Lívia Beraldo de Lima

**Caracterização dos pacientes portadores de hepatite C
antes do tratamento com antivirais de ação direta:
ênfase no impacto do álcool nos sintomas de
depressão e ansiedade**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Psiquiatria
Orientador: Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original
está disponível da Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Livia Beraldo de
Caracterização dos pacientes portadores de
hepatite C antes do tratamento com antivirais de
ação direta : ênfase no impacto do álcool nos
sintomas de depressão e ansiedade / Livia Beraldo de
Lima. -- São Paulo, 2018.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Psiquiatria.
Orientador: Arthur Guerra de Andrade.

Descritores: 1.Hepatite C 2.Depressão
3.Transtornos de ansiedade 4.Uso de álcool 5.Abuso
de álcool 6.Hepacivirus 7.Antivirais

USP/FM/DBD-515/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta dissertação às pessoas mais importantes da minha vida:

Aos meus pais, por serem minha base, exemplos de vida, sendo que, sem eles, nada disso seria possível.

Aos meus irmãos, por terem entendido, em parte, minha ausência no decorrer desse processo, sempre mantendo-se ao meu lado.

Aos meus familiares, que, apesar de tudo, sempre souberam fazer dos momentos em conjunto uma forma de aplacar a saudade.

Às minhas sobrinhas, que, apesar de tão tenra idade, souberam como ninguém dar leveza à vida.

E ao meu esposo, Tiago de Castro Sanchez Bàsseres, que acreditou em mim em todos os momentos e esteve sempre ao meu lado.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade, meu orientador, pelo apoio, conselhos, ensinamentos e constante disponibilidade durante a elaboração do trabalho.

Ao Dr. André Malbergier, pelo apoio, conselho e ensinamentos durante a elaboração e desenvolvimento do trabalho.

Ao Dr. Mário Guimarães Pessoa, pelos estímulos, ensinamentos, sugestões e críticas, desde o período inicial do projeto.

À Dra. Suzane Kioko Ono, pelo apoio, estímulo, ensinamentos e disponibilidade desde o período inicial do projeto. Por ter me incluído desde sempre na equipe da Gastroenterologia.

À Dra. Priscila Dib Gonçalves, grande amiga a quem muito prezo e respeito, fonte inesgotável de estímulo, ensinamentos, sugestões e críticas ao longo do projeto. Por ter sido mais que uma inspiração de disciplina e sabedoria.

À Mariana Akemi Nabeshima, minha amiga, por ter sido fonte de estímulo, amizade, ensinamentos e auxílio durante todo o trajeto no Departamento de Gastroenterologia. Obrigada por todos os momentos de conversa e conselhos.

Ao Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas (GREa) do IPq-HC-FMUSP, incluindo a Dra. Luciana Siqueira, além de todos os outros profissionais da enfermaria do comportamento impulsivo, que sempre estiveram presentes, atentos e, por muitas vezes, entenderam minha ausência da enfermaria.

Aos profissionais que colaboraram com amizade e auxílio durante todo o projeto no departamento de hepatologia: Felipe Pereira de Souza, Ramon Bispo, Vera Kim, Christiane Omosako, Rita da Silva.

Às minhas queridas amigas, Mariana Verpa Sanchez, Isabel Fernandes, que sempre estiveram próximas e me acompanharam ao longo de grande parte da caminhada, por todo apoio, paciência e estímulo constante.

E, por fim, meus agradecimentos a todos os pacientes (Departamento de Gastroenterologia e Moléstias Infecciosas e Parasitárias) que consentiram em participar da pesquisa, sem os quais este trabalho não teria sido realizado.

A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original

Albert Einstein

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Álcool.....	20
1.1.1 Farmacocinética do álcool.....	20
1.1.2 Conceito de dose padrão e dependência	22
1.2 Vírus da hepatite C.....	27
1.2.1 Estrutura do HCV	27
1.2.2 Transmissão viral	28
1.2.3 Epidemiologia.....	28
1.2.4 Tratamentos	29
1.3 Transtorno Depressivo Maior	31
1.4 Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	32
1.5 Relação entre o transtorno por uso de álcool e o vírus da hepatite C (HCV)	33
1.6. Sintomas depressivos, ansiosos e HCV.....	35
1.7. Sintomas depressivos, ansiosos e transtorno por uso de álcool.....	38
2 HIPÓTESES.....	41
3 OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo Geral	43
3.2 Objetivos Específicos	43
4 MATERIAL E MÉTODO	45
4.1 Aspectos Éticos.....	45
4.2 Desenho do estudo	45
4.3 Caracterização da amostra	45
4.4 Critérios de inclusão.....	46
4.5 Critérios de exclusão.....	46
4.6 Fluxograma de seleção da amostra	47

4.7 Cálculo Amostral	47
4.8 Delineamento do estudo.....	48
4.9 Das condutas	48
4.9.1 Entrevista Psiquiátrica	48
4.9.1.1 Entrevista Clínica estruturada para o DSM-IV(SCID)	49
4.9.2 Instrumentos de coleta	49
4.9.2.1 Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST)	49
4.9.2.2 Escalas de Beck.....	50
4.9.2.3 Inventário de Depressão de Beck (BDI)	50
4.9.2.4 Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	51
4.9.3 Exames laboratoriais e fibroscan	51
4.10 Análise Estatística	52
4.11 Financiamento	53
5 RESULTADOS	55
5.1 Características sociodemográficas da amostra.....	56
5.2 Características clínicas da amostra.....	57
5.3 Caracterização do uso de álcool da amostra	59
5.4 Caracterização dos sintomas depressivos e ansiosos da amostra	60
5.5 Caracterização sociodemográfica da amostra estratificada de acordo com o uso de álcool (ASSIST)	60
5.6 Caracterização clínica e tabagismo da amostra estratificada com uso de álcool positivo ou negativo (ASSIST)	62
5.7 Caracterização clínica da amostra estratificada com uso de álcool positivo ou negativo (ASSIST).....	63
5.8 Uso de álcool, sintomas depressivos e ansiosos e gênero	65
6 DISCUSSÃO	68
7 ASPECTOS POSITIVOS DO ESTUDO	74
8 LIMITAÇÕES.....	76
9 PERSPECTIVAS.....	78
10 CONCLUSÃO.....	80
11 ANEXOS	82
12 REFERÊNCIAS.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

α	Coeficiente de risco α
β	Coeficiente de risco β
ADH	Álcool Desidrogenase
ALDH	Enzima aldeído desidrogenase
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	Associação Psiquiátrica Americana (do inglês <i>American Psychiatric Association</i>)
ASSIST	Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias (do inglês <i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i>)
BAI	Inventário de Ansiedade de Beck (do inglês <i>Beck Anxiety Inventory</i>)
BDI	Inventário de Depressão de Beck (do inglês <i>Beck Depression Inventory</i>)
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CID 10	Código Internacional de Doenças-10ª edição
cols	Colaboradores
CAS	Concentração álcool no álcool
DAAs	Antivirais de ação direta (do inglês <i>Direct-acting antivirals</i>)
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
DSTs	Doenças sexualmente transmissíveis
EUA	Estados Unidos da América
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GGT	Gamaglutamil transferase
Hb	Hemoglobina

HBV	Vírus da hepatite B (do inglês <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCV	Vírus da hepatite C (do inglês <i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (do inglês <i>Human immunodeficiency virus</i>)
Ht	Hematócrito
IFN-A/B	Interferon A/B
IRF	Fator regulador de interferon
K	Potássio
LENAD	Levantamento Nacional de Álcool e Drogas
Na	Sódio
NIAAA	Instituto Nacional de Abuso de Álcool e Alcoolismo (do inglês <i>National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism</i>)
NIH	<i>National Institute of Health</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Clínicas
RNA	Ácido ribonucleico
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SCID	Entrevista Clínica e Estruturada para os Transtornos do DSM (do inglês <i>Structured clinical interview for DSM disorders</i>)
SEMO	Sistema de enzimas microsossomais oxidativas
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for Social Science
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TCE	Traumatismo crânio encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TUA	Transtorno por uso de álcool

TUS	Transtorno por uso de substâncias
VCM	Volume Corpuscular Médio

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Metabolismo do álcool.....	21
Figura 2: Estrutura viral (HCV)	27
Figura 3: Estrutura genômica do vírus da Hepatite C.....	28
Figura 4: Fluxograma de seleção da amostra	47
Figura 5: Pontos de corte para a estimativa do grau de fibrose em portadores de hepatite crônica C	52
Figura 6: Fluxograma da obtenção da amostra final do estudo.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Padrões de uso de álcool.....	22
Tabela 2. Comparação entre os critérios utilizados para o diagnóstico de transtorno por uso de álcool entre o DSM IV e o DSM 5.....	24
Tabela 3: Medicamentos disponíveis por classe dos DAAs.....	30
Tabela 4. Escalas de autoperenchimento aplicadas	49
Tabela 5: Avaliação laboratorial e genotipagem	51
Tabela 6: Caracterização da amostra total (n=109 pacientes) e segundo o gênero masculino (n= 60 pacientes) e feminino (n= 49 pacientes)	56
Tabela 7: Caracterização da amostra de acordo com características virais como genótipo e grau de fibrose hepática estimado pelo FibroScan®.....	57
Tabela 8: Avaliação laboratorial da amostra	58
Tabela 9: Caracterização do uso de álcool na amostra com ASSIST de acordo com o número de doses na amostra total (n= 109 pacientes) e segundo o gênero masculino (n= 55 pacientes) e feminino (n= 54 pacientes)	59
Tabela 10: Comparação entre os gêneros masculino e feminino em relação ao ASSIST negativo (n= 63 pacientes) e ASSIST positivo (n= 46 pacientes)	60
Tabela 11: Caracterização dos sintomas depressivos e ansiosos de acordo com o gênero masculino (n= 60 pacientes) e feminino (n= 49 pacientes).....	60
Tabela 12: Comparação dos dados sociodemográficos da amostra entre os grupos com uso de álcool positivo e negativo	61
Tabela 13: Comparação do grau de fibrose hepática através do Fibroscan entre os grupos com uso moderado de álcool positivo e negativo	62
Tabela 14: Associação entre o uso de álcool, tabagismo e comorbidades mais frequentes na amostra	63
Tabela 15. Caracterização da amostra pelos dados da análise laboratorial entre os grupos com uso de álcool negativo e positivo	63
Tabela 16: Associação entre uso de álcool e sintomas depressivos e ansiosos de acordo com gênero	65
Tabela 17: Associação entre uso de álcool e sintomas depressivos e ansiosos (moderados e severos) de acordo com o consumo de álcool (<12g e ≥12g de álcool/dia).....	66

LISTA DE ANEXOS

Anexo A - Carta de anuência da disciplina Gastroenterologia	82
Anexo B - Carta de anuência da disciplina de Moléstias Infecciosas.....	84
Anexo C - Aprovação da Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq).....	85
Anexo D - Aprovação da Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) – Emenda 1	88
Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão 1.0)	91
Anexo F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão 2.0)	93
Anexo G - Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID) - Módulo E (Transtornos do uso do álcool).....	95
Anexo H - Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST)	98
Anexo I - Inventário de Depressão de Beck (BDI).....	100
Anexo J - Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).....	102

RESUMO

Lima LB. *Caracterização dos pacientes portadores de hepatite C antes do tratamento com antivirais de ação direta: ênfase no impacto do álcool nos sintomas de depressão e ansiedade* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: Indivíduos com infecção pelo vírus de Hepatite C (HCV) frequentemente apresentam uso de álcool, contudo, pacientes com consumo moderado ainda são pouco estudados, especialmente, sobre qual o impacto desse uso de álcool nos sintomas depressivos e ansiosos. **Objetivos:** Caracterização dos pacientes portadores de HCV e investigação do impacto do uso moderado de álcool na presença e intensidade dos sintomas de depressão e ansiedade nessa população. **Métodos:** Foram selecionados 109 indivíduos, portadores de HCV, provenientes dos ambulatórios de Hepatologia e Moléstias Infecciosas do Hospital das Clínicas da FMUSP, que aguardavam o início do tratamento para HCV. Os pacientes foram submetidos à entrevista psiquiátrica, análise dos dados clínicolaboratoriais e elastografia hepática transitória não invasiva com FibroScan®; os sintomas depressivos e ansiosos foram avaliados por meio das escalas de BDI e BAI. Os participantes foram divididos em dois grupos, de acordo com o consumo de álcool, baseado em pontuação positiva na segunda questão do ASSIST (teste de triagem para o uso de álcool, tabaco e outras substâncias). O grupo com ASSIST positivo para uso de álcool foi comparado ao grupo com ASSIST negativo para uso de álcool, referente aos dados sociodemográficos, clínicos, sintomas depressivos e ansiosos. **Resultados:** Nessa amostra, 44% dos participantes encontravam-se na faixa etária a partir dos 60 anos, 59% eram do gênero masculino, 59% casados e 53% completaram o ensino fundamental I. Em relação às características relacionadas ao HCV: 82% apresentavam o genótipo tipo 1 e 61% apresentavam avaliação da fibrose hepática pelo FibroScan®, entre F3 e F4. Ao comparar os grupos com ASSIST positivo e negativo para uso de álcool, não foram observadas diferenças significativas nos dados sociodemográficos, clínicolaboratoriais, sintomas depressivos e ansiosos. Ao associar o uso moderado de álcool, bem como sintomas depressivos (BDI) e ansiosos (BAI), não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos. **Conclusão:** Nessa amostra, o uso moderado de álcool, em indivíduos portadores de HCV não submetidos ao tratamento com antivirais de ação direta, não foi associado à maior intensidade de sintomas depressivos e ansiosos.

Descritores: hepatite C; depressão; transtornos de ansiedade; uso de álcool; abuso de álcool; hepatocirrose; antivirais.

ABSTRACT

Lima LB. *Characterization of patients with hepatitis C infection before treatment with direct-acting antivira* emphasis on the impact of alcohol use on depression and anxiety symptoms [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Individuals with hepatitis C virus infection (HCV) frequently present alcohol use; however, patients with moderate alcohol consumption are still poorly studied, especially regarding the impact of this alcohol use on depressive and anxiety symptoms in patients with HCV. **Aims:** Characterization of patients with HCV and investigation of the impact of moderate alcohol use on the presence and intensity of symptoms of depression and anxiety in this population. **Methods:** We selected 109 individuals with HCV from the Hepatology and Infectious Diseases clinics of the Hospital das Clínicas of FMUSP, who were waiting to start HCV treatment. Those patients were submitted to a psychiatric interview, analysis of clinical and laboratory data and non-invasive transient hepatic elastography with FibroScan®; depressive and anxiety symptoms were evaluated using the BDI and BAI scales. Participants were divided into two groups according to alcohol consumption based on a positive score on the second point of the ASSIST (screening test for alcohol, tobacco and other substances). The positive ASSIST group for alcohol use was compared to the negative ASSIST group for alcohol use, referring to socio-demographic, clinical data, and depression and anxiety symptoms. **Results:** In this sample, 44% of the participants were above 60 years old, 59% were males, 59% were married, and 53% completed elementary education I. In relation to HCV-related characteristics, 82% were type 1 genotype and 61% presented FibroScan® assessment of hepatic fibrosis between F3 and F4. When comparing the groups with positive and negative ASSIST for alcohol use, no significant differences were observed in sociodemographic, clinical and laboratory data or depression and anxiety symptoms. By associating moderate use of alcohol and depression (BDI) and anxiety (BAI) symptoms, no statistically significant difference was found between the groups. **Conclusion:** In this sample, the moderate use of alcohol in HCV patients not submitted to treatment with direct-acting antivirals was not associated with a greater intensity of depression and anxiety symptoms.

Descriptors: hepatitis C; depression; anxiety disorders; alcoholism; alcohol abuse; hepatitis C; antivirals.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Álcool

1.1.1 Farmacocinética do álcool

O álcool é uma substância psicoativa, depressora do sistema nervoso central (SNC), com propriedades que podem causar dependência. O etanol é uma molécula que apresenta absorção relativamente lenta pelo estômago e absorção mais rápida pelo intestino¹.

O álcool, por ser solúvel em água, apresenta maior acesso à corrente sanguínea e distribuição para a maioria dos órgãos e sistemas do organismo; não há ligação do álcool às proteínas plasmáticas².

O órgão que apresenta as maiores concentrações de álcool após seu consumo é o fígado, responsável por metabolizar e eliminar o etanol absorvido pelo estômago e intestino². O metabolismo do álcool inicia-se por meio da oxidação do etanol pela enzima álcool desidrogenase (ADH), gerando o acetaldeído que, por sua vez, é metabolizado pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH). O sistema de enzimas microsossomais oxidativas (SEMO) pertence à família dos citocromos e compreendem um sistema alternativo de metabolização do álcool no fígado. O SEMO transforma o álcool em acetaldeído pela ação do citocromo P450 2E1 (CYP2E1) presentes nas células hepáticas. As enzimas do citocromo P450 2E1 (CYP2E1) e catalase também auxiliam à quebra do álcool em acetaldeído³. Contudo, CYP2E1 está ativa somente após consumo de grande quantidade de álcool e a catalase metaboliza somente uma pequena fração do álcool corporal, tendo ambos uma função menor que as demais enzimas citadas. (Figura 1).

Figura 1: Metabolismo do álcool

Fonte: Adaptado de Alcohol metabolism: an update. *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)*⁴

É importante ressaltar que diversos fatores influenciam o metabolismo do álcool, tais como idade, estrutura física, vulnerabilidade genética, estado de saúde, entre outros⁴.

A mesma dose de álcool por unidade de peso corporal pode produzir distintas concentrações de álcool no sangue (CAS) em diferentes indivíduos, devido às variações nas proporções de gordura e água em seus corpos, bem como ao baixo coeficiente de partição lipídio/água do etanol⁵. Em relação ao envelhecimento, pode haver um declínio na eliminação de álcool, relacionado à diminuição da massa hepática e/ou ao teor de água corporal⁵.

Outro aspecto importante é a diferença no metabolismo do álcool entre homens e mulheres; elas tendem a apresentar uma concentração de álcool no sangue (CAS) maior que os homens quando expostas às mesmas doses e são mais suscetíveis aos seus efeitos. A CAS é maior nas mulheres, principalmente, devido a aspectos fisiológicos como quantidade de água corporal, que é menor no sexo feminino. Ademais, as mulheres apresentam menor atividade da enzima metabolizadora de álcool, que é a ADH, causando uma maior CAS⁶.

1.1.2 Conceito de dose padrão e dependência

O conceito de dose padrão refere-se à unidade de medida que define a quantidade de etanol puro contido nas bebidas alcoólicas. Há divergências sobre a dimensão exata de uma unidade padrão. Em geral, variam de 8 a 14 gramas (g) de etanol puro. A Organização Mundial de Saúde (OMS), por exemplo, estabelece que uma dose padrão contém aproximadamente 10 a 12 gramas de álcool puro, o equivalente a uma lata de cerveja ou chope (330 ml), uma taça de vinho (100 ml) ou uma dose de destilado (30 ml)⁷. Segundo a OMS (2014), os padrões de uso de álcool podem ser classificados de acordo com a tabela 1:

Tabela 1. Padrões de uso de álcool

Classificação	Definição	Número de Doses Pré-estabelecido	Problemas funcionalidade
Moderado	Beber quantidades moderadas que não causam prejuízos	Não há	Não
Social	Uso de bebidas alcoólicas de acordo com costumes sociais	Não há	Não
Beber intenso (<i>Heavy drinking</i>)	Padrão que excede o beber moderado	Não há	Sim
Beber problemático	Padrão de consumo relacionado a problemas pessoais, interpessoais e comportamento de risco.	Não há	Sim
Beber pesado episódico (<i>Heavy episodic drinking</i>)	Padrão de consumo de $\pm$ 5-6 doses	≥ 6 doses/ocasião	Sim
Consumo compulsivo periódico (<i>Binge drinking</i>)	Padrão de consumo intenso, durante período prolongado e escolhido de modo proposital	≥ 5 doses/ocasião homens ≥ 4 doses/ocasião mulheres	Sim

Fonte: Adaptado de Relatório do status global sobre álcool e saúde (*Global status report on alcohol and health*), OMS; 2014⁷.

A dependência é um transtorno crônico, caracterizado pelo uso

compulsivo de uma determinada substância, que leva a uma incapacidade de controlar o consumo e ao surgimento de uma síndrome de abstinência, durante a interrupção do uso. Esse termo também tem sido definido como um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido de uma substância⁸.

Atualmente, existem dois sistemas de classificação para o uso de álcool e outras substâncias: a Classificação Internacional de Doenças (CID), elaborada pela OMS, e o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM*), elaborado pela Associação Americana de Psiquiatria^{8,9}, atualmente, na sua 5ª edição^{9,10}.

O DSM abrange somente os transtornos psiquiátricos e é mais utilizado em ambientes de pesquisa. Na versão mais recente (DSM-5), lançada em 2013, o transtorno por uso de álcool (TUA) é definido como a presença de problemas decorrentes do uso do álcool e, pelo menos, dois de 11 critérios, ocorrendo, conjuntamente, em um período mínimo de 12 meses⁸. De acordo com essa nova edição (DSM-5), alguns critérios para transtorno por uso de álcool foram modificados, entre eles: a eliminação de diagnósticos separados para os quadros de abuso e dependência; a combinação dos critérios em um único diagnóstico; a eliminação do critério anterior que avaliava a presença de problemas legais e a inclusão de fissura (*craving*) aos critérios^{8,9}. Além das modificações citadas, definiu-se a necessidade de pelo menos dois critérios para o diagnóstico e estabeleceu-se um modelo dimensional, com base nas medidas de gravidade, de acordo com o número de critérios preenchidos⁸. A tabela 3 demonstra as modificações ocorridas entre o DSM IV, que foi utilizado neste projeto, e o DSM 5, em relação ao transtorno por uso de álcool.

Tabela 2. Comparação entre os critérios utilizados para o diagnóstico de transtorno por uso de álcool entre o DSM IV e o DSM 5

DSM IV		DSM 5
Critérios de abuso	Critérios de dependência	Transtorno por uso de substâncias (TUS)
Fracasso em cumprir obrigações	Uso maior/mais tempo	Fracasso em cumprir obrigações
Abandono/redução de atividades	Reduzir/controlar uso	Abandono/redução de atividades
Risco à integridade física	Problemas sociais/interpessoais	Risco à integridade física
Problemas legais	Problemas físicos/psicológicos	Uso maior/mais tempo
	Tolerância	Dificuldade em reduzir/controlar uso
	Abstinência	Problemas físicos/psicológicos
		Problemas sociais/interpessoais
		Obtenção, utilização e recuperação dos efeitos
		Tolerância
		Abstinência
		Fissura

Fonte: Adaptado de Manual diagnóstico estatístico para transtornos mentais – 5ª edição (*Diagnostic and statistical manual for mental disorders, Fifth Edition* – DSM 5), 2013^{8,9}

A prevalência de TUA na população americana foi de aproximadamente 14% nos últimos 12 meses e 29% na vida. Foi observada maior prevalência nos homens (17,6% e 36,0%, respectivamente) e indivíduos da etnia classificada como branca (14,0% e 32,6%, respectivamente)¹¹.

No Brasil, houve um aumento de 45% para 54% de bebedores frequentes (que fazem uso de álcool uma vez por semana ou mais), quando comparados os dados do último Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD), efetivado em 2012, com o primeiro levantamento, em 2006¹². Além disso, o aumento significativo da forma de consumo *binge drinking* (ato de beber pesado por um período), relacionada a inúmeros desfechos negativos, como acidentes, aumentou de 45% para 59% na população de bebedores,

além de reforçar o aumento de indivíduos com uso de álcool de forma nociva. A prevalência de dependência de álcool, segundo os dados do último levantamento, é de 7% da população contra 9%, em 2006 ¹².

Segundo o último relatório da OMS de 2014, o transtorno por uso de álcool é responsável por aproximadamente três milhões de mortes/ano ou 5,9% de todas as mortes (superior às mortes relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) e tuberculose) ⁷. O transtorno por uso de álcool também está relacionado a mais de 200 condições clínicas, entre elas, síndrome alcoólica fetal, cirrose hepática de origem alcoólica, pancreatite, diversos tipos de cânceres, como o orofaríngeo pancreático e de mama, entre outras patologias clínicas ⁷.

O uso intenso e contínuo de álcool também predispõe ao aparecimento de doenças cardíacas, acidente vascular cerebral, câncer e cirrose hepática, afetando os sistemas cardiovascular, gastrointestinal e imunológico¹³. O transtorno por uso de álcool também pode causar amnésia anterógrada, déficits cognitivos temporários, distúrbios do sono e neuropatia periférica; além disso, diminuição da densidade óssea e da produção de células sanguíneas e síndrome alcoólica fetal ¹³. Ademais, os transtornos por uso de álcool complicam a avaliação e o tratamento de outros problemas clínicos e psiquiátricos e estão associados a episódios depressivos, ansiedade severa, insônia, suicídio e abuso de outras drogas, levando à morbidade e mortalidade substanciais ¹³.

Outro fator importante a ser considerado é a associação entre o transtorno por uso de álcool e os custos sociais e econômicos significativos para a sociedade. Dentro dessa perspectiva, podem-se classificar em três categorias principais os custos sociais e econômicos atribuíveis ao álcool ⁷.

A primeira categoria de custos são os custos econômicos diretos do consumo de álcool, cujas estimativas são derivadas, especialmente, de dados de registro, ou seja, os registros de instituições, por exemplo, hospitais e o próprio sistema de saúde, sistema policial e de justiça criminal, sistemas de desemprego e bem-estar social ^{14,15}. Estão incluídos nessa categoria diversos tipos de custos, a saber, hospitalizações, atendimento ambulatorial, atendimento em enfermagem, medicamentos prescritos ou cuidados de saúde

em casa; pode-se incluir, também, nessa categoria, danos causados à propriedade por acidentes de veículos e destruição de monumentos. No entanto, esses custos diretos do setor saúde representam apenas 9-24% de todos os custos sociais atribuíveis ao álcool¹⁶.

A segunda categoria é a que avalia os custos indiretos relacionados ao uso do álcool. Eles estão relacionados, por exemplo, à perda de produtividade devido ao absenteísmo, ao desemprego, à diminuição de resultados, ao menor potencial de lucro e aos anos de trabalho perdidos por causa da pensão ou morte prematura¹⁵. Dados do II Levantamento Nacional de Álcool e Drogas mostraram que 5%, o equivalente a 5 milhões de pessoas no Brasil, perderam o emprego em detrimento do consumo de álcool ¹².

A terceira categoria são os custos intangíveis, relacionados àqueles atribuídos à dor e ao sofrimento e, em geral, a uma diminuição da qualidade de vida, sendo os mais difíceis de ser mensurados ¹⁵.

Em 2010, os custos para a sociedade americana, por causa dos problemas relacionados ao uso de álcool, foram estimados em 250 bilhões de dólares ao ano ¹¹. Nos países desenvolvidos, 9,2% de todo o ônus de doenças é atribuído ao álcool, superado apenas pelo uso de tabaco e pela hipertensão arterial ¹⁷. Nos países em desenvolvimento, com padrões de mortalidade relativamente baixos, tais como o Brasil, 6,2% de todo o ônus de doenças são responsabilidade das bebidas alcoólicas. Já nos países em desenvolvimento, com elevados padrões de mortalidade, como alguns países africanos e de regiões do sudeste asiático, 1,6% desse ônus é provocado pelo álcool¹⁷.

Dessa forma, os quadros associados ao transtorno por uso de álcool, tais como intoxicação, dependência ou abstinência podem resultar na redução dos principais papéis sociais, no rendimento profissional, nos relacionamentos e nas amizades¹³. Tanto o bebedor quanto os outros indivíduos que fazem parte do seu círculo social podem ser afetados pelas consequências do consumo de álcool, tais como desemprego ou perda de produtividade e disfunção na vida familiar, incluindo a violência doméstica. Esta, por sua vez, pode resultar em danos à saúde física ou mental, sendo causados pelos efeitos do álcool em si, pelas reações a esses efeitos, ou ambos⁷.

1.2 Vírus da hepatite C

1.2.1 Estrutura do HCV

O Vírus da Hepatite C (do inglês *Hepatitis C Virus* - HCV) pertence ao gênero *Hepacivirus*, família *Flaviviridae* e foi identificado em 1989, pelos pesquisadores Choo e cols^{18,19}.

Sua estrutura genômica é composta por uma fita simples de ácido ribonucleico (RNA), de polaridade positiva, com aproximadamente 9.400 nucleotídeos. Existem pelo menos 7 genótipos do vírus designados por números e 67 subtipos designados por letras do vírus. O genótipo muda de acordo com a região mundial em prevalências distintas²⁰. A figura 2 exemplifica a estrutura do HCV.

Figura 2: Estrutura viral (HCV)

Fonte: Modificado de Morozov e Lagaye, 2018²¹

Os membros da família *Flaviviridae* compartilham uma série de características estruturais e virológicas básicas, sendo envoltos por uma bicamada lipídica, na qual duas ou mais proteínas de envelope (E) estão ancoradas. O envelope envolve o nucleocapsídeo, que é composto de múltiplas cópias de uma pequena proteína básica (núcleo ou C) e que contém o genoma viral formado por ácido ribonucleico (RNA). O genoma do RNA do HCV contém uma ORF longa (em azul, na figura 3), flanqueada por 5' e 3' NTRs (em vermelho, na figura 3). A ligação de duas cópias de miR-122 (em verde, na figura 3), para o 5' NTRs, é destacada na inserção. A tradução mediada por IRES da ORF conduz a uma poliproteína (fundo) que é co- e pós-traducionalmente processada em dez proteínas virais (Capsídeo [C]; Envelope

1 [E1] e Envelope 2 [E2]; Proteína 7 [p7]; proteínas não estruturais [NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B])^{22,23} (figura 3).

Figura 3: Estrutura genômica do vírus da Hepatite C

Fonte: Modificado de Scheel e Rice, 2013²³

1.2.2 Transmissão viral

A transmissão viral ocorre principalmente pelo contato sanguíneo¹⁹ e, em menor escala, pelas via sexual e transmissão vertical^{24,25}. Entre os principais grupos de risco, encontram-se indivíduos que utilizam drogas injetáveis e que realizam o compartilhamento de seringas e agulhas^{19, 24,26}. Outros mecanismos de transmissão igualmente importantes são: reutilização de equipamentos médicos, sobretudo seringas e agulhas não adequadamente esterilizadas em ambientes de assistência à saúde, assim como uso de sangue e seus derivados contaminados^{27,28}. A maioria dos portadores de hepatite C desconhece o diagnóstico e o tratamento da doença^{24, 25}.

1.2.3 Epidemiologia

Embora a prevalência mundial da hepatite C tenha diminuído, estima-se que cerca de 71 milhões de pessoas estejam infectadas. Ademais, cerca de

400 mil pessoas irão a óbito nos próximos anos em decorrência da progressão da doença para cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (CHC)^{27,28}.

Apesar da estimativa da Organização Mundial de Saúde para o número de casos no Brasil ser entre 1,4 e 1,7 milhão de pessoas portadoras do HCV, essa estimativa é considerada significativamente inferior à realidade^{19, 22}. Dados preliminares do Ministério da Saúde do Brasil (2018) mostraram que a hepatite C é responsável pela maior parte dos óbitos por hepatites virais no país (75,8% dos casos)²⁹.

1.2.4 Tratamentos

O principal objetivo do tratamento é a eliminação do HCV, prevenindo a progressão da doença para cirrose, CHC e óbito, consequentemente, propiciando melhoria da qualidade de vida³⁰.

O tratamento do HCV está indicado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção por esse vírus, nas suas formas aguda ou crônica; assim, independe do grau de fibrose, de acordo com recomendações específicas do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções do Ministério da Saúde do Brasil (PCDT)³⁰.

Os primeiros esquemas terapêuticos, baseados na terapia dupla com alfapeginterferona e ribavirina, apresentavam baixas taxas de Resposta Viroológica Sustentada (RVS) em aproximadamente 60% dos casos³¹. A falha de mais de 30% dos tratamentos contribuiu para a manutenção da população que, mesmo tratados, continuaram com a doença em evolução, transmitindo o HCV e produzindo novos casos¹⁸. Além disso, a terapia dupla tendia a altas taxas de abandono motivadas por eventos adversos e pela complexidade e duração dos tratamentos³².

Em 2011, com a incorporação dos primeiros antivirais de ação direta (do inglês *direct acting antivirals* - DAAs), acoplados à terapia dupla, apresentaram melhora nas taxas de RVS; contudo, a maioria dos DAAs apresenta ampla metabolização hepática e tem a capacidade de influenciar as enzimas do citocromo P450 (CYP), evidenciando maior risco de interação medicamentosa³³.

O lançamento de novos antivirais de ação direta livre de interferon, em 2015, mostrou o avanço na terapia para o HCV com menores reações adversas e menor tempo de tratamento³³. Atualmente, os DAAs disponíveis no mercado farmacêutico são:

- **Inibidor de protease NS3/4A:** Inibe a serina protease viral NS3/4A, responsável pela liberação das proteínas não estruturais NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B da poliproteína viral^{22, 23}.
- **Inibidor NS5A:** Atua como uma proteína multifuncional essencial com atividades-chave na replicação do genoma viral, montagem/liberação e modulação de vias de sinalização celular^{22,23}.
- **Inibidor polimerase NS5B:** Os inibidores não nucleosídeos NS5B da polimerase ligam-se fora do sítio ativo da polimerase NS5B e provocam alterações conformacionais que inibem a sua função; esses compostos podem ser adicionalmente subclassificados com base no seu local de ligação a NS5B e vias de resistência a fármacos^{22, 23}.

A tabela 4 mostra os medicamentos disponíveis por classe dos DAAs.

Tabela 3: Medicamentos disponíveis por classe dos DAAs

Inibidor de Protease NS3/4A	Inibidor NS5A	Inibidor polimerase NS5B
Telaprevir, boceprevir, grazoprevir, simprevir, voxilaprevir, paritaprevir (veruprevir) e glecaprevir	Daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir, velpatasvir, elbasvir e pibrentasvir.	Sofosbuvir e dasabuvir.

Fonte: Bartenschlager et al, 2013; Scheel e Rice, 2013²³

De acordo com a última atualização do Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), do Ministério da Saúde, em 2017, os tratamentos disponíveis são³⁰:

- Daclatasvir;
- Simeprevir;
- Sofosbuvir;
- Veriprevir/ritonavir/ombitasvir + dasabuvir;
- Ledipasvir + sofosbuvir;

- Elbasvir + grazoprevir;
- Ribavirina.

Os tratamentos são realizados entre 12 a 24 semanas, conforme os critérios de condições clínicas do paciente. A Resposta Viroológica Sustentada (RVS) é o *endpoint* esperado, definido pela não detecção do vírus no soro ou no plasma em 12 ou 24 semanas após o término do tratamento³⁰.

1.3 Transtorno Depressivo Maior

Depressão é um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza persistente e perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas, acompanhadas de uma incapacidade de realizar atividades diárias, durante pelo menos duas semanas³⁴. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas sofram de depressão, equivalente a 4,4% da população mundial. Dados do último relatório da OMS de 2017 indicam que 5,8% da população brasileira apresenta o Transtorno Depressivo Maior (TDM)³⁵.

O TDM apresenta uma incidência ao longo da vida de 20% nas mulheres e 12% em homens, nos Estados Unidos da América (EUA). Dados da OMS apontam o TDM como sendo a maior causa de adoecimento e invalidez em adolescentes no mundo³⁵.

Os critérios para o diagnóstico de TDM, segundo o DSM 5, são⁸:

A – Cinco ou mais dos sintomas seguintes presentes por pelo menos duas semanas e que representam mudanças no funcionamento prévio do indivíduo; pelo menos um dos sintomas é: 1) humor deprimido; 2) perda de interesse ou prazer (excluindo-se condições clínicas).

1 – Humor deprimido, na maioria dos dias, quase todos os dias.

2 – Acentuada diminuição do prazer ou interesse em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias.

3 – Perda ou ganho de peso acentuado, sem estar em dieta.

4 – Insônia ou hipersônia quase todos os dias.

5 – Agitação ou retardo psicomotor, quase todos os dias

6 - Fadiga ou perda de energia, quase todos os dias.

7 – Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva (ou inadequada), que pode até ser delirante, quase todos os dias.

8 – Pensamentos de morte recorrentes; ideação suicida recorrente, sem plano de ação específico; tentativa de suicídio ou plano específico de cometer suicídio.

B – Os sintomas causam sofrimento, clinicamente significativo.

C – Os sintomas não são justificados pelos efeitos fisiológicos diretos de uma substância.

D – A ocorrência de episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno delirante ou outro transtorno especificado ou não do espectro esquizofrênico e outro transtorno psicótico.

E – Não houve nenhum episódio de mania ou hipomania anterior.

1.4 Transtorno de Ansiedade Generalizada

Ansiedade pode ser definida como um sentimento vago e desagradável de medo, apreensão, caracterizado por tensão ou desconforto derivado de antecipação de perigo, de algo desconhecido ou estranho³⁶.

Segundo o relatório da OMS de 2017, a proporção da população global com transtornos de ansiedade, em 2015, está estimada em 3,6%. Tal como acontece com a depressão, transtornos de ansiedade são mais comuns entre as mulheres do que entre os homens (4,6% em comparação com 2,6% no nível global). Na região das Américas, aproximadamente 7,7% da população feminina sofre de transtorno de ansiedade (homens, 3,6%)³⁵.

O diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizada pode ser realizado de acordo com os seguintes critérios⁸:

A- Ansiedade e preocupação excessivas, ocorrendo na maioria dos dias, por pelo menos seis meses, e relacionada a inúmeros eventos ou atividades (p.ex., trabalho e desempenho escolar).

B - A preocupação é difícil de controlar.

C - A ansiedade e a preocupação estão associadas a três (ou mais) dos seguintes sintomas (com pelo menos alguns sintomas, estando presente na maioria dos dias, nos últimos seis meses):

- Inquietação ou sensação de estar no limite;

- Cansar-se facilmente;
- Dificuldade de concentração;
- Irritabilidade;
- Tensão muscular;
- Distúrbios do sono (dificuldade de iniciar ou manter o sono e sensação de sono não satisfatório).

D- Os sintomas físicos, preocupação ou ansiedade causam sofrimento clinicamente significativo ou incapacidade em atividades sociais, ocupacionais ou outras.

E- O transtorno não pode ser atribuído a: uma condição médica geral, uso de substâncias ou outro transtorno mental.

1.5 Relação entre o transtorno por uso de álcool e o vírus da hepatite C (HCV)

O transtorno por uso de álcool e o HCV frequentemente coexistem no mesmo paciente. A infecção pelo HCV é detectada em 16% a 40% de pacientes que fazem uso pesado de álcool com ou sem doença hepática pré-existente^{37, 38}. A doença hepática alcoólica e o HCV combinados são as causas mais frequentes de hepatopatia crônica no mundo ocidental³⁹.

Os usuários de álcool e outras drogas apresentam risco aumentado de adquirir a infecção causada por esse vírus, devido ao compartilhamento de equipamentos para uso de drogas e à adoção de práticas sexuais desprotegidas^{40, 41}.

O transtorno por uso de álcool também é correlacionado com o desenvolvimento e/ou agravamento de inúmeras condições hepáticas, como esteatose, hepatite e cirrose⁴². Foi reportado que o risco de cirrose é duas vezes maior em mulheres do que em homens com a mesma quantidade de ingestão de álcool⁴³. O consumo médio de álcool para produzir lesão hepática é de 40 g/dia a 60 g/dia (3 a 5 doses) em homens, e 20 g/dia (< 2 doses) em mulheres, com uma dose definida como 354 ml de cerveja, 148 ml de vinho ou 44 ml de álcool destilado a prova de 80, cada um, contendo cerca de 12g de álcool⁴⁴.

Um estudo longitudinal realizado pelo *National Register Steering Group*, no Reino Unido, acompanhou por dez anos pacientes portadores de HCV que faziam uso de álcool. Segundo os dados encontrados, 46% dos sujeitos faziam uso de menos que 30g por dia de álcool e 14% acima de 30g/dia. Os fatores relacionados ao pior prognóstico, em relação ao HCV, foram: sexo masculino, ≥ 65 anos e uso de álcool acima de 30g/dia. O consumo de álcool ≥ 30 g/dia, por mais de 10 anos, foi associado a um aumento de três vezes no risco de desenvolvimento de cirrose^{38, 45}.

O uso pesado de álcool (≥ 60 gramas) também piora a progressão e o desfecho da HCV crônica^{34, 35}. Evidências clínicas demonstram que o metabolismo do álcool aumenta a replicação do HCV e modula a resposta do vírus ao tratamento, embora tal mecanismo ainda não esteja bem descrito⁴⁶.

O consumo de álcool durante o tratamento para o HCV tem sido relacionado à diminuição na resposta à terapia antiviral. Os mecanismos associados à lesão hepática pelo álcool são multifatoriais e envolvem: a diminuição da eliminação do HCV, estresse oxidativo, esteatose hepática, aumento de anéis de ferro, aumento de apoptose dos hepatócitos e surgimento de "quasi" espécies de HCV^{47, 48}. O álcool atua suprimindo a expressão intracelular do IFN-A/B nos hepatócitos e a expressão intracelular dos fatores reguladores do IFN (IRF-5 e IRF-7)⁴⁹. O álcool pode também afetar o resultado da terapia por diminuir a adesão à terapia medicamentosa, além das interferências nas ações dos medicamentos antivirais, descritas acima⁴⁹.

O álcool é conhecido por neutralizar as respostas imunes em indivíduos com HCV, porém, os mecanismos de ação associados ao interferon ainda são pouco descritos³⁷. Loguercio e cols (2000) observaram que a resposta de pacientes tratados com interferon é inversamente proporcional à quantidade de álcool ingerida; em outras palavras, os pacientes com uso de álcool (40 e 80g/dia) obtiveram piores desfechos (ex. baixa resposta virológica sustentada) no tratamento de HCV⁴¹.

A maioria dos estudos sobre a relação do efeito do uso de álcool em pacientes com HCV concentraram-se em pessoas com uso de 50g ou mais de gramas de álcool/dia. Tais níveis de alcoolemia representam um intenso

consumo de álcool e não correspondem à maioria dos pacientes que procuram os serviços de saúde para tratamento de HCV⁵⁰.

A relação entre o transtorno por uso de álcool e a RVS tem sido mais investigada recentemente. Um estudo observou resultados similares na RVS em pacientes com e sem uso de álcool. Costentin et al. (2013) não relataram diferenças na RVS ao comparar pacientes com o consumo de álcool: ≥ 60 g de álcool/dia e ≤ 40 g de álcool/dia⁵¹. Estudos de Tsui JI et al. (2006)⁵², Bruggmann et al. (2010)⁵³, Le Lan et al. (2012)⁵⁴ e Russell et al. (2012)⁵⁵ já observam taxas satisfatórias de RVS em pacientes com história de uso de álcool em quantidades semelhantes ($40 \leq$ e ≥ 60 g/dia) às observadas por Costentin e colaboradores. Entretanto, poucos estudos têm investigado sobre a relação entre gênero e o consumo de quantidades leves a moderadas de álcool, na progressão da infecção pelo HCV³⁸.

Apesar do tratamento para HCV em usuários de substâncias, incluindo o uso de álcool, ser encorajado, estudos reportam que apenas 1 a 6% desses indivíduos portadores de HCV realizam tratamento com terapia antiviral^{40,56}.

Embora as diretrizes atuais não recomendem explicitamente a suspensão do tratamento para pessoas com uso de álcool⁵⁷, na prática clínica, muitos centros não oferecem tratamento a menos que exista um período de abstinência de seis meses prévios⁵⁸. Ademais, sujeitos que fazem uso de álcool são menos propensos a receber tratamento para o HCV⁵⁹.

1.6. Sintomas depressivos, ansiosos e HCV

Estima-se que a prevalência de HCV na população psiquiátrica seja significativamente maior do que na população geral⁶⁰, com prevalência de 17% em pacientes com transtornos mentais graves e 1% na população geral^{61,62}. O HCV está associado à presença de outras comorbidades psiquiátricas, além do transtorno por uso de álcool. Os sintomas depressivos são aproximadamente quatro vezes mais prevalentes em pacientes com HCV do que na população geral^{60, 62,63}.

É comum a existência de transtornos mentais em pacientes com HCV, sendo o TDM e o uso de drogas (principalmente o álcool) os mais frequentes e clinicamente importantes. Vários fatores estão associados a sintomas

depressivos nessa população, incluindo a carga emocional decorrente de modificações no estilo de vida⁶⁴, o estigma associado ao diagnóstico⁶⁵, pertencente a grupos com maior vulnerabilidade a transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade⁶⁶ e mecanismos biológicos de ação viral.

A prevalência dos transtornos de humor e ansiedade em pacientes com HCV varia de acordo com os estudos e metodologias aplicadas, por exemplo: a preponderância de transtornos de ansiedade em pacientes portadores de HCV era de 28%⁶⁷. Em estudo realizado no Egito, que avaliou prevalência desses transtornos prévios ao tratamento com interferon, 8,5% dos pacientes apresentavam diagnóstico para TDM e 24% para Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG)⁶⁸. Em relação aos sintomas depressivos e ao transtorno depressivo maior, em pacientes com HCV, a prevalência varia de 21% a 59% e de 6 a 45%, respectivamente⁶¹. Essas frequências são independentes das vias de transmissão ou da severidade da doença hepática e causam piora significativa na qualidade de vida^{69, 70}.

Batista-Neves e colaboradores (2009), ao avaliar o impacto das comorbidades psiquiátricas na qualidade de vida em sujeitos portadores de HCV, observaram que metade da amostra selecionada preenchia critério para algum transtorno psiquiátrico. Destes, 36% apresentavam dois ou mais transtornos psiquiátricos: 29% com abuso ou dependência de álcool e outras substâncias, 19% com transtornos de humor e 16% com transtornos de ansiedade. É importante ressaltar que 85% dos pacientes com um diagnóstico atual não haviam sido diagnosticados previamente. O estudo reportou que pacientes com diagnóstico psiquiátrico apresentavam piores pontuações na avaliação de qualidade de vida em comparação com outras variáveis, como idade, sexo, níveis de aminotransferases e grau de fibrose⁷⁰.

Segundo Kraus e colaboradores, em estudo realizado em 2000, de uma amostra de 113 pacientes portadores de HCV, encontrou-se que 22,4% apresentavam o diagnóstico de depressão e 15,2% de ansiedade, anteriores ao tratamento para o vírus, independentemente da via de transmissão e do grau de lesão hepática⁶².

A presença de sintomas depressivos e ansiosos, anteriores ao início do tratamento para o HCV, é um dos mais prevalentes fatores de risco para o

desenvolvimento de episódios de depressão e ansiedade, além de poder também diminuir a aderência e, com isso, limitar a eficácia do tratamento⁷¹.

Os sintomas depressivos estão relacionados a uma ampla gama de condições associadas à infecção pelo HCV e também podem ocorrer como consequência direta da infecção^{61, 72}. Diversos fatores estão associados com a presença de sintomas depressivos nessa população, como o estresse emocional resultante de modificações de estilo de vida após o diagnóstico do HCV, o estigma associado ao diagnóstico e mecanismos biológicos de ação viral⁷⁰.

O quadro clínico é similar ao TDM na população geral com anedonia, apatia, humor deprimido, alteração no sono, irritabilidade e ideação suicida⁷³. Além do quadro depressivo, a insônia tem sido relatada em até 60% dos casos, podendo ser dependente de outras comorbidades psiquiátricas, como depressão ou em condições médicas, a saber, anemia e hipotireoidismo⁷⁴. O mecanismo relacionado à depressão e ansiedades induzidas pelo HCV é desconhecido, mas pode ser explicado devido à replicação extra-hepática do vírus no sistema nervoso central⁷⁵.

Efeitos diretos do vírus no cérebro e aumento de marcadores de atividades inflamatórias, como a interleucina 1, fator de necrose tumoral e baixos níveis de leptina têm sido sugeridos como causas adicionais de depressão e fadiga em pacientes com HCV⁷⁶. Outros mecanismos, propostos para explicar a patogênese dos transtornos neuropsiquiátricos na infecção crônica pelo HCV, incluem a descompensação das vias metabólicas das células infectadas, as alterações nos circuitos neurotransmissores, as doenças autoimunes e a inflamação cerebral ou sistêmica⁷⁶.

A presença de TDM nesses pacientes está associada à piora dos sintomas físicos, comprometimento funcional e cognitivo, suicídio, baixa aderência e redução da qualidade de vida⁷⁷. Poucos estudos relatam diretamente o impacto de transtornos ansiosos nesses indivíduos com HCV, contudo, os estudos disponíveis indicam que a prevalência de transtornos ansiosos e de depressão nesses pacientes são semelhantes⁷⁸⁻⁸⁰.

1.7. Sintomas depressivos, ansiosos e transtorno por uso de álcool

Os transtornos de ansiedade e por uso de álcool são os que mais prevalecem na população geral^{81, 82}. A presença combinada de transtorno por uso de álcool e outros transtornos mentais apresenta efeitos negativos no curso e prognóstico do quadro psiquiátrico, além de maior sobrecarga de serviços de saúde⁸³⁻⁸⁵. A comorbidade entre transtorno por uso de álcool e transtorno depressivo maior ocorre frequentemente de acordo com alguns estudos epidemiológicos, com uma prevalência na vida de aproximadamente 15%^{86,87}.

Os transtornos do humor, entre eles, o transtorno depressivo maior, têm sido relatados como relacionados ao consumo pesado de álcool e a transtornos por uso de álcool^{85, 88}.

Estudo realizado por Lehman LC e Cheung CR para avaliar a relação entre TDM, TAG, estresse pós-traumático e problemas relacionados ao uso de álcool entre veteranos portadores de HCV, encontraram que, dentre os pacientes avaliados no estudo, 81% apresentava história de transtorno por uso de álcool⁸⁹.

Estudo americano, realizado em 2015, avaliou dados de prevalência de transtorno por uso de álcool e sua associação com outros transtornos psiquiátricos. Nessa pesquisa, observou-se a associação positiva entre uso de álcool nos últimos 12 meses e transtorno depressivo maior, bem como entre o uso de álcool na vida e transtorno de ansiedade^{90,91}.

O diagnóstico de transtornos atuais de humor ou TAG entre usuários de substâncias é complicado pelo fato de que muitos sintomas de intoxicação e abstinência de álcool, bem como de outras substâncias, assemelham-se aos sintomas de transtornos de ansiedade e ansiedade⁸⁶.

Além disso, o álcool, por ser uma substância depressora do sistema nervoso central, também pode produzir temporariamente sintomas depressivos, especialmente, quando consumido em altas doses ($\geq$ doses para homens e $\geq$ 4 doses para mulheres em uma única ocasião)⁹²; tais efeitos tornam-se particularmente importantes em indivíduos predispostos ou com diagnóstico de TDM⁹³.

A quantidade de consumo de álcool segura, sobretudo em pacientes com quadros psiquiátricos, ainda não foi especificada e provavelmente é determinada por diferenças individuais do paciente^{89, 94,95}. Estudos, como o de Holahan, observaram que a influência dos sintomas depressivos sobre o consumo de álcool parece ser mais consistente em relação à quantidade de álcool consumida por dia ao invés do número de dias de beber pesado⁹⁴.

Como os estudos são feitos utilizando a presença de transtorno por uso de álcool, não está claro se a associação entre o uso leve ou moderado também estaria relacionada aos sintomas depressivos e ansiosos antes do início do tratamento.

Ademais, a presença de uso de álcool, em qualquer padrão de consumo, faz com que muitos pacientes sejam excluídos do tratamento para HCV; com isso, podem apresentar maior prevalência de desenvolvimento de HCC, mantendo-se como fontes de contaminação e, conseqüentemente, dificultando a erradicação do vírus.

2 HIPÓTESES

2 HIPÓTESES

I - Pacientes com uso de álcool apresentam maior intensidade de sintomas depressivos e ansiosos ao serem comparados com os que não apresentam uso de álcool (ASSIST negativo).

II - A quantidade de álcool consumida está associada à maior intensidade de sintomas depressivos e ansiosos.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

- O objetivo deste estudo foi caracterizar a população portadora de HCV, atendida no HC-FMUSP na chegada ao tratamento para com os DAAs, em relação aos dados sociodemográficos, clínicolaboratoriais, uso de álcool, sintomas depressivos e ansiosos;

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar a prevalência do uso moderado de álcool em pacientes com HCV que chegam ao tratamento;
- Identificar a prevalência e intensidade de sintomas de depressão e ansiedade;
- Investigar a associação entre uso de álcool, intensidade de sintomas de depressão e ansiedade entre os pacientes com HCV.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi encaminhado para os Departamentos de Gastroenterologia ICHC e Moléstias Infecciosas e Parasitárias ICHC, obtendo-se a carta de anuência (anexos A e B).

Posteriormente, para análise ética institucional, foi submetido à avaliação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq). A aprovação ocorreu em 23 de fevereiro de 2017, no registro do CAAE nº 65133315.7.0000.0068 (anexo C). Posteriormente, para ajuste do projeto, após a qualificação, foi atualizado e submetido para nova aprovação e continuidade da pesquisa (anexo D).

Todos os pacientes que aceitaram participar do estudo, receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexos E e F); o termo foi lido, discutido, a fim de que sanassem todas as dúvidas, sendo, em seguida, assinado por todos, antes de qualquer procedimento.

Os dados obtidos durante a entrevista foram preservados em banco de dados eletrônico, de propriedade do pesquisador executante, e todas as informações obtidas mantiveram-se em confidencialidade.

4.2 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo transversal, na avaliação de pacientes portadores de hepatite C Crônica, candidatos aos tratamentos com os Antivirais de Ação Direta, no período de abril de 2017 a julho de 2018.

O estudo foi realizado nos Departamentos de Gastroenterologia e Divisão de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.3 Caracterização da amostra

A amostra foi constituída por indivíduos com idade a partir 18 anos, de ambos os sexos, atendidos no Serviço Ambulatorial de Gastroenterologia bem como no Serviço Ambulatorial de Doenças Infecciosas e Parasitárias, ambos do ICHC. Os pacientes elegíveis ao esquema terapêutico com os DAAs foram

encaminhados para uma avaliação psiquiátrica pré-tratamento. Os instrumentos utilizados no projeto foram aplicados em entrevista única, com duração aproximada de 45 minutos, além da análise dos resultados de exames laboratoriais e FibroScan® recentes.

4.4 Critérios de inclusão

- a) Pacientes a partir de 18 anos;
- b) Pacientes que iniciarão o tratamento com os DAAs nos ambulatórios de hepatologia clínica e moléstias infecciosas e parasitárias do HCFMUSP.

4.5 Critérios de exclusão

- a) Pacientes coinfectados com vírus da Hepatite B (VHB) e/ou vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV);
- b) Presença de transtorno mental grave, por exemplo, esquizofrenia, transtorno afetivo bipolar, demência, dependência de álcool e histórico de traumatismo cranioencefálico grave;
- c) Pacientes submetidos a transplante de fígado;
- d) Pacientes com encefalopatia hepática.

4.6 Fluxograma de seleção da amostra

Figura 4: Fluxograma de seleção da amostra

Abreviações: ALT: Alaninaaminotransferase; AST: Aspartatoaminotransferase; ASSIST: Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias; BAI: Inventário de Ansiedade de Beck; BDI: Inventário de Depressão de Beck; DAAs: Antivirais de ação direta; GGT: Gama glutamil-transferase; HBV: Vírus da hepatite B; HCV: Vírus da hepatite C; HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana; K: Potássio; Na: Sódio; PCR HCV: Carga viral do Vírus C; SCID: Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV; TCE: traumatismo cranioencefálico; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.7 Cálculo Amostral

Considerando como desfecho principal a avaliação dos efeitos do uso de álcool em relação aos sintomas de humor, com poder de teste igual a 80%, o tamanho mínimo estimado de amostra foi de 136 pacientes, o que resulta em um mínimo de 68 pacientes por grupo. A amostra foi dimensionada para que diferenças de 5 pontos ou mais entre os grupos com desvio-padrão da escala de 8 pontos (valor encontrado na amostra piloto) seja significativo com erro tipo I de 5%.

Grupo HCV = mínimo de 68 indivíduos

Grupo HCV+ álcool = mínimo de 68 indivíduos

4.8 Delineamento do estudo

A avaliação psiquiátrica e aplicação dos questionários foi realizada em única consulta médica, com pacientes em pré-tratamento com DAAs, confirmado pelos Serviços com início prévio em menos de um mês.

Em relação às condutas de avaliação psiquiátrica, foram realizados anamnese e aplicação dos questionários relacionados ao consumo de álcool, além de outras drogas, transtornos de ansiedade e depressão.

Dados clínicos, tais como os resultados de exames laboratoriais e FibroScan®, prévios ao tratamento com DAAs, solicitados durante o seguimento ambulatorial dos pacientes nos serviços de origem, foram captados do sistema intranet hospitalar (HCMED). Também, foi consultado o prontuário médico para a análise de algumas informações não relatadas na consulta psiquiátrica e que foram julgadas importantes para a avaliação psiquiátrica final.

4.9 Das condutas

4.9.1 Entrevista Psiquiátrica

Como rotina ambulatorial, o paciente autorizado a receber o tratamento com DAAs foi convocado pela Divisão de Farmácia ICHC para orientações de adesão farmacêutica, tendo sido reencaminhados ao Serviço de origem para últimas orientações de início de tratamento. Nesse momento, o serviço direcionou tais pacientes para a avaliação psiquiátrica.

O paciente foi convidado a participar da pesquisa e realizou-se o processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme Boas Práticas Clínicas. Após esclarecimentos sobre a pesquisa, rubrica e assinatura do TCLE, iniciou-se o processo da consulta psiquiátrica. Em casos de recusa do paciente em participar da pesquisa, foi realizada uma consulta de rotina e ele foi reencaminhado para o Serviço de origem.

A consulta foi constituída pela entrevista estruturada para o DSM-IV (SCID) e preenchimento das escalas de Beck - BDI e BAI, a fim de verificar a existência de possíveis sintomas de depressão e ansiedade, bem como da realização do teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST) (tabela 5). Além disso, realizou-se a anamnese psiquiátrica completa, em que se incluiu a coleta de dados sociodemográficos, história atual e pregressa sobre uso de álcool e outras substâncias, principais sintomas psiquiátricos, tratamentos já realizados e história familiar.

Tabela 4. Escalas de autopreenchimento aplicadas

Escalas	Sintomas avaliados
Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST)	Uso de álcool, cigarro e outras drogas
Escala de Depressão de Beck (BDI)	Sintomas de depressão
Escala de Ansiedade de Beck (BAI)	Sintomas de ansiedade

4.9.1.1 Entrevista Clínica estruturada para o DSM-IV(SCID)

É uma entrevista estruturada, desenvolvida para a realização dos diagnósticos maiores do Eixo I, baseada no DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais).

Na SCID, o transtorno por uso de álcool é avaliado no módulