós-graduação, Relatório de Pesquisa: 1- 295 p. 2010.
- ¹⁰ STRADER, D. B. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. **Hepatology**, v. 39, n. 4, p. 1147-71, Apr 2004. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15057920> >.
- ¹¹ GARFEIN, R. S. et al. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. **Am J Public Health**, v. 86, n. 5, p. 655-61, May 1996. ISSN 0090-0036. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8629715> >.

- 12 PANCHOLI, P. M. Sexual transmission of hepatitis C: a review. **East Afr Med J**, v. 84, n. 4, p. 188-93, Apr 2007. ISSN 0012-835X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17894254> >.
- 13 WANDELER, G. et al. Hepatitis C: a changing epidemic. **Swiss Med Wkly**, v. 145, p. w14093, 2015. ISSN 1424-3997. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25658972> >.
- 14 BRONOWICKI, J. P. et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. **N Engl J Med**, v. 337, n. 4, p. 237-40, Jul 1997. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9227929> >.
- 15 RAJA, M.; AZZONI, A.; PUCCI, D. Characteristics of HCV positive patients in an Italian urban psychiatric unit. **Clin Pract Epidemiol Ment Health**, v. 2, p. 26, 2006. ISSN 1745-0179. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17010216> >.
- 16 POWELL, E. E. et al. Host genetic factors influence disease progression in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 31, n. 4, p. 828-33, Apr 2000. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10733535> >.
- 17 TEIXEIRA, R.; MARCOS, L. A.; FRIEDMAN, S. L. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection and hepatic fibrosis: New insights into antifibrotic therapy in chronic hepatitis C. **Hepatol Res**, v. 37, n. 8, p. 579-95, Aug 2007. ISSN 1386-6346. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517074> >.
- 18 CHUNG, R. T.; BAUMERT, T. F. Curing chronic hepatitis C--the arc of a medical triumph. **N Engl J Med**, v. 370, n. 17, p. 1576-8, Apr 2014. ISSN 1533-4406. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24720678> >.
- 19 HAUSER, P.; KERN, S. Psychiatric and substance use disorders co-morbidities and hepatitis C: Diagnostic and treatment implications. **World J Hepatol**, v. 7, n. 15, p. 1921-35, Jul 2015. ISSN 1948-5182. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26244067> >.
- 20 BATISTA-NEVES, S. C. et al. High frequency of unrecognized mental disorders in HCV-infected patients. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 80-2, 2008 Jan-Feb 2008. ISSN 0163-8343. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18164946> >.
- 21 MARINHO, R. T.; BARREIRA, D. P. Hepatitis C, stigma and cure. **World J Gastroenterol**, v. 19, n. 40, p. 6703-9, Oct 2013. ISSN 2219-2840. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24187444> >.
- 22 PATERSON, B. L. et al. The depiction of stigmatization in research about hepatitis C. **Int J Drug Policy**, v. 18, n. 5, p. 364-73, Oct 2007. ISSN 1873-4758. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17854724> >.

- 23 BAILEY, D. E. et al. Uncertainty, symptoms, and quality of life in persons with chronic hepatitis C. **Psychosomatics**, v. 50, n. 2, p. 138-46, 2009 Mar-Apr 2009. ISSN 1545-7206. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377022> >.
- 24 ZIGNEGO, A. L.; CRAXÌ, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. **Clin Liver Dis**, v. 12, n. 3, p. 611-36, ix, Aug 2008. ISSN 1089-3261. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18625431> >.
- 25 ADINOLFI, L. E. et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. **World J Gastroenterol**, v. 21, n. 8, p. 2269-80, Feb 2015. ISSN 2219-2840. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25741133> >.
- 26 DIEPERINK, E.; WILLENBRING, M.; HO, S. B. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. **Am J Psychiatry**, v. 157, n. 6, p. 867-76, Jun 2000. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10831463> >.
- 27 FORTON, D. M.; THOMAS, H. C.; TAYLOR-ROBINSON, S. D. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. **Metab Brain Dis**, v. 19, n. 3-4, p. 383-91, Dec 2004. ISSN 0885-7490. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15554429> >.
- 28 GOH, J. et al. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 8, p. 833-8, Aug 1999. ISSN 0954-691X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10514113> >.
- 29 FORTON, D. M. et al. A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. **AIDS**, v. 19 Suppl 3, p. S53-63, Oct 2005. ISSN 0269-9370. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16251829> >.
- 30 LANG, C. A. et al. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. **J Pain Symptom Manage**, v. 31, n. 4, p. 335-44, Apr 2006. ISSN 0885-3924. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632081> >.
- 31 CROW, T. J. Viral causes of psychiatric disease. **Postgrad Med J**, v. 54, n. 637, p. 763-7, Nov 1978. ISSN 0032-5473. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/370811> >.
- 32 FORTON, D. M. et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. **Lancet**, v. 358, n. 9275, p. 38-9, Jul 2001. ISSN 0140-6736. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454379> >.
- 33 FLETCHER, N. F.; MCKEATING, J. A. Hepatitis C virus and the brain. **J Viral Hepat**, v. 19, n. 5, p. 301-6, May 2012. ISSN 1365-2893. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22497808> >.

- 34 FLETCHER, N. F. et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. **Gastroenterology**, v. 142, n. 3, p. 634-643.e6, Mar 2012. ISSN 1528-0012. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138189> >.
- 35 LASKUS, T. et al. Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. **J Virol**, v. 76, n. 19, p. 10064-8, Oct 2002. ISSN 0022-538X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208987> >.
- 36 VARGAS, H. E. et al. Detection of hepatitis C virus sequences in brain tissue obtained in recurrent hepatitis C after liver transplantation. **Liver Transpl**, v. 8, n. 11, p. 1014-9, Nov 2002. ISSN 1527-6465. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12424714> >.
- 37 GOLDEN, J.; O'DWYER, A. M.; CONROY, R. M. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 431-8, 2005 Nov-Dec 2005. ISSN 0163-8343. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16271658> >.
- 38 LEE, K. et al. Association of chronic liver disease with depression: a population-based study. **Psychosomatics**, v. 54, n. 1, p. 52-9, 2013 Jan-Feb 2013. ISSN 1545-7206. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23295007> >.
- 39 SILVA, L. D. et al. Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 37, n. 1, p. 21-30, 2015 Jan-Mar 2015. ISSN 1809-452X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25806552> >.
- 40 DWIGHT, M. M. et al. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. **J Psychosom Res**, v. 49, n. 5, p. 311-7, Nov 2000. ISSN 0022-3999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164055> >.
- 41 LASSERRE, A. M. et al. Clinical and course characteristics of depression and all-cause mortality: A prospective population-based study. **J Affect Disord**, v. 189, p. 17-24, Sep 2015. ISSN 1573-2517. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26402343> >.
- 42 SCLIAR, M. O Nascimento da Melancolia **Psicanálise e Cultura**, v. 31, n. 47, p. 133 - 138, 2008.
- 43 EL-SERAG, H. B. et al. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. **Gastroenterology**, v. 123, n. 2, p. 476-82, Aug 2002. ISSN 0016-5085. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145801> >.
- 44 YOVTCHEVA, S. P. et al. Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients. **Psychosomatics**, v. 42, n. 5, p. 411-5, 2001 Sep-Oct 2001. ISSN 0033-3182. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11739908> >.
- 45 GOULDING, C.; O'CONNELL, P.; MURRAY, F. E. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 5, p. 507-11, May 2001. ISSN 0954-691X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11396529> >.

- 46 FLEISCHHACKER, W. W. et al. Comorbid somatic illnesses in patients with severe mental disorders: clinical, policy, and research challenges. **J Clin Psychiatry**, v. 69, n. 4, p. 514-9, Apr 2008. ISSN 1555-2101. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18370570> >.
- 47 ROSENBERG, S. D. et al. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. **Am J Public Health**, v. 91, n. 1, p. 31-7, Jan 2001. ISSN 0090-0036. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11189820> >.
- 48 DINWIDDIE, S. H.; SHICKER, L.; NEWMAN, T. Prevalence of hepatitis C among psychiatric patients in the public sector. **Am J Psychiatry**, v. 160, n. 1, p. 172-4, Jan 2003. ISSN 0002-953X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12505819> >.
- 49 TEUBER, G. 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**, v. 49, n. 6, p. 923-9, Dec 2008. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929420> >.
- 50 REGIER, D. A. et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**, v. 264, n. 19, p. 2511-8, Nov 1990. ISSN 0098-7484. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2232018> >.
- 51 CARMO, R. A. et al. Hepatitis C among patients with mental illness in Brazil: an analysis of associated factors. **Gen Hosp Psychiatry**, v. 35, n. 2, p. 129-33, Mar-Apr 2013. ISSN 0163-8343.
- 52 KESSLER, R. C.; BROMET, E. J. The epidemiology of depression across cultures. **Annu Rev Public Health**, v. 34, p. 119-38, 2013. ISSN 1545-2093. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514317> >.
- 53 ANDRADE, L. et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. **Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol**, v. 37, n. 7, p. 316-25, Jul 2002. ISSN 0933-7954. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111023> >.
- 54 **Diagnostic and statistical manual for mental disorders: DSM-IV.** Washington, D.C.: American Psychiatric Association (APA), 1994.
- 55 **Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorders.** American Psychiatric Association (APA) 2010.
- 56 LEE, D. H. et al. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. **Dig Dis Sci**, v. 42, n. 1, p. 186-91, Jan 1997. ISSN 0163-2116. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9009136> >.
- 57 BATISTA-NEVES, S. et al. Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. **Braz J Infect Dis**, v. 13, n. 1, p. 40-3, Feb 2009. ISSN 1678-4391. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19578628> >.

- 58 GALLEGOS-OROZCO, J. F. et al. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. **Arch Med Res**, v. 34, n. 2, p. 124-9, 2003 Mar-Apr 2003. ISSN 0188-4409. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12700008> >.
- 59 JOHNSON, M. E. et al. Hepatitis C virus and depression in drug users. **Am J Gastroenterol**, v. 93, n. 5, p. 785-9, May 1998. ISSN 0002-9270. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625128> >.
- 60 COUGHLAN, B. et al. Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C virus infection. **Br J Health Psychol**, v. 7, n. Pt 1, p. 105-16, Feb 2002. ISSN 2044-8287. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14596721> >.
- 61 WEINSTEIN, A. A. et al. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. **Psychosomatics**, v. 52, n. 2, p. 127-32, 2011 Mar-Apr 2011. ISSN 1545-7206. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397104> >.
- 62 FONTANA, R. J. et al. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. **J Hepatol**, v. 36, n. 3, p. 401-7, Mar 2002. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867185> >.
- 63 FOSTER, G. R.; GOLDIN, R. D.; THOMAS, H. C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. **Hepatology**, v. 27, n. 1, p. 209-12, Jan 1998. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9425939> >.
- 64 CASTILLO, A. R. G. L. et al. **Transtornos de ansiedade**. Revista Brasileira de Psiquiatria. Brasil. 22 (Supl II): 20-23 p. 2000.
- 65 LENZE, E. J.; WETHERELL, J. L. A lifespan view of anxiety disorders. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 13, n. 4, p. 381-99, 2011. ISSN 1294-8322. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22275845> >.
- 66 RODRIGUEZ, B. F. et al. Frequency and patterns of psychiatric comorbidity in a sample of primary care patients with anxiety disorders. **Compr Psychiatry**, v. 45, n. 2, p. 129-37, 2004 Mar-Apr 2004. ISSN 0010-440X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14999664> >.
- 67 KIP, M. J. et al. New strategies to detect alcohol use disorders in the preoperative assessment clinic of a German university hospital. **Anesthesiology**, v. 109, n. 2, p. 171-9, Aug 2008. ISSN 1528-1175. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18648225> >.
- 68 Global Status Report on Alcohol and Health 2014. p. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf, 2014. Acesso em: 10/24.

- 69 LARANJEIRA, R. et al. Alcohol use patterns among Brazilian adults. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 32, n. 3, p. 231-41, Sep 2010. ISSN 1516-4446. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19918673> >.
- 70 OSTAPOWICZ, G. et al. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 27, n. 6, p. 1730-5, Jun 1998. ISSN 0270-9139. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9620350> >.
- 71 JAMAL, M. M.; MORGAN, T. R. Liver disease in alcohol and hepatitis C. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 17, n. 4, p. 649-62, Aug 2003. ISSN 1521-6918. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12828960> >.
- 72 SINGAL, A. K.; ANAND, B. S. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. **J Clin Gastroenterol**, v. 41, n. 8, p. 761-72, Sep 2007. ISSN 0192-0790. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17700425> >.
- 73 ROSMAN, A. S. et al. Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. **Am J Gastroenterol**, v. 91, n. 3, p. 498-505, Mar 1996. ISSN 0002-9270. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8633498> >.
- 74 MUELLER, S.; MILLONIG, G.; SEITZ, H. K. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. **World J Gastroenterol**, v. 15, n. 28, p. 3462-71, Jul 2009. ISSN 2219-2840. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630099> >.
- 75 GITTO, S. et al. Update on Alcohol and Viral Hepatitis. **J Clin Transl Hepatol**, v. 2, n. 4, p. 228-33, Dec 2014. ISSN 2225-0719. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26356547> >.
- 76 TSUI, J. I. et al. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. **J Hepatol**, v. 44, n. 2, p. 262-6, Feb 2006. ISSN 0168-8278. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16226823> >.
- 77 OSNA, N. A. et al. Ethanol affects hepatitis C pathogenesis: humanized SCID Alb-uPA mouse model. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 450, n. 1, p. 773-6, Jul 2014. ISSN 1090-2104. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24953695> >.
- 78 OSNA, N. Alcohol and liver disease. **Semin Liver Dis**, v. 29, n. 2, p. 139, May 2009. ISSN 1098-8971. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387913> >.
- 79 RAPLEY, T.; MAY, C.; FRANCES KANER, E. Still a difficult business? Negotiating alcohol-related problems in general practice consultations. **Soc Sci Med**, v. 63, n. 9, p. 2418-28, Nov 2006. ISSN 0277-9536. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16814441> >.
- 80 EWING, J. A. **Identifying the hidden alcoholic**. 29th Internacional Congress on Alcohol and Drug Dependence. Sidney, Australia: Program and abstracts of the 29th Internacional Congress on Alcohol and Drug Dependence 1970

- 81 MASUR, J.; MONTEIRO, M. G. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. **Braz J Med Biol Res**, v. 16, n. 3, p. 215-8, Oct 1983. ISSN 0100-879X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6652293> >.
- 82 BATAILLE, V. et al. Joint use of clinical parameters, biological markers and CAGE questionnaire for the identification of heavy drinkers in a large population-based sample. **Alcohol Alcohol**, v. 38, n. 2, p. 121-7, 2003 Mar-Apr 2003. ISSN 0735-0414. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634258> >.
- 83 HESSE, M.; THIESEN, H. The CAGE as a measure of hazardous drinking in the homeless. **Am J Addict**, v. 16, n. 6, p. 475-8, 2007 Nov-Dec 2007. ISSN 1055-0496. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058413> >.
- 84 BAUMERT, T. F.; ZEUZEM, S. Overcoming the roadblocks in hepatitis C virus infection. **J Hepatol**, v. 61, n. 1 Suppl, p. S1-2, Nov 2014. ISSN 1600-0641. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25443338> >.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes ambulatoriais com HCC, bem como sua associação com dados sociodemográficos, clínicos, virológicos, grau de hepatopatia e dados de estilo de vida.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar a associação entre transtornos psiquiátricos e as seguintes variáveis: sóciodemográficas (idade, sexo, grau de escolaridade e renda), comorbidades clínicas (DM e HAS), consumo de álcool e tabagismo em pacientes com HCC;
2. Avaliar a associação entre o estágio da hepatopatia (hepatite crônica vs. cirrose) e transtornos psiquiátricos em pacientes com HCC;
3. Avaliar a associação entre as características virológicas e transtornos psiquiátricos em pacientes com HCC;
4. Avaliar a associação entre os diferentes transtornos psiquiátricos identificados nos pacientes com HCC;
5. Avaliar a acurácia do questionário CAGE para detectar transtornos relacionados ao uso de álcool em pacientes com HCC.

3. PACIENTES E MÉTODOS

3.1. PACIENTES

Este estudo inclui pacientes com HCC atendidos no AHEV/IAG/HC/UFMG.

3.1.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Diagnóstico confirmado de HCC [anti-VHC e VHC - *Ribonucleic acid* (VHC-RNA)], com acompanhamento médico no ambulatório;
- Ter idade entre 18 e 75 anos;
- Aceitar participar da pesquisa após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A);
- Estar cognitivamente capaz de responder os questionários da pesquisa (avaliação médica).

3.1.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Coinfecção pelos vírus: VHB ou HIV;
- Tratamento antiviral atual ou nos últimos 12 meses;
- Tratamento atual com antidepressivos;
- Doença avançada (cirrose descompensada);
- Diagnóstico de neoplasia, inclusive hepatocarcinoma (CHC);
- Diagnóstico de doença renal crônica ou outras doenças crônicas avançadas;
- Presença de encefalopatia hepática ou outra condição física ou mental que pudesse comprometer o processo de entrevistas;
- Gestantes ou lactantes.

Inicialmente, foram selecionados 178 pacientes. Entretanto, vinte e sete foram excluídos do estudo: pacientes com anticorpo anti-VHC positivo e VHC-RNA negativo (n=9); cura espontânea após infecção aguda (n=1), encefalopatia hepática (n=1), coinfecção VHB/VHC

(n=1) e doença renal crônica (n=8). Ainda, um indivíduo recusou-se a participar e outros seis não completaram os questionários e foram, portanto, excluídos da análise. Os 151 pacientes que permaneceram no estudo foram submetidos às avaliações clínica e psiquiátrica. Esse estudo foi aprovado pelo comitê de ética de nossa instituição, ETIC 0631.0.203.000-09 (Anexo A), e todos os pacientes arrolados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A).

3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo clínico transversal composto por amostra de conveniência constituída por pacientes com diagnóstico de hepatite C crônica.

Os dados foram coletados no período de Fevereiro de 2010 a Abril de 2014. Os pacientes foram entrevistados no dia da consulta médica de rotina. A entrevista realizada pelos pesquisadores visava obter dados sociodemográficos, clínicos e informações sobre o estilo de vida. Ainda, cada paciente foi avaliado por um (a) psiquiatra que estava em consonância com a equipe interdisciplinar (assistente social, clínico, educador físico, enfermeiro, farmacêutico, hepatologista, nutricionista e psicólogo). Informações adicionais, especialmente sobre os exames complementares, foram coletadas por meio do prontuário médico.

A infecção crônica pelo VHC foi confirmada através de ELISA de terceira geração (*AxSYM HCV, version 3.0; Abott GmbH & Co., Wiesbaden, Germany*). VHC-RNA foi detectado por ensaio AMPLICOR 2,0 (*AMPLICOR 2.0 assay Roche Diagnostics, Branchburg, NJ*) de acordo com as instruções do fabricante. A carga viral foi determinada utilizando teste comercial (*Cobas TaqMan HCV test V.2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA*). Genotipagem do VHC foi realizada por meio de ensaio com sonda específica (*VERSANT HCV genotyping assays; Bayer's Diagnostic Corporation, Tarrytown, NY*) de acordo com a recomendação do fabricante. Pacientes com VHC-RNA positivo foram definidos como tendo HCC. Além deste aspecto, o diagnóstico e estadiamento da doença hepática subjacente foram baseados em padrões clínicos, bioquímicos, sorológicos, radiológicos e parâmetros histológicos.

3.3. EXAMES COMPLEMENTARES

Os exames complementares bioquímicos e sorológicos foram solicitados conforme os protocolos de assistência instituído no AHEV/IAG/HC/UFMG, em conformidade com as portarias de tratamento das hepatites virais do Ministério da Saúde para a hepatite C. A biópsia

hepática, quando indicada, foi realizada com a finalidade de assistência, sendo seus dados disponibilizados para a pesquisa. Portanto, não foram realizados exames adicionais na rotina do serviço para o objetivo desta pesquisa.

Classificação da cirrose por meio de dados clínicos e parâmetros laboratoriais

O escore de Child-Turcotte¹, baseado em critérios clínicos e laboratoriais, estratifica os pacientes com cirrose hepática em três grupos distintos (A, B ou C) em ordem crescente de gravidade. Cabe aqui mencionar que esse escore aponta o prognóstico da cirrose, especialmente em relação à mortalidade desses pacientes.²

3.4. AVALIAÇÃO DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

A entrevista foi realizada pelos psiquiatras (MCMC, RFA e LRC) utilizando a versão brasileira do M.I.N.I. *Plus* (Apêndice B), que é uma entrevista diagnóstica padronizada que explora os principais transtornos psiquiátricos do Eixo I do DSM-IV³ e da Classificação Internacional das Doenças-10 (CID-10).⁴ Estudos de confiabilidade e validade foram desenvolvidos comparando o M.I.N.I. *Plus* com os instrumentos diagnósticos padronizados mais amplamente utilizados em psiquiatria.⁵ O resultado mostrou que o M.I.N.I. *Plus* exibe índices de confiabilidade e de validade comparáveis aos dos instrumentos referidos. A utilização de entrevistas padronizadas se faz necessária devido à subjetividade do diagnóstico psiquiátrico, tornando-o mais confiável e favorecendo a sua padronização nos diversos países. Buscou-se complementar a entrevista estruturada com dados da história pregressa e familiar do paciente, assim como com condições clínicas associadas e medicações em uso no momento da avaliação. Em conjunto, essas estratégias visaram à busca do diagnóstico psiquiátrico mais apropriado para cada indivíduo avaliado.

¹ CHILD, C. G.; TURCOTTE, J. G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, v. 1, p. 1-85, 1964. ISSN 0025-1062.

² D'AMICO, G.; GARCIA-TSAO, G.; PAGLIARO, L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, v. 44, n. 1, p. 217-31, Jan 2006. ISSN 0168-8278.

³ Diagnostic and statistical manual for mental disorders: DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association (APA), 1994.

⁴ Classificação de transtornos mentais e de comportamentos da CID - 10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: World Health Organization (WHO), 1993.

⁵ AMORIM, P. Mini International Neurosychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 22: 106-15 p. 2000.

O termo drogas não álcool será empregado várias vezes no presente trabalho e refere-se a todas as drogas injetáveis, inaláveis ou fumadas (cocaína, heroína, *crack*, cola de sapateiro, *cannabis*, tabaco e outras).

3.5. AVALIAÇÃO DO CONSUMO DE ÁLCOOL, HÁBITOS DE VIDA E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Os indivíduos responderam a um questionário auto aplicável dividido em duas partes (Apêndice C). Na primeira parte, foi utilizado o questionário CAGE, composto por quatro questões que admitem respostas do tipo sim ou não: “C (*Cut down*) - Alguma vez o Sr.(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida? A (*Annoyed*) - As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber? G (*Guilty*) - O Sr.(a) se sente culpado pela maneira com que costuma beber? E (*Eye opener*) - O Sr.(a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca? A presença de duas ou mais respostas positivas sugerem transtornos relacionadas ao consumo de álcool.

A segunda parte do questionário consistia em perguntas detalhadas sobre o uso prévio e atual de álcool em relação à quantidade, frequência e duração do uso. Ainda, questões sobre outros hábitos como o uso de cigarro prévio ou atual e as características do consumo, assim como dados sociodemográficos (idade, estado civil e renda familiar), (Apêndice C).

3.6. COMORBIDADES CLÍNICAS

Hipertensão arterial sistêmica foi diagnosticada usando o Consenso *ESH/ESG* de 2013⁶ e as recomendações *AHA/CDC* de 2014⁷; *diabetes mellitus* (DM) foi definido por meio da *ADA diagnosis and classification of DM*, 2015.⁸

3.7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo amostral foi realizado com o programa Epi Info (versão 7.0), utilizando o intervalo de confiança (IC) de 95% e o poder de teste de 80,0. Como o transtorno depressivo maior

⁶ MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, v. 31, n. 7, p. 1281-357, Jul 2013. ISSN 1473-5598.

⁷ GO, A. S. et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*, v. 63, n. 4, p. 878-85, Apr 2014. ISSN 1524-4563.

⁸ Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*: American Diabetes Association. 38 (Suppl: S8-S16): 8-16 p. 2015.

(TDM) é o transtorno mais prevalente nos estudos que avaliam questões psiquiátricas e hepatite C crônica, a sua prevalência foi utilizada. Em pacientes infectados cronicamente pelo VHC (24,0% a 76,0%)^{9 10} e na população brasileira (4,0% a 10,0%)¹¹. Estudo anterior do nosso grupo de pesquisa em 2012 encontrou a prevalência 30,6% de TDM em pacientes com HCC¹².

A análise estatística foi realizada no *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Estatística descritiva foi utilizada para informações a respeito de dados demográficos e características específicas dos transtornos e foi baseada nas frequências absolutas e porcentagens para as variáveis categóricas. Para as quantitativas, foram utilizados cálculo de média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil. O teste de normalidade usado foi o Shapiro Wilk. Para a comparação entre porcentagens e mediana, o teste Qui-quadrado de Pearson assintótico e o teste Mann-Whitney U foram utilizados, respectivamente.

Modelos de regressão logística foram criados para quantificar a associação independente entre os diagnósticos (transtornos) psiquiátricos e as seguintes variáveis: sociodemográficas, clínicas, bioquímicas e dados de estilo de vida. Todas as variáveis com $p \leq 0.20$ na análise univariada foram incluídas nos modelos de regressão logística. Razão de chances (RC) ou *Odds Ratio* (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram usados como uma estimativa do risco. Foi utilizado o teste de Hosmer-Lemeshow para avaliar a adequação dos modelos. Variáveis que tinham mais de 10% de dados ausentes não foram selecionadas para os modelos de análise multivariada.

Modelos de regressão logística foram criados para quantificar a associação independente entre cirrose e as seguintes variáveis: sociodemográficas, transtornos psiquiátricos, clínicos, bioquímicos e dados de estilo de vida.

⁹ EL-SERAG, H. B. et al. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology*, v. 123, n. 2, p. 476-82, Aug 2002. ISSN 0016-5085.

¹⁰ LANG, C. A. et al. Symptom prevalence and clustering of symptoms in people living with chronic hepatitis C infection. *J Pain Symptom Manage*, v. 31, n. 4, p. 335-44, Apr 2006. ISSN 0885-3924

¹¹ ANDRADE, L. et al. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, v. 37, n. 7, p. 316-25, Jul 2002. ISSN 0933-7954.

¹² SILVA, L. D. et al. Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 37, n. 1, p. 21-30, 2015 Jan-Mar 2015. ISSN 1809-452X.

Modelos de regressão logística foram criados para quantificar a associação independente entre rastreamento positivo pelo CAGE e cirrose, ajustando por sexo e idade.

Sensibilidade, especificidade e razão de probabilidade do questionário CAGE foram calculados usando as características operacionais da curva ROC para comparar CAGE e os transtornos relacionados ao uso de álcool. A sensibilidade de curvas características de operação de um receptor [*Receiver Operating Characteristic (ROC)*], ou simplesmente curva COR (1- especificidade) *versus* a área sob a curva ROC (AUROC) mede o desempenho geral do teste de triagem. A área sob a curva foi calculada de forma não paramétrica.

Valor de $p \leq 0.05$ foi considerado significativo.

3.7. ASPECTOS ÉTICOS

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

4. ARTIGO 1

Title Page

Psychiatric disorders in outpatients with chronic hepatitis C: Do we really know the mental health of our patients?

Running title: Psychiatric disorders in chronic hepatitis C

Maria Carolina Magalhães de Castro¹

Luciana Rodrigues da Cunha¹

Diego Alves Vieira¹

Renato Ferreira Araújo¹

Rosangela Teixeira^{1,3}

Gifone Aguiar Rocha⁴

Fernando Silva Neves^{1,2}

Luciana Diniz Silva*^{1,3}

Authors' affiliations

1, Outpatient Clinical of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil.

2, Department of Mental Health, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil.

3, Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil.

4, Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil.

Authors' contributions: Each author made the following contributions to the manuscript:

Maria Carolina Magalhães de Castro: study concept and design, acquisition, analysis and interpretation of the data, statistical analysis, drafting and revision of the manuscript;

Luciana Diniz Silva: concept and design of the study, analysis and interpretation of the data, drafting and revision of the manuscript, statistical expertise, obtained funding and administrative support and study supervision;

Fernando Silva Neves: concept and design of the study, analysis and interpretation of the data, drafting and revision of the manuscript, statistical expertise, obtained funding and administrative support and study supervision;

Gifone Aguiar Rocha, Rosangela Teixeira: analysis and interpretation of the data, statistical expertise, drafting of the manuscript;

Luciana Rodrigues da Cunha, Renato Ferreira Araújo and Diego Alves Vieira contributed to the clinical supervision, acquisition and analysis of data.

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Supportive foundations: This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Conflict of Interest: All authors declare no conflict of interest.

Ethical approval: The protocol was approved by the Federal University of Minas Gerais Ethical Board (ETIC 0631.0.203.000-09).

Corresponding author: Luciana Diniz Silva*; Postal address: Av Alfredo Balena 190 s/216 CEP 30130-100 - Belo Horizonte, Minas Gerais – Brazil. Telephone: +55 31 3274 2767, Mobile phone: +55 31 9903 6988. E-mail: lucianadinizsilva@gmail.com

ABSTRACT

Background and objectives: In addition to hepatic-related sequelae, chronic infection with hepatitis C virus (HCV) is associated with numerous extrahepatic manifestations. Several studies have shown an increased prevalence of psychiatric disorders in patients with chronic hepatitis C (CHC). However, the interrelationship between the hepatitis C (HCV) and the psychiatric disorders is still not completely clarified and it may be more multifaceted than suspected. Our aims were: to identify the frequency of psychiatric disorders in patients with CHC; to assess the factors associated with psychiatric disorders; to evaluate the relationship of these disorders with liver cirrhosis. **Methods:** Patients with CHC underwent psychiatric evaluation and answered to questionnaires: MINI-Plus (5.0) and CAGE. Demographic and lifestyle data were obtained and laboratorial, virological and clinical evaluation was performed. Univariate and multivariate analyses were performed to determine independent variables associated with each type of psychiatric disorders and cirrhosis. **Results:** Seventy-six (50.3%) patients with CHC had at least one current psychiatric diagnosis. The baseline characteristics of these individuals were: 56.6%, female; 56.6%, educational level \leq nine years; 46.1%, total household income between one and three minimum wages; 22.4%, diabetes mellitus (DM); 32.9%, hypertension; 82.9%, chronic hepatitis and 17.1%, cirrhosis. Patients with CHC and current psychiatric disorder were younger than those without these disorders ($p=0.03$). Mood disorders (33.1%), alcohol abuse/dependence (30.4%), non-alcohol drug abuse/dependence (23.8%) and anxiety disorders (11.2%) were the most prevalent psychiatric disorders observed. Alcohol abuse ($p<0.0001$) and illicit drugs abuse ($p=0.005$) were more frequent in men than in women (58.6% vs. 11.1%) and (34.3% vs. 14.8%), respectively. Anxiety disorder was associated with marital status (divorced/widowed) (OR=2.06, 95%CI= 1.16-3.68, $p=0.02$) and age <55 yrs (OR=0.62 95%CI=0.41-0.94, $p=0.009$). Mood disorders was associated with low total household income (OR=0.60, CI95%=0.41-0.88, $p=0.02$). Alcohol abuse/dependence was associated with male sex (OR=9.56, 95%CI=3.32-27.56, $p<0.0001$) and non-alcohol drug abuse/dependence (OR=9.17, 95%CI=2.75-30.61, $p<0.0001$). Non-alcohol drug abuse/dependence was associated with illicit drug use (OR=8.02, 95% CI=2.00-32.30, $p<0.003$) and alcohol abuse/dependence (OR=12.09, 95% CI=3.30-44.41, $p<0.0001$). Cirrhosis was associated with alcohol abuse/dependence (OR=2.57, 95%CI=1.03-6.43, $p<0.04$), DM (OR=3.07, 95%CI=1.17-8.03, $p<0.02$) and elevated aspartate aminotransferase (OR=1.01, 95%CI=1.01-1.02, $p=0.006$). **Conclusions:** In this study, we observed high frequency of psychiatric disorders. These disorders can influence the course and treatment of CHC, therefore efforts should be made to ensure that the screening of psychiatric disorders takes place in the course of routine clinical care. Considering the hepatitis C as a systemic disease, integrated clinical/psychiatric/psychological care must be pursued in the management of individuals chronically infected with HCV.

Key words: Hepatitis C, chronic psychiatric disorders, mood disorders, anxiety disorders, alcohol abuse/dependence, non-alcohol drug abuse/dependence, cirrhosis.

INTRODUCTION

Revolutionary development of direct-acting antivirals (DAAs) has been offering great perspectives for the first ample cure of hepatitis C virus (HCV) infection in humans [1, 2]. Outstanding changes in the management of patients with chronic hepatitis C (CHC) are expected, however the frequency of advanced hepatic disease and hepatic related deaths will continue to rise around the world over the next 15 years [3, 4].

Approximately 80.0% of acutely infected patients develop CHC, of whom, 20.0% will progress to liver cirrhosis after two/three decades of viral infection [5, 6]. As a result, HCV infection has been increasingly considered a severe cause of liver disease. Almost one quarter of all cases of hepatic cirrhosis and hepatocellular carcinoma worldwide were identified in individuals with CHC, which accounts for 500,000 deaths per year [7].

In addition to its effects on the liver, HCV infection can have serious consequences for other organ systems [8]. Extrahepatic manifestations include mixed cryoglobulinemia vasculitis, lymphoproliferative disorders, renal disease, insulin resistance, type 2 diabetes, sicca syndrome, rheumatoid arthritis-like polyarthritis, and autoantibody production [8]. An augmented prevalence of psychiatric disorders and symptoms, particularly fatigue, depression, anxiety, bipolar disorder and schizophrenia, has also been verified in individuals with CHC in comparison with general population [9]. On the other hand, increased risk for acquiring HCV has been identified in psychiatric populations. The prevalence of HCV infection among patients with chronic mental illnesses ranges from 0.4% to 38.0% [10].

Despite the fact that new interferon-free oral treatments eradicate HCV infection in almost all treated patients; it is important to emphasize that the pathophysiology of HCV-related psychiatric symptoms has not been completely clarified. The virus is able to cross the blood-brain barrier; therefore, one possible explanation is that the virus itself can directly cause psychiatric comorbidities [11]. Furthermore, the role of host's cytokines in psychiatric disorders in HCV-infected patients has been the focus of several investigations in recent years [12].

Beyond the possible causes linked to mental illness, especially the HCV's role in the development of these disorders, there remain relevant issues related to the impact of a psychiatric comorbidity in daily routine of patients with CHC. Among them, the high cost of the new antiviral therapies, the influence of a psychiatric disorder in the treatment compliance, the frequent re-infections after successful treatments, especially in substance use disorders, and accurate screening and appropriate intervention for psychiatric disorders should be remarked [13, 14]. Consequently, the interrelationship between the HCV and the psychiatric profile may be more multifaceted than suspected.

In the contemporary scenario characterized by great perspectives for the first ample cure of a chronic viral infection [1, 2], the great majority of the patients with CHC, including those with cirrhosis, will be treated with oral DAAs with the possibility to achieve a sustained virological response in over 90.0% of the cases [1, 2]. Conversely, beyond the virus and the liver disease, will the psychiatric symptoms also be completely controlled only with DAAs therapy?

Twenty-five years following the discovery of HCV, few prospective studies have assessed the psychiatric disorder in CHC patients using detailed clinical and psychiatric approaches in combination [14-16]. Our study aimed to identify the frequency of mental disorders in a population of patients with CHC. In addition, we investigated the factors associated with psychiatric diagnosis and the relationship of these disorders with a relevant outcome of CHC: cirrhosis. Therefore, this investigation focused on “the patient-centred medicine” in opposition to “the disease-centred medicine” [18]. Particularly, the interactions between clinical and psychiatric comorbidities in CHC patients were taken into account in the development of strategies to improve the clinical management of these subjects. The data presented here should be considered in the understanding of the factors associated with psychiatric disorders in patients with CHC and in the translation of the results into daily clinical practice.

MATERIALS AND METHODS

Design

This is a cross-sectional clinical study conducted at the Viral Hepatitis Outpatient Clinics, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil from February 2010 to April 2014. Prospectively, 178 consecutive outpatients were selected for convenience, and these individual were invited to participate in the study on the routine visit day, according to the order of service attendance. Patients with hepatitis C diagnosis as confirmed by the presence of serum antibodies to HCV and plasma HCV-RNA, aged over 18 years and who agreed to sign an informed consent form were included.

The exclusion criteria included the refusal to participate in the study, pregnancy, hepatic encephalopathy, HBV/HCV or HCV/HIV co-infection, renal failure, current anti-viral treatment, patients using anti-depressive drugs, a physical or mental condition that might exert an undue influence in the interviewing process and patients with advanced disease. Patients with clinical liver decompensation or hepatocellular carcinoma were also excluded. All CHC patients were screened for other hepatic diseases. Twenty-seven patients were not included in the study: patients with serum antibodies anti-HCV but a negative HCV-RNA (n=9); patients who spontaneously cleared the virus (n=1); hepatic encephalopathy (n=1), HBV/HCV co-infection (n=1) and chronic renal failure (n=8). In addition, one individual refused to participate and six further failed to complete the questionnaire and thus were excluded from analysis.

The 151 patients who remained in the study were submitted to clinical and psychiatric evaluations. The Ethics Committee of our Institution approved the study, and the patients provided written informed consent (ETIC 0631.0.203.000-09).

Laboratory parameters

All patients were tested for antibody to HCV (AxSYM HCV, version 3.0; Abbott GmbH & Co., Wiesbaden, Germany) and by a qualitative PCR for HCV RNA (AMPLICOR 2.0 assay (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) according to the manufacturer's instructions. Viral load was determined by using a commercial test (Cobas TaqMan HCV test V.2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA). HCV genotyping was performed by using a line probe assay (VERSANT HCV genotyping assays; Bayer's Diagnostic Corporation, Tarrytown, NY) according to the manufacturer's recommendation. Patients with a positive HCV-RNA were defined as having CHC. The viral load and the HCV genotyping were available for 74.8% of the patients. Viral load and HCV genotyping was performed only in those patients who fulfilled the criteria for antiviral therapy adopted in our service.

Measures/Instruments

During recruitment, an in-person interview was conducted using instruments to assess the patient's sociodemographic and clinical characteristics and psychiatric disorders. The following questionnaires were used: a sociodemographic questionnaire including gender, age, educational level, family income, smoking, alcohol misuse (>20 g/day) or non-alcohol drug use; the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus 5.0), consisting of a brief standardised diagnostic interview comprising the primary Axis I disorders of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) and the International Classification of Diseases (ICD-10).

After a careful psychiatric evaluation of about 90 min duration, patients were diagnosed according to the Brazilian version of the MINI-Plus 5.0 [19]; which was designed for clinical practice and research in psychiatric and primary care settings. Regarding alcohol use, these individuals answered a self-administered questionnaire. The first part was the standard CAGE questionnaire, which consists of four items asking whether patients have ever tried to Cut down on drinking, gotten Annoyed with people asking about their drinking, felt Guilty about drinking, or had an Eye opener. The presence of two or more positive answers to the CAGE questionnaire suggests an alcohol problem [20]. The second part consisted in responding a

detailed questionnaire regarding past and current alcohol consumption in terms of amount, frequency, and duration of use.

Clinical comorbidities

Blood hypertension was diagnosed using the 2013 ESH/ESG Guideline and 2014 AHA/CDC recommendations [21, 22], and diabetes mellitus (DM) was defined using the 2015 ADA diagnosis and classification of DM [23].

Data Analyses

Data were entered into an access database, verified by double entry and analysed using the Statistical Package for Social Sciences, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Descriptive statistics were used to provide information regarding the demographic and disease-specific characteristics. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. For the comparison of the percentages and the median, the asymptotic Pearson's Chi-square test and the Mann-Whitney U test were used, respectively.

Logistic regression models were created to quantify the independent association between the psychiatric diagnoses and the following variables: sociodemographic, clinical, biochemical and lifestyle data. All the variables with $p \leq 0.20$ in the univariate analysis were included in the full models of logistic regression using the additive and subtractive step-wise approach. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were used as an estimate of the risk. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the adequacy of the models. Variables that had more than 10% missing data were not selected for the models of multivariate analysis.

Logistic regression models were created to quantify the independent association between the cirrhosis and the following variables: sociodemographic, clinical, psychiatric disorders, biochemical and lifestyle data. P values ≤ 0.05 were considered significant.

RESULTS

Characteristics of the Study Population

The sociodemographic, clinical, virological, biochemical and lifestyle data of the CHC patients with (n=76) and without (n=75) current psychiatric disorders are shown in Table 1. CHC patients with current psychiatric disorders were younger than those without these diagnosis ($p=0.03$). The frequency of current smoking was significantly higher ($p=0.03$) and currently using alcohol tends to be significant ($p=0.06$) in patients with current psychiatric disorders (Table 1). Positive CAGE screen was associated with the current psychiatric disorders in patients with chronic hepatitis C ($p=0.03$). At the time of the study, no patient was receiving interferon-based drug therapy. Among them, 14 had previously received treatment for CHC, but all of them, at least 12 months before their inclusion in the study. The associations remained when they were excluded from the analysis.

Table 1. Sociodemographic, clinical, virological, biochemical and, lifestyle data of the CHC patients with (n=76) and without (n=75) current psychiatric disorders.

Variables	Current psychiatric disorders		P
	Present n 76 (%)	Absent n 75 (%)	
Sociodemographic Data			
Sex			0.47
Male	33 (43.4)	37 (49.3)	
Female	43 (56.6)	38 (50.7)	
Age (years) median (IQR)*	50.5 (15)	55.0 (15)	0.03
Marital status			0.10
Single	18 (23.7)	24 (32.0)	
Married	46 (60.5)	45 (60.0)	
Separated/divorced	6 (7.9)	3 (4.0)	
Widowed	6 (7.9)	3 (4.0)	
Educational level			0.12
≤ 9 years	43 (56.6)	33 (44.0)	
> 9 years	33 (43.4)	42 (56.0)	
Total household income/month n (%) ^a			0.29
≤ 1 minimum wage	17 (22.4)	12 (16.0)	
1.001 - 3 minimum wages	35 (46.1)	32 (42.7)	
3.001 - 5 minimum wages	13 (17.1)	20 (26.7)	
> 5 minimum wages	11 (14.5)	11 (14.7)	
Clinical Comorbidities			
Diabetes mellitus	17 (22.4)	11 (14.7)	0.23
Hypertension	25 (32.9)	30 (40.0)	0.37
Liver disease stage			0.30
Chronic hepatitis	63 (82.9)	57 (76.0)	
Cirrhosis	13 (17.1)	18 (24.0)	
Cirrhosis stage - Child A/ B/ C	9/3/1	14/3/1	0.83
Virological parameters			
Viral load ^b HCV-RNA (IU/mL)			0.77
median (IQR)	(2,014,842)	(1,209,211)	
Genotype (1a, 1b, 3a) ^b	48 (92.3)	60 (98.4)	0.26
Genotype others ^{b, c}	4 (7.7)	1 (1.6)	
Biochemical parameters median (IQR)			
ALT (U/L)	61 (50.0)	60 (50.0)	0.63
AST (U/L)	56 (43.5)	63 (46)	0.60
Albumin (g/dL)	4.3 (0.5)	4.3 (0.8)	0.51
Bilirubin (mg/dL)	0.7 (0.6)	0.8 (0.6)	0.15
Life Style Data			
Alcohol use			
At least once/adult lives	65 (85.5)	60 (80.0)	0.37
Current use	24 (31.6)	12 (16.0)	0.06
Postive CAGE screen ^{d,*}	21 (28.8)	12 (15.7)	0.03
Smoking			
Previous	41 (54.7)	38 (52.1)	0.75
Current use*	18 (24.3)	8 (10.7)	0.03

a, The Brazilian national minimum wage in 2014 was: R\$ 724.00 (\$ 211.70) (Minimum wage law: 8.166/2013); b, data from 113 (74.8%) patients; c, 1a + 1b, 2b, 2a + 2b; IQR, interquartile range ; n, number of subjects; CHC, chronic hepatitis C; d, CAGE (Cut down on drinking, gotten Angry with people asking about their drinking, felt Guilty about drinking, or had an Eye opener); ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; * $p \leq 0.05$.

Psychiatric disorders

The frequency of current and lifetime psychiatric disorders are shown in Table 2.

These psychiatric diagnoses have been grouped together into six categories: anxiety disorders, mood disorders, psychotic disorders, alcohol use disorders, non-alcohol substance use disorders (abuse and/or dependence) and other psychiatric disorders. The current major depressive disorder (MDD) (n= 50/151; 33.1%) was the most common psychiatric disorder observed among the patients with CHC. Of the 151 patients studied, 17/151 (11.2%) were diagnosed with at least one current anxiety disorder (Table 2).

The alcohol use disorders were also common in this population. Lifetime alcohol use disorders were verified in 46/151 (30.4%) of these individuals. Twenty-seven drug addiction patients (27/36; 75.0%) meeting criteria for alcohol abuse and/or dependence ($p<0.0001$). Cocaine, crack and cannabis were the most commonly used illicit drugs.

Alcohol abuse ($p<0.0001$) and non-alcohol drug abuse ($p=0.005$) were more frequent observed in men than in women (58.6% vs. 11.1%) and (34.3% vs. 14.8%), respectively.

Individuals who received a diagnosis of alcohol abuse and/or dependence were younger than those without this psychiatric disorder (49.3 ± 8.3 vs. 54.6 ± 11.9 , $p=0.002$).

Table 2. Current and lifetime psychiatric disorders diagnosed in patients with chronic hepatitis C (n=151).

Psychiatric diagnoses	Current n (%)	Lifetime n (%)
Anxiety disorders		
Generalized anxiety	17 (22.4)	17 (16.7)
Panic	4 (5.3)	4 (3.9)
Obsessive compulsive	2 (2.6)	2 (2.0)
Post traumatic stress	1 (1.3)	1 (1.0)
Other anxiety disorder	15 (19.7)	15 (14.7)
Mood disorders		
Major depressive	50 (65.8)	27 (26.5)
Bipolar	1 (1.3)	1 (1.0)
Psychotic disorders	6 (7.9)	6 (5.9)
Substance use disorders (abuse or dependence)		
Alcohol	17 (22.4)	46 (45.0)
Non-alcohol	7 (9.2)	36 (35.3)
Other psychiatric disorders ^a	2 (2.6)	2 (2.0)
Any psychiatric disorders	76 (100.0)	102 (100.0)

1, 111 (73.5%) patients had at least one psychiatric disorder and 54 (35.8%), had two or more psychiatric disorders; the psychiatric interview was made using the Brazilian version of the M.I.N.I. Plus, which is a standardized diagnostic interview and explores the Major Axis I Psychiatric Disorders in the DSM IV (AAP, 1994) and the International Classification of Diseases-10 (ICD 10) (WHO, 1992); a, personality disorders; n, number of subjects.

Factors associated with anxiety disorders in patients with hepatitis C

In the univariate analysis, sex, age, marital status, cirrhosis as well as with non-alcohol drug abuse/dependence were selected (Table 3). Marital status (divorced or widowed) and age (< 55 years) remained significantly and independently associated with anxiety disorders in the multivariate analysis (Table 3).

Table 3. Variables associated with the anxiety disorders in patients with chronic hepatitis C

Variables	Univariate analysis	Multivariate analysis		
	<i>p</i>	OR	95%CI	<i>P</i>
Sociodemographic data				
Sex	0.13	2.00	0.77-5.12	0.15
Age	0.19	0.62	0.41-0.94	0.0009
Marital status	0.02	2.06	1.16-3.68	0.02
Educational level	0.93	-	-	-
Total household income/month	0.33	-	-	-
Clinical comorbidities	0.29	-	-	-
Liver disease stage (Cirrhosis)	0.09	0.31	0.07-1.41	0.13
Biochemical data				
ALT	0.37	-	-	-
Life style data				
Current alcohol use	0.87	-	-	-
Current smoking use	0.81	-	-	-
Non alcohol drug use	0.67	-	-	-
Psychiatric disorders				
Alcohol abuse and/or dependence	0.26	-	-	-
Non-alcohol drug abuse and/or dependence	0.13	0.67	0.20-2.25	0.52

ALT, alanine aminotransferase.

Factors associated with mood disorders in patients with hepatitis C

In the univariate analysis, sex, total household income, clinical comorbidities, alcohol use disorders as well as non-alcohol use disorders were selected. Low total household income (< three minimum wages) (OR=0.60, 95%CI=0.41-0.88, $p=0.02$) remained significantly and independently associated with mood disorders in the multivariate analysis.

Factors associated with alcohol use disorders in patients with hepatitis C

In the univariate analysis, sex, age, clinical comorbidities, cirrhosis, current alcohol use, current smoking, current illicit drug use, anxiety disorders as well as non-alcohol use disorders were selected. Male sex (OR=9.56, 95%CI =3.32-27.56, $p < 0.0001$) and non-alcohol drug abuse/dependence (OR=9.17, 95%CI =2.75-30.61, $p < 0.0001$) remained significantly and independently associated with alcohol use disorders in the multivariate analysis.

Factors associated with non-alcohol use disorders in patients with hepatitis C

In the univariate analysis, sex, marital status, hypertension and DM, current alcohol use, current smoking, current illicit drug use, ALT, mood disorders, anxiety disorders as well as alcohol use disorders were selected. Current illicit drug use (OR=8.02, 95%CI=2.00-32.30, $p < 0.003$) and alcohol use disorders (abuse and/or dependence) (OR=12.09, 95%CI=3.30-44.41, $p < 0.0001$) remained significantly and independently associated with non-alcohol use disorders in the multivariate analysis.

HCV viral load, HCV genotype and the psychiatric disorders in patients with hepatitis C

Neither the viral load nor the HCV genotype was associated with the psychiatric disorders in patients with hepatitis C.

Factors associated with cirrhosis in patients studied

In the univariate analysis, DM, AST, anxiety disorders as well as alcohol use disorders were selected. DM (OR=3.07, 95%CI=1.17-8.03, $p < 0.02$), AST (OR=1.01, 95%CI =1.01-1.02, $p=0.006$) and alcohol use disorders (abuse and/or dependence) (OR=2.57, 95%CI =1.03-6.43, $p < 0.04$) remained significantly and independently associated with cirrhosis in the multivariate analysis.

DISCUSSION

The results of this study demonstrate that outpatients with CHC, irrespective of HCV antiviral therapy, have a high prevalence of psychiatric disorders. Moreover, the psychiatric illness overlap is a common finding in our patients. At least 35.8% of these patients suffer from two or more psychiatric disorders. Similarly, previous Brazilian studies that used structured psychiatric diagnostic interview [24, 16] identified elevated frequency of psychiatric disorders: 40.0% to 56.8% with current and 82.0% with lifetime psychiatric illness, respectively.

The relationship between HCV chronic infection and psychiatric disorders was established and well documented by pioneering investigations conducted in the 2000's decade [25]. In addition, the first trials evaluating the relevance of antidepressant treatment in patients with CHC receiving antiviral interferon alpha were also published in that occasion [26, 27].

Among the socio-demographic characteristics, in the current study, it should be highlighted that CHC patients with current psychiatric disorders were younger than those without these disorders. In our study, MDD, generalized anxiety and alcohol use disorders were the most frequent current psychiatric disorders identified in patients chronically infected with HCV. This finding is in accordance with World Mental Health (WMH) surveys [28] that have demonstrated, in general population, especially in the mood disorder, a low prevalence in earlier ages followed by a high frequency in earlier middle ages and a decline in the older ages.

Regarding the current alcohol abuse or dependence, it was demonstrated in this study that the mean age of CHC patients with this disorder is lower than those without alcohol misuse (47.3 ± 8.3 vs. 53.5 ± 11.2 ; $p=0.04$). This finding is in accordance with other studies [29, 30]. Generally, in patients chronically infected with HCV, harmful alcohol use is more frequently identified in early adulthood and in male individuals [31].

Among the lifetime psychiatric illness, alcohol use disorder (30.5%), non-alcohol drug disorder (23.8%), MDD (17.9%) and generalized anxiety (11.3%) were the most prevalent disorders identified in CHC patients. These results were also observed in previous studies, particularly the lifetime prevalence of depressive, anxiety and substance use disorders are all higher among patients with hepatitis C [25, 32]. However, the patients evaluated in these studies were veterans followed at the US Department of Veterans Affairs Hospital, where a large number of patients are male with a high prevalence of psychiatric illness and substance abuse [25, 32]

In the current study, no association was observed between psychiatric illness, HCV genotype and HCV viral load [33]. In a systematic review conducted by Perry et al. (2008) neither the viral load or the HCV genotype was associated with cognitive dysfunction in patients with hepatitis C [34]. On the other hand, Pawlowski et al. (2014) detected an association between higher HCV viral load and depressive symptoms in patients with untreated hepatitis C infection [35]. Despite the pathogenesis of HCV-related psychiatric symptoms has not been completely understood, the evidences that the virus is able to cross the blood-brain-barrier should not be disregarded [36].

The anxiety disorders were associated with widowhood and divorce in patients with CHC. Several studies have demonstrated elevated prevalence of this psychiatric disorder after the loss or separation of the partner [37, 38]; Moreover, anxiety disorders were also associated with early adulthood. This finding is in accordance with previous data published [39].

The associations between income and mental illness have been extensively evaluated [40]. In the current study, low levels of household income are associated with mood disorders. Sareen et al. (2011) evaluating a total of 34653 non-institutionalized adults (aged ≥ 20 years) observed that decreasing income is associated with several lifetime mental disorders and suicide attempts [40]. In a recent study of our group, it was demonstrated the impact of depression in reducing the quality of life in patients with hepatitis C [17]. Among the sociodemographic variables evaluated in the investigation described above, family income was positively associated with quality of life [17]. Otherwise, Kahneman et al. (2006) highlight that an increase in income may not be associated with improved life satisfaction and happiness [41].

Additionally, in this study, alcohol abuse was strongly associated with illicit drugs use. Several studies have demonstrated higher prevalence of alcohol and illicit drug disorders in patients with CHC. One of the most relevant investigations was conducted by El-Serag et al. (2002) that reviewed approximately 300,000 medical records of veterans hospitalized; of this total 33,824 (11.27%) were infected with HCV. The control group consisted of 134,222 anti-HCV negative patients hospitalized in the same period. The results showed that 31.0% of patients with CHC had any psychiatric disorder at the time of the evaluation [32]. Among the psychiatric diagnoses, drug abuse or alcohol dependence achieved a frequency of 77.6% and 45.9% in veterans with and without CHC, respectively [32]. However, these results should be analysed with attention because a large percentage of patients are male patients with a high prevalence of psychiatric illness and substance use.

Of note, regarding the factors associated with cirrhosis, it should be emphasized the relationship of this relevant outcome of HCV chronic infection with clinical (diabetes) and psychiatric (alcohol abuse or dependence) comorbidities. These findings reinforce that patients with chronic liver disease suffer many physical and psychological issues that surpasses the virus and the liver.

Among the psychiatric disorders, the relationship between alcohol abuse/dependence and viral hepatitis has been widely studied [42]. Alcohol dependence has been associated with high rates of anti-HCV antibody positive. The prevalence of CHC is about seven to ten times higher among individuals with alcohol dependence than in the general population [43]. Singal et al. (2007) identified huge rates of HCV in alcoholics: between three to 30 times higher in these individuals [44]. Pioneering investigation identified significantly higher prevalence of HCV infection in alcohol dependent patients when compared to controls who were not using alcohol [45]. The prevalence of HCV infection is even greater in those with alcohol-related liver disease and reaches high values in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) [46, 47]. In addition, the alcohol acts synergistically with HCV and accelerate the progression of liver disease [44, 48, 49]. Therefore, abuse and alcohol addiction should be extensively investigated among patients with CHC.

In conclusion, we have clearly demonstrated that psychiatric disorders are prevalent in patients with CHC. These disorders can influence the course and treatment of CHC, therefore efforts

should be made to ensure that the screening of psychiatric disorders takes place in the course of routine clinical care. Considering the hepatitis C as a systemic disease, integrated clinical/psychiatric/psychological care must be pursued in the management of individuals chronically infected with HCV. Despite the contemporary scenario characterized by great perspectives for the first ample cure of a chronic viral infection in humans [1, 2] using oral DAAs with the possibility to achieve a sustained virological response in over 90.0% of the cases, we should pursue the patient care integration. Beyond the virus and the liver disease, the psychiatric disorders must be recognized in patients with CHC. This approach will be able to prioritize the patient's needs, values and goals [50].

REFERENCES

1. Chung RT, Baumert TF. Curing chronic hepatitis C--the arc of a medical triumph. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1576-8.
2. Baumert TF, Zeuzem S. Overcoming the roadblocks in hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S1-2.
3. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, Bergin C, Ben-Ari Z, Mossong J, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2. *J Viral Hepat.* 2015;22 Suppl 1:26-45.
4. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21 Suppl 1:34-59.
5. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis.* 2000;20(1):17-35.
6. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):1333-42.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2095-128.

8. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015.
9. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaeys 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
10. Campos LN, Guimarães MD, Carmo RA, Melo AP, Oliveira HN, Elkington K, et al. HIV, syphilis, and hepatitis B and C prevalence among patients with mental illness: a review of the literature. *Cad Saude Publica*. 2008;24 Suppl 4:s607-20
11. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012;142(3):634-43.e6.
12. Loftis JM, Huckans M, Ruimy S, Hinrichs DJ, Hauser P. Depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C are correlated with elevated plasma levels of interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha. *Neurosci Lett*. 2008;430(3):264-8.
13. Wandeler G, Dufour JF, Bruggmann P, Rauch A. Hepatitis C: a changing epidemic. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14093.
14. Adinolfi LE, Nevola R, Lus G, Restivo L, Guerrera B, Romano C, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview. *World J Gastroenterol*. 2015;21(8):2269-80.
15. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2005;27(6):431-8.
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. Silva LD, Cunha CC, Cunha LR, Araújo RF, Barcelos VM, Menta PL, et al. Depression rather than liver impairment reduces quality of life in patients with hepatitis C. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015;37(1):21-30.
18. Balint E. The possibilities of patient-centered medicine. *J R Coll Gen Pract*. 1969;17(82):269-76.

19. Amorim P. Mini International Neurosychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2000;106-15.
20. Dhalla S, Kopec JA. The CAGE questionnaire for alcohol misuse: a review of reliability and validity studies. *Clin Invest Med*. 2007;30(1):33-41.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-357.
22. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Lawrence W, Williams KA, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension*. 2014;63(4):878-85.
23. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015; Suppl:S8-16.
24. 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;30(1):80-2.
25. Yovtcheva SP, Rifai MA, Moles JK, Van der Linden BJ. Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients. *Psychosomatics*. 2001;42(5):411-5.
26. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry*. 2002;7(9):942-7.
27. Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(3):194-8.
28. Kessler RC, Haro JM, Heeringa SG, Pennell BE, Ustün TB. The World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2006;15(3):161-6.
29. Campbell JV, Hagan H, Latka MH, Garfein RS, Golub ET, Coady MH, et al. High prevalence of alcohol use among hepatitis C virus antibody positive injection drug users in three US cities. *Drug Alcohol Depend*. 2006;81(3):259-65.

30. Machado DeA, Silva GF, Torres AR, Cerqueira AT. Depressive symptoms and harmful alcohol use in hepatitis C patients: prevalence and correlates. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014;47(2):149-57.
31. Kamal A, Cheung R. Positive CAGE screen correlates with cirrhosis in veterans with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci.* 2007;52(10):2564-9.
32. El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology.* 2002;123(2):476-82.
33. Wilson MP, Castillo EM, Batey AM, Sapyta J, Aronson S. Hepatitis C and depressive symptoms: psychological and social factors matter more than liver injury. *Int J Psychiatry Med.* 2010;40(2):199-215.
34. Perry W, Hilsabeck RC, Hassanein TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. *Dig Dis Sci.* 2008;53(2):307-21.
35. Pawlowski T, Radkowski M, Małyszczak K, Ingot M, Zalewska M, Jablonska J, et al. Depression and neuroticism in patients with chronic hepatitis C: correlation with peripheral blood mononuclear cells activation. *J Clin Virol.* 2014;60(2):105-11.
36. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology.* 2012;142(3):634-43.e6.
37. Onrust SA, Cuijpers P. Mood and anxiety disorders in widowhood: a systematic review. *Aging Ment Health.* 2006;10(4):327-34.
38. Rapee RM. Family factors in the development and management of anxiety disorders. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2012;15(1):69-80.
39. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):593-602.
40. Sareen J, Afifi TO, McMillan KA, Asmundson GJ. Relationship between household income and mental disorders: findings from a population-based longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(4):419-27.
41. Kahneman D, Krueger AB, Schkade D, Schwarz N, Stone AA. Would you be happier if you were richer? A focusing illusion. *Science.* 2006;312(5782):1908-10.

42. Ostapowicz G, Watson KJ, Locarnini SA, Desmond PV. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 1998;27(6):1730-5.
43. Jamal MM, Morgan TR. Liver disease in alcohol and hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(4):649-62.
44. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(8):761-72.
45. Rosman AS, Waraich A, Galvin K, Casiano J, Paronetto F, Lieber CS. Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(3):498-505.
46. Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol*. 2009;15(28):3462-71.
47. Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. *Dig Liver Dis*. 2009;41(1):67-70.
48. Osna NA, Kharbanda KK, Sun Y, Simpson RL, Poluektova LE, Ganesan M, et al. Ethanol affects hepatitis C pathogenesis: humanized SCID Alb-uPA mouse model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;450(1):773-6.
49. Tsui JI, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Seal K, Gonzales R. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. *J Hepatol*. 2006;44(2):262-6.
50. Verma M, Navarro V. Patient-centered care: A new paradigm for chronic liver disease. *Hepatology*. 2015;62(4):988-90.

5. ARTIGO 2

Proposta de Short Communication

Title Page

The hazardous drinking among chronic hepatitis C patients: association between cirrhosis and positive screen on the CAGE

Running title: Association between cirrhosis and positive screen on the CAGE

Maria Carolina Magalhães de Castro¹

Luciana Rodrigues da Cunha¹

Diego Alves Vieira¹

Renato Ferreira Araújo¹

Rosangela Teixeira^{1,3}

Gifone Aguiar Rocha⁴

Fernando Silva Neves^{1,2}

Luciana Diniz Silva*^{1,3}

Authors' affiliations

1, Outpatient Clinical of Viral Hepatitis, Instituto Alfa de Gastroenterologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil.

2, Department of Mental Health, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil.

3, Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil.

4, Laboratory of Research in Bacteriology, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 30130-100, Minas Gerais, Brazil.

Authors' contributions: Each author made the following contributions to the manuscript:

Maria Carolina Magalhães de Castro: study concept and design, acquisition, analysis and interpretation of the data, statistical analysis, drafting and revision of the manuscript;

Luciana Diniz Silva: concept and design of the study, analysis and interpretation of the data, drafting and revision of the manuscript, statistical expertise, obtained funding and administrative support and study supervision;

Fernando Silva Neves: concept and design of the study, analysis and interpretation of the data, drafting and revision of the manuscript, statistical expertise, obtained funding and administrative support and study supervision;

Gifone Aguiar Rocha, Rosangela Teixeira: analysis and interpretation of the data, statistical expertise, drafting of the manuscript;

Luciana Rodrigues da Cunha, Renato Ferreira Araújo and Diego Alves Vieira contributed to the clinical supervision, acquisition and analysis of data.

All authors read and approved the final version of the manuscript.

Supportive foundations: This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) and Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Conflict of Interest: All authors declare no conflict of interest.

Ethical approval: The protocol was approved by the Federal University of Minas Gerais Ethical Board (ETIC 0631.0.203.000-09).

Corresponding author: Luciana Diniz Silva*; Postal address: Av Alfredo Balena 190 s/216 CEP 30130-100 - Belo Horizonte, Minas Gerais – Brazil. Telephone: +55 31 3274 2767, Mobile phone: +55 31 9903 6988. E-mail: lucianadinizsilva@gmail.com

INTRODUCTION

Hepatitis C virus (HCV) and alcohol-related cirrhosis have been considering the most common causes of chronic liver disease in developed countries [1-3]. Approximately 185 million individuals are infected with the hepatitis C virus (HCV) worldwide [4]. The natural course of chronic hepatitis C infection (CHC) is slow and insidious; 50-80% of acutely infected individuals will progress to HCV chronic carrier status. Of these, 20% develop cirrhosis and its complications after 20 to 30 years of infection [5]. In the world, abuse and/or dependence on alcohol are considered relevant issues of public health. Approximately two billion people consume alcohol and over 76 million individuals have problems related to alcoholism [6]. The amount of pure alcohol consumed per person aged 15 years or more, in 2010, was approximately 6.2 litres/person/year, equivalent to 13.5 grams of pure alcohol per day. The excessive alcohol consumption is considering leading relevant cause of mortality and morbidity in the world. World Health Organization data (2012) demonstrate that 3.3 million deaths were linked to harmful use of alcohol, which corresponds to 5.9% of the overall mortality [6].

Among the substances of abuse, alcohol is the only proven to influence on progression of liver disease, and its consumption is considered one of the determining factors for the progression of viral liver disease. The overuse of that substance causes progressive liver damage that increases according to the amount of alcohol consumed and the time of use. In addition, the alcohol acts synergistically to HCV to the progression of liver disease [7-9]. Therefore, abuse and alcohol addiction should be extensively investigated in patients with CHC.

The assessment of the alcohol in clinical practice is difficulty. The CAGE questionnaire was developed by Ewing & Rouse [10]. In Brazil, this questionnaire was translated and validated to the Portuguese by Masur & Monteiro [11] with sensitivity and specificity of 88.0% and 83.0%, respectively. Around the world, it has been applied as a tool for the detection of alcohol dependence in hospitalized patients and also in individuals from the general population. The CAGE questionnaire consists of four questions that admit answers Yes or no: Have you ever felt that you ought to **C**ut down on your drinking?; Do you get **A**nnoyed by criticism of your drinking?; Do you ever feel **G**uilty about your drinking?; Do you ever take an **E**arly-morning drink (eye-opener) to get the day started or to get rid of a hangover ("a little hair of the dog

that bit you")?, and has been shown to be effective in many studies for the screening of alcohol-related disorders and to investigate the severity of dependency [12-13]. Therefore, in this study, we evaluate the relationship between positive CAGE screen (defined as two or more affirmative answers) and severity of liver disease and alcohol abuse/dependence.

MATERIALS AND METHODS

Design

This is a cross-sectional clinical study conducted at the Viral Hepatitis Outpatient Clinics, University Hospital, Belo Horizonte, Brazil from February 2010 to April 2014. Prospectively, 178 consecutive outpatients were selected for convenience, and these individual were invited to participate in the study on the routine visit day, according to the order of service attendance. Patients with hepatitis C diagnosis as confirmed by the presence of serum antibodies to HCV and plasma HCV-RNA, aged over 18 years and who agreed to sign an informed consent form were included.

The exclusion criteria included the refusal to participate in the study, pregnancy, hepatic encephalopathy, HBV/HCV or HCV/HIV co-infection, renal failure, current anti-viral treatment, patients using anti-depressive drugs, a physical or mental condition that might exert an undue influence on the interviewing process and patients with advanced disease. Patients with clinical liver decompensation or hepatocellular carcinoma were also excluded. All CHC patients were screened for other hepatic diseases. Twenty-seven patients were not included in the study: patients with serum antibodies anti-HCV but a negative HCV-RNA (n=9); patients who spontaneously cleared the virus (n=1); hepatic encephalopathy (n=1), HBV/HCV co-infection (n=1) and chronic renal failure (n=8). In addition, one individual refused to participate and six further failed to complete the questionnaire and thus were excluded from analysis.

The 151 patients who remained in the study were submitted to clinical and psychiatric evaluations. The Ethics Committee of our Institution approved the study, and the patients provided written informed consent (ETIC 0631.0.203.000-09).

Laboratory parameters

All patients were tested for antibody to HCV (AxSYM HCV, version 3.0; Abbott GmbH & Co., Wiesbaden, Germany) and by a qualitative PCR for HCV RNA (AMPLICOR 2.0 assay (Roche Diagnostics, Branchburg, NJ) according to the manufacturer's instructions. Viral load was determined by using a commercial test (Cobas TaqMan HCV test V.2.0; Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA). HCV genotyping was performed by using a line probe assay (VERSANT HCV genotyping assays; Bayer's Diagnostic Corporation, Tarrytown, NY) according to the manufacturer's recommendation. Patients with a positive HCV-RNA were defined as having CHC. The viral load and the HCV genotyping were available for 74.8% of the patients. Viral load and HCV genotyping was performed only in those patients who fulfilled the criteria for antiviral therapy adopted in our service.

Measures/Instruments

During recruitment, an in-person interview was conducted using instruments to assess the patient's sociodemographic and clinical characteristics and psychiatric disorders. The following questionnaires were used: a sociodemographic questionnaire including gender, age, educational level, family income, smoking, alcohol misuse (>20 g/day) or non-alcohol drug use; the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus 5.0), consisting of a brief standardised diagnostic interview comprising the primary Axis I disorders of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM IV) and the International Classification of Diseases (ICD-10).

After a careful psychiatric evaluation of about 90 min duration, patients were diagnosed according to the Brazilian version of the MINI-Plus 5.0 [14]; which was designed for clinical practice and research in psychiatric and primary care settings. Regarding alcohol use, these individuals answered a self-administered questionnaire. The first part was the CAGE questionnaire, which consists of four items asking whether patients have ever tried to Cut down on drinking, gotten Annoyed with people asking about their drinking, felt Guilty about drinking, or had an Eye opener. The presence of two or more positive answers to the CAGE questionnaire suggests an alcohol problem [15]. The second part was consisted in a detailed

questionnaire regarding past and current alcohol consumption in terms of amount, frequency, and duration of use.

Data Analyses

Data were entered into an access database, verified by double entry and analysed using the Statistical Package for Social Sciences, version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Descriptive statistics were used to provide information regarding the demographic and disease-specific characteristics. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data were normally distributed. For the comparison of the percentages and the median, the asymptotic Pearson's Chi-square test and the Mann-Whitney U test were used, respectively.

Logistic models were created to quantify the independent association between the positive CAGE screen and cirrhosis, adjusting for sex and age. All the variables with $p \leq 0.20$ in the univariate analysis were included in the full models of logistic regression using the additive and subtractive step-wise approach. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI) were used as an estimate of the risk. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess the adequacy of the models. Variables that had more than 10% missing data were not selected for the models of multivariate analysis.

Sensitivity, specificity, and positive likelihood ratio for CAGE questionnaire were calculated using receiver operating characteristic (ROC) curves to compare the CAGE and alcohol use disorder. Receiver operating characteristic curve plot sensitivity versus (1 – specificity), and the area under an ROC curve (AUROC) measures the overall performance of a screening questionnaire. The area under curve was calculated nonparametrically.

P values ≤ 0.05 were considered significant.

RESULTS

The sociodemographic, clinical, virological, biochemical and lifestyle data of the CHC patients with (n=50) and without (n=101) alcohol use disorders are shown in Table 1.

Table 1. Sociodemographic, clinical, virological, biochemical and, lifestyle data of the CHC patients with (n=50) and without (n=101) alcohol use disorders.

Variables	Alcohol use disorders		P
	Present <i>n</i> 50 (%)	Absent <i>n</i> 101 (%)	
Sociodemographic Data			
Sex			
Male	41 (82.0)	29 (28.7)	< 0.001
Female	9 (18.0%)	72 (71.3)	
Age (years) median (IQR)	49 (8)	55 (17)	0.01
Liver disease stage			
Chronic hepatitis	36 (72.0)	84 (83.2)	0.11
Cirrhosis	14 (28.0)	17 (16.8)	
Cirrhosis stage - Child A/ B/ C	9/3/2	14/3/0	
Virological parameters			
Viral load ^b HCV-RNA (IU/mL) median (IQR)	626318,5000 (1244404,75)	605500,0000(1826177,75)	0.10
Genotype (1a, 1b, 3a) ^b	26 (78.8)	68 (85.0)	0.42
Genotype others ^{b,c}	7 (21.2)	12 (15.0)	
Life Style Data			
Postive CAGE screen ^{d,*}	30 (60.0)	6 (5.9)	< 0.001
Smoking			
Previous	38 (76.0)	41 (40.6)	< 0.001
Current use*	17 (34.0)	6 (5.9)	< 0.001

a, The Brazilian national minimum wage in 2014 was: R\$ 724.00 (\$ 211.70) (Minimum wage law: 8.166/2013); b, data from 113 (74.8%) patients; c, 1a + 1b, 2a + 2b; IQR, interquartile range ; n, number of subjects; CHC, chronic hepatitis C; d, CAGE (Cut down on drinking, gotten Angry with people asking about their drinking, felt Guilty about drinking, or had an Eye opener); ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; * $p \leq 0.05$.

Comparison between CAGE and alcohol use disorders in patients with chronic hepatitis C.

The CAGE accuracy for detecting excessive drinking over lifetime was worthless [Area under the curve (IC 95% of the area): 0.71 (0.61-0.82; $p \leq 0.0001$)]. The CAGE accuracy for identifying alcohol abuse or dependence (Figure 1) was good [Area under the curve (IC 95% of the area): 0.83 (0.75-0.91; $p \leq 0.0001$)].

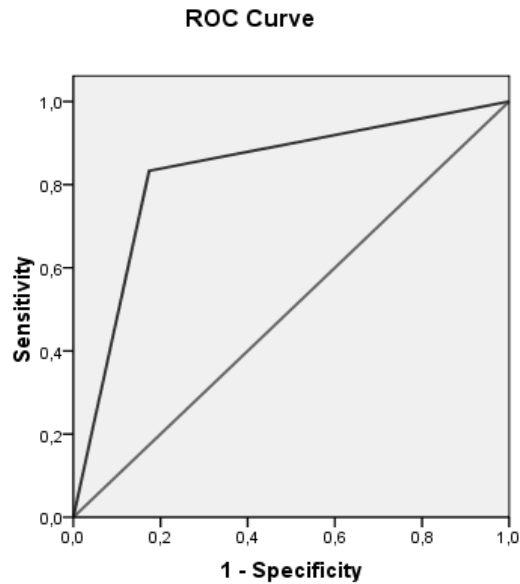


Figure 1. Receiving operator characteristic curve of CAGE questionnaire used for identifying alcohol abuse or dependence.

Association of positive CAGE screen with cirrhosis in patients with hepatitis C

In order to assess independent association of positive CAGE screen with cirrhosis, multivariate analysis were performed adjusting for age and gender. Since in the univariate analysis, positive CAGE screen was associated with sex and alcohol use disorders, these variables were included in logistic regression model. Masculine sex (OR=4.19, CI 95%=1.82-9.62, p=0,001) and cirrhosis (OR=2.52, CI 95%=1.03-6.17, p=0.04) remained significantly and independently associated with positive CAGE screen.

REFERENCES

1. Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol.* 2009;15(28):3462-71.
2. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49(8):690-6.
3. Guirguis J, Chhatwal J, Dasarathy J, Rivas J, McMichael D, Nagy LE, et al. Clinical Impact of Alcohol-Related Cirrhosis in the Next Decade: Estimates Based on Current Epidemiological Trends in the United States. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015;39(11):2085-94.
4. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013;57(4):1333-42.
5. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1899-905.
6. Global Status Report on Alcohol and Health 2014: World Health Organization (WHO); 2014
[\http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf%5D.
7. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(8):761-72.

8. Osna NA, Kharbanda KK, Sun Y, Simpson RL, Poluektova LE, Ganesan M, et al. Ethanol affects hepatitis C pathogenesis: humanized SCID Alb-uPA mouse model. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;450(1):773-6.
9. Tsui JI, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Seal K, Gonzales R. Hepatitis C and hospital outcomes in patients admitted with alcohol-related problems. *J Hepatol.* 2006;44(2):262-6.
10. Ewing JA. Detecting alcoholism. The CAGE questionnaire. *JAMA.* 1984;252(14):1905-7.
11. Masur J, Monteiro MG. Validation of the "CAGE" alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res.* 1983;16(3):215-8.
12. Bataille V, Ruidavets JB, Arveiler D, Amouyel P, Ducimetière P, Perret B, et al. Joint use of clinical parameters, biological markers and CAGE questionnaire for the identification of heavy drinkers in a large population-based sample. *Alcohol Alcohol.* 2003;38(2):121-7.
13. Hesse M, Thiesen H. The CAGE as a measure of hazardous drinking in the homeless. *Am J Addict.* 2007;16(6):475-8.
14. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2000:106-15.
15. Dhalla S, Kopec JA. The CAGE questionnaire for alcohol misuse: a review of reliability and validity studies. *Clin Invest Med.* 2007;30(1):33-41.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Achados relevantes do trabalho:

- Prevalência elevada de transtornos psiquiátricos atuais e prévios foi identificada em pacientes ambulatoriais com HCC em um centro de referência para hepatites virais de Minas Gerais.
- TDM, abuso/dependência de álcool, abuso/dependência de drogas não álcool e transtornos de ansiedade foram os transtornos psiquiátricos mais frequentemente identificados na população de pacientes ambulatoriais avaliada.
- A sobreposição de transtornos psiquiátricos foi muito comum na população estudada.
- Pacientes com HCC e diagnóstico de transtorno psiquiátrico atual eram relativamente mais jovens do que aqueles sem diagnóstico atual.
- Presença de transtorno psiquiátrico atual foi associada ao uso atual de tabaco e ao rastreamento positivo pelo questionário CAGE.
- Transtornos relacionados ao uso de álcool e outras drogas foram identificados mais frequentemente em homens do que em mulheres.
- A presença de cirrose hepática nessa população foi associada ao abuso/dependência de álcool, *diabetes mellitus* e AST elevada.
- Não foi verificada associação entre características virológicas e transtornos psiquiátricos.
- A associação entre transtornos relacionados ao uso de álcool e transtornos relacionados ao uso de drogas não álcool foi muito frequente.
- Para rastreamento de transtornos associadas ao uso de álcool, o questionário CAGE apresentou boa acurácia para identificação da dependência de álcool.

Evidências relevantes demonstram que a infecção pelo VHC não afeta apenas o fígado e que várias manifestações extra-hepáticas são identificadas em pacientes infectados cronicamente por esse vírus. Dentre as manifestações extra-hepáticas, destacam-se os sintomas neuropsiquiátricos. Nesse contexto, o atendimento interdisciplinar e multiprofissional dessa população contribuirá com “olhares” e “saberes” diferentes, contudo, complementares e favorecedores da integralidade da assistência aos pacientes com HCC.

O uso de álcool e de outras drogas, em especial, deve ser foco de exaustiva pesquisa pelos profissionais que lidam com doentes acometidos pela HCC. O álcool é considerado fator de risco para infecção pelo VHC e está relacionado à progressão mais rápida da doença hepática. Além deste aspecto, o uso de drogas injetáveis é o principal meio de transmissão do VHC na atualidade. Sabe-se que a dependência de álcool está intimamente ligada à maior probabilidade de um indivíduo fazer uso de drogas não álcool, o que foi constatado em nosso estudo. A abordagem do uso abusivo de álcool e de outras drogas com o paciente nem sempre é fácil para o profissional de saúde. Assim, o questionário CAGE apresentou bom desempenho para o rastreamento dos transtornos relacionados ao uso de álcool na população estudada. Além disso, foi observada correlação entre presença de cirrose hepática e CAGE positivo. Em conjunto, esses achados reforçam a importância de se usar essa ferramenta na prática clínica. O uso do CAGE em pacientes com HCC de forma rotineira poderá facilitar a abordagem do profissional que esteja diretamente em contato com esses indivíduos e, provavelmente, aumentará a chance do diagnóstico do uso nocivo de álcool. Vale ressaltar que essa ferramenta jamais substituirá uma boa anamnese e a escuta atenta do paciente. Dessa maneira, a prevenção e o tratamento desse transtorno psiquiátrico são de extrema importância para evitar o abandono do tratamento antiviral e a reinfecção pelo VHC. Além destes aspectos, o objetivo principal no cuidado desses pacientes deve ser a melhora do estado de saúde e da qualidade de vida, isto é, melhorar de forma efetiva a “vida e o viver” desses indivíduos e de seus familiares. É importante ter em mente que a despeito de estarmos vivendo uma revolução do tratamento da hepatite C, em que a taxa de resposta virológica sustentada ultrapassa 90,0%, o cuidado clínico desses pacientes não deve se limitar à erradicação do vírus. É essencial buscar a compreensão do paciente com HCC em todas as nuances, fígado, vírus, corpo e mente. Em conjunto, esforços devem ser somados para a erradicação do vírus e para a manutenção do estado de saúde do indivíduo infectado cronicamente pelo VHC.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

- Estudo de maior número de indivíduos infectados;
- Avaliação de pacientes antes e após tratamento com as novas drogas antivirais de ação direta;
- Avaliação cognitiva mais detalhada (avaliação neuropsicológica);
- Usar métodos de imagem que auxiliem no esclarecimento do binômio VHC e cérebro;
- Dosagem de citocinas para melhor compreensão do papel da resposta imunológica do hospedeiro em vigência da infecção pelo VHC no surgimento do transtorno depressivo maior.

APÊNDICES

Apêndice A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

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

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

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

O Objetivo do estudo é para que possamos compreender melhor os problemas clínicos, biológicos e psicológicos causados pelo vírus da Hepatite C. Não há para o senhor (a) nenhum benefício direto na participação desse estudo, e não é prevista qualquer compensação financeira, porém esses dados podem nos auxiliar a, no futuro, termos métodos mais eficientes no diagnóstico e tratamento de pessoas com hepatites virais. O senhor (a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo. A recusa em participar desse estudo não implicará em prejuízo de relacionamento profissional ou pessoal, nem em prejuízo em seu tratamento.

Em qualquer etapa do tratamento você terá acesso aos profissionais responsáveis pelo mesmo para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os profissionais responsáveis podem ser contactados por telefone a qualquer momento: Dr. Fernando Silva Neves (31 3409 9785), Dra. Luciana Diniz Silva, Dra. Rosângela Teixeira e Dra. Maria Carolina Castro. A comissão de ética em pesquisa da UFMG poderá ser contatada através do endereço Av. Pres. Antônio Carlos, 6627- Unidade administrativa II – 2º andar – sala 2005. CEP: 31270-901 – BH-MG telefax (031) 3409-4592 - email: coep@prpq.ufmg.br

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

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

Nome por extenso: _____

Assinatura: _____

Local e data: _____

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

Dr. Fernando Silva Neves

Dra. Luciana Diniz Silva

Dra. Maria Carolina Castro

Belo Horizonte, ____ / ____ / _____

Apêndice B: Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I-Plus)

PROJETO: "CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE MARCADORES PERIFÉRICOS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS B E C E COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS."

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Registro HC: _____ nº projeto: DEP _____/201

MINI PLUS

Nome do(a) entrevistado(a):	_____	Número do protocolo:	_____
Data de nascimento:	_____	Hora de início da entrevista:	_____
Nome do(a) entrevistador(a):	_____	Hora do fim da entrevista:	_____
Data da entrevista:	_____	Duração total da entrevista:	_____

ICD-10	MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV
A	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM) F32.x	Atual (2 semanas)	⑥	296.20-296.26 Único
	F33.x	Passado	⑥	296.30-296.36 Recorrente
	TRANSTORNO DO HUMOR DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL F06.xx	Atual	⑥	293.83
	F06.xx	Passado	⑥	293.83
	TRANSTORNO DO HUMOR INDUZIDO POR SUSTÂNCIA nenhum	Atual	⑥	29x.xx
	nenhum	Passado	⑦	29x.xx
	EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS F32.x	Atual (2 semanas)	⑥	296.20-296.26 Single
	F33.x			296.30-296.36 Recurrent
B	TRANSTORNO DISTÍMICO F34.1	Atual (Últimos 2 anos)	⑥	300.4
	F34.1	Passado	⑥	300.4
C	RISCO DE SUICÍDIO nenhum	Atual (Último mês)	⑥	nenhum
		Risco: ⑥ Baixo ⑥ Médio ⑥ Alto		
D	EPISÓDIO MANÍACO F30.x-F31.9	Atual	⑥	296.00-296.06
	F30.x-F31.9	Passado	⑥	296.00-296.06
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO F31.8-F31.9/F34.0	Atual	⑥	296.80-296.89
	F31.8-F31.9/F34.0	Passado	⑥	296.80-296.89
	EPISÓDIO MANÍACO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL F06.30	Atual	⑥	293.83
	F06.30	Passado	⑥	293.83
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL nenhum	Atual	⑥	293.83

	nenhum	Passado	⑥	293.83
	EPISÓDIO MANÍACO INDUZIDO POR SUSTÂNCIA nenhum	Atual	⑥	291.8-292.84
	nenhum	Passado	⑥	291.8-292.84
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO INDUZIDO POR SUSTÂNCIA nenhum	Atual	⑥	291.8-292.84
	nenhum	Passado	⑥	291.8-292.84
E	TRANSTORNO DE PÂNICO	Atual (Último mês)	⑥	300.01/300.21F40.01-F41.0
		Vida inteira	⑥	300.01/300.21F40.01-F41.0
	TRANSTORNO ANSIOSO COM ATAQUES DE PÂNICO F06.4 DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL TRANSTORNO ANSIOSO COM ATAQUES DE PÂNICO INDUZIDO POR SUSTÂNCIA nenhum	Atual	⑥	293.89
F	AGORAFOBIA F40.00	Atual	⑥	300.22
G	FOBIA SOCIAL F40.1	Atual (Último mês)	⑥	300.23
H	FOBIA ESPECÍFICA F40.2	Atual	⑥	300.29
I	TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC) F42.8	Atual (Último mês)	⑥	300.3
	TOC DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL F06.4	Atual	⑥	293.89
	TOC INDUZIDO POR SUSTÂNCIA nenhum	Atual	⑥	291.8-292.89
J	TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO F43.1	Atual (Último mês)	⑥	309.81
K	DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL F10.2x	(Últimos 12 meses)	⑥	303.9
	DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL F10.2x	Vida inteira	⑥	303.9
	ABUSO DE ÁLCOOL F10.1	(Últimos 12 meses)	⑥	305.00
	ABUSO DE ÁLCOOL F10.1	Vida inteira	⑥	305.00
L	DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) F11.0-F19.1	(Últimos 12 meses)	⑥	304.00-.90/305.20-.90
	DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) F11.0-F19.1	Vida inteira	⑥	304.00-.90/305.20-.90
	ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) F11.0-F19.1	(Últimos 12 meses)	⑥	304.00-.90/305.20-.90
M	TRANSTORNOS PSICÓTICOS F20.xx-F29	Vida inteira	⑥	295.10-295.90/297.1/ 297.3/293.81/293.82/ 293.89/298.8/298.9
	TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS F32.3/F33.3	Vida inteira	⑥	296.24
	ESQUIZOFRENIA F20.xx	Atual	⑥	295.10-295.60
	F20.xx	Vida inteira	⑥	295.10-295.60
	TRANSTORNO ESQUIZOAFETIVO F25.x	Atual	⑥	295.70
	F25.x	Vida inteira	⑥	295.70
	TRANSTORNO ESQUIZOFRENIFORME F20.8	Atual	⑥	295.40

		Vida inteira	⑥	295.40	
F20.8					
TRANSTORNO PSICÓTICO BREVE	Atual		⑥	298.8	
F23.80-F23.81					
		Vida inteira	⑥	298.8	
F23.80-F23.81					
TRANSTORNO DELIRANTE	Atual		⑥	297.1	
F22.0					
		Vida inteira	⑥	297.1	
F22.0					
TRANSTORNO PSICÓTICO DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual		⑥	293.xx	
F06.0-F06.2					
		Vida inteira	⑥	293.xx	
F06.0-F06.2					
TRANSTORNO PSICÓTICO INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual		⑥	291.5-292.12	
nenhum					
		Vida inteira	⑥	291.5-292.12	
nenhum					
TRANSTORNO PSICÓTICO SOE	Atual		⑥	298.9	
F29					
		Vida inteira	⑥	298.9	
F29					
TRANSTORNO DO HUMOR COM					
CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS		Vida inteira	⑥		
F31.X3/F31.X2/F31.X5					
TRANSTORNO DO HUMOR SOE		Vida inteira	⑥	296.90	
F39					
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR COM					
CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Atual		⑥	296.24	
F33.X3					
		Passado	⑥	296.24	
F33.X3					
TRANSTORNO BIPOLAR I COM					
CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Atual		⑥	296.04-296.64	
F31.X2/F31.X5					
		Passado	⑥	296.04-296.64	
F31.X2/F31.X5					
TRANSTORNO BIPOLAR II	Atual		⑥	296.89	
F31.8					
		Passado	⑥	296.89	
F31.8					
N ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)		⑥	307.1	
F50.0					
O BULIMIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)⑥	307.51			F50.2
BULIMIA NERVOSA TIPO PURGATIVO	Atual		⑥	307.51	
F50.2					
BULIMIA NERVOSA TIPO SEM PURGAÇÃO	Atual		⑥	307.51	
F50.2					
ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO					
PERIÓDICA PURGATIVO	Atual		⑥	307.1	
F50.0					
ANOREXIA NERVOSA, TIPO RESTRITIVO	Atual		⑥	307.1	
F50.0					
P TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)		⑥	300.02	
F41.1					
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA					
DEVIDO A CONDIÇÃO MÉDICA GERAL	Atual		⑥	293.89	
F06.4					
TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA					
INDUZIDO POR SUBSTÂNCIA	Atual		⑥	291.8-292.89	
nenhum					
Q TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL	Vida inteira		⑥	301.7	
F60.2					

R	TRANSTORNO DE SOMATIZAÇÃO F45.0	Vida inteira	⑥	330.81
		Atual	⑥	
S	HIPOCONDRIA F45.2	Atual	⑥	300.7
T	TRANSTORNO DISMÓRFICO CORPORAL F45.2	Atual	⑥	300.7
U	TRANSTORNO DOLOROSO F45.4	Atual	⑥	300.89/307.8
V	TRANSTORNO DA CONDUTA F91.8	Últimos 12 meses	⑥	312.8
W	TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE (Crianças/Adolescentes) F90.0/F90.9/ F98.8	Últimos 6 meses	⑥	314.00/314.01
	TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE (Adultos) F90.0/F98.8	Vida inteira	⑥	314.00/314.01
		Atual	⑥	
X	TRANSTORNO DE AJUSTAMENTO F43.xx	Atual	⑥	309.xx
Y	TRANSTORNO DISFÓRICO PRÉ-MENSTRUAL	Atual	⑥	
Z	TRANSTORNO MISTO DE ANSIEDADE-DEPRESSÃO	Atual	⑥	

ALERTA

MESMO SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM CLARO FATOR ESTRESSANTE AGRAVANDO A SINTOMATOLOGIA, EXPLORE INICIALMENTE OS DIAGNÓSTICOS DE “A –W” ACIMA. NUNCA USE O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DE AJUSTAMENTO SE OS CRITÉRIOS PARA QUALQUER OUTRO TRANSTORNO EXPLORADO DE “A –W” FOREM PREENCHIDOS

Apêndice C: Questionário de coleta de dados sociodemográficos, clínicos e de estilo de vida

QUESTIONÁRIO

PROJETO: “CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE MARCADORES PERIFÉRICOS E POLIMORFISMOS GENÉTICOS EM PORTADORES DE HEPATITES VIRAIS CRÔNICAS B E C E COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS ASSOCIADAS.”

Nome: _____	
Nº projeto: _____	DEP _____/201_
Idade: _____ anos	Sexo: _____ Registro HC: _____
Telefones de contato: _____	E-mail: _____
Endereço atual: _____	
Cor: _____	Estado civil: _____

Hepatite B ()

Hepatite C ()

Tempo de diagnóstico: _____ anos Tempo estimado de infecção: _____ anos

Fonte de infecção: _____

Altura _____ cm Peso _____ Kg IMC _____ kg/cm²

Hepatite crônica()

Cirrose ()

Hepatocarcinoma()

Se cirrose presente, calcule o escore de Child-Turcotte-Pugh: _____

Critério	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Bilirrubina total (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albumina sérica	>3,5	2,8-3,5	<2,8
TP (s) / INR	1-3 / <1,7	4 – 10 / 1,71 – 2,20	>10 / >2,20
Ascite	Nenhuma	Leve	Grave
Encefalopatia hepática	Nenhuma	Grau I – II (ou suprimida com medicação)	Grau III-IV (ou refratária)

Classificação: A (5-6); B (7-9); C(10-15)

INVESTIGAÇÃO SOBRE USO DE ÁLCOOL

(CAGE - acrônimo referente às suas quatro perguntas - *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener*)

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

DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE E FREQUÊNCIA DO CONSUMO DE ÁLCOOL

1. Em geral, quantos dias por semana você ingere álcool? _____
2. Em um dia típico, quantos doses (*drinks*) você ingere? _____
3. Qual o número máximo de doses (*drinks*) que você ingeriu em uma ocasião especial no mês passado?

INGESTA ALCOÓLICA

Tipo de bebida: _____

Frequência: _____

Volume: _____

Consumo médio por dia: _____

HISTÓRIA PRÉVIA DE USO DE ÁLCOOL

1. Já fez uso de bebida alcoólica? 1. () sim () não
2. Qual quantidade de álcool bebia por dia: _____
3. Quanto tempo: _____

DETERMINAÇÃO DA QUANTIDADE E FREQUÊNCIA DO TABAGISMO

1. Fuma? () sim () não
2. Quantos cigarros fuma por dia: ____
3. Há quanto tempo: _____

SE SIM, PROSSIGA PARA O ESCORE: Teste de dependência à nicotina de Fagerström

ITENS E ESCORE DO TESTE DE DEPENDÊNCIA À NICOTINA DE FAGERSTRÖM

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?

- | | | |
|-------------------------|---|--------------------------|
| (1) Dentro de 5 minutos | 3 | <input type="checkbox"/> |
| (2) Entre 6-30 minutos | 2 | |
| (3) Entre 31-60 minutos | 1 | |
| (4) Após 60 minutos | 0 | |
| (5) Não fuma | | |

2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como em igrejas, ônibus, etc.?

- | | | |
|---------|---|--------------------------|
| (1) Sim | 1 | <input type="checkbox"/> |
|---------|---|--------------------------|

- (0) Não 0
- 3. Qual cigarro do dia traz mais satisfação?**
- (1) O primeiro da manhã 1
- (2) Outros 0
- (3) Nenhum
- 4. Quantos cigarros você fuma por dia?**
- (1) Menos de 10 0
- (2) De 11 a 20 1
- (3) De 21 a 30 2
- (4) Mais de 31 3
- (5) Não fuma
- 5. Você fuma mais freqüentemente pela manhã?**
- (1) Sim 1
- (0) Não 0
- 6. Você fuma mesmo doente?**
- (1) Sim 1
- (0) Não 0

Conclusão sobre o grau de dependência de nicotina:
0 - 2 pontos = muito baixo
3 - 4 pontos = baixo
5 pontos = médio
6 -7 pontos = elevado
8 -10 pontos = muito elevado
(Uma soma acima de 6 pontos indica que, provavelmente, o paciente sentirá desconforto (síndrome de abstinência) ao deixar de fumar).

HISTÓRIA PRÉVIA DE TABAGISMO E USO DE DROGAS

1. Já fumou? () sim () não
2. Quantos cigarros fumava por dia? _____
3. Por quanto tempo: _____

Da seguinte lista abaixo, quais você já fez ou faz uso: **(LER OPÇÕES a A f)**

	SIM	NÃO	NR	NA	NS	
a. Cigarro / fumo de rolo	1	2	7	8	9	9
b. Maconha	1	2	7	8	9	9
c. Cocaína inalável	1	2	7	8	9	9
d. Cola de sapateiro	1	2	7	8	9	9
e Crack	1	2	7	8	9	9
f. Outros (ANOTAR)	1	2	7	8	9	9

HÁ OUTRA DOENÇA HEPÁTICA ASSOCIADA?

1. () sim () não

Qual doença? _____

Tem ESQUISTOSOMOSE?

1. () sim () não

Qual forma: _____

Tem outra COMORBIDADE CLÍNICA: 1. () sim () não

Tem alguma dessas doenças: (S ou N)

HAS (hipertensão arterial) (S ou N)

Diabetes (S ou N)

Asma (S ou N)

Insuficiência renal (S ou N)

Infecção pelo HIV (S ou N)

Outras:

Uso de medicação:

Fez uso de alguma medicação nos últimos dois meses (S ou N)

Quais medicamentos?

Índice de aglomeração:

1. Qual é o total de cômodos em sua casa, incluindo cozinha e banheiros?

(ANOTAR): _____

Qual o número de pessoas na moradia?

(ANOTAR): _____

Escolaridade:

1. Qual é o **curso ou grau mais elevado** que você concluiu?

() 1. Alfabetização de adultos () 5. Ensino fundamental ou primeiro grau

() 2. Antigo primário () 6. Ensino médio ou segundo grau

() 3. Antigo ginásio () 7. Superior/graduação

() 4. Antigo clássico, científico () 8. Pós-graduação (especialização/mestrado/doutorado)

Renda:

1. Vamos falar agora sobre (sua atividade remunerada/ seu trabalho pago) em dinheiro, produtos, mercadorias ou benefícios. **Nos últimos 12 meses** você trabalhou em (alguma atividade remunerada / trabalho pago)?

() 1. Sim () 2. Não () 3. Nunca trabalhou

2. Qual foi (sua atividade remunerada/o seu trabalho pago) **principal** nos últimos **12 meses**?

() 1. Dona de casa () 2. Estudante () 3. Pensionista

() 4. Estagiário () 5. Aposentado () 6. Desempregado

() 7. Atividade/Trabalho principal:

(ANOTAR): _____

3. No mês **passado** qual foi a sua renda pessoal, **quanto em dinheiro você ganhou pelo trabalho?** (SOMANDO TODAS AS FONTES)

(ANOTAR): _____ . _____ , _____

4. E qual é, aproximadamente a **renda total de todas as pessoas que moram neste domicílio**, somando todas as fontes como aposentadoria, salários, bolsa família, aluguel, bicos etc?

(ANOTAR) ____ . ____ , ____

EXAMES COPLEMENTARES

Biópsia hepática

Caso nº (Registro-Anatomia patológica)

Laboratório de Anatomia Patológica: _____

Atividade

Estadiamento

Histologia do fígado: _____

HIV positivo negativo

Crioglobulina

Anti-mitocôndria positivo negativo **Anti-TPO** positivo negativo Valor :

Endoscopia digestiva alta:

Ultrassom de abdômen:

Parâmetros Bioquímicos

Variáveis	Valores		Variáveis	Valores	
Data do exame			Data do exame		
ALT (TGP)			Linfócitos (total)/ (%)		
AST (TGO)			Plaquetas		
GGT			Glicemia		
FA			Insulina		
Albumina			Colesterol total		
BT			HDL		
Creatinina			Triglicérides (mg/dL)		
Hm			Uréia		

ANEXOS

Anexo A: Parecer ético – UFMG



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

Parecer nº. ETIC 0631.0.203.000-09

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

DECISÃO

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

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

Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG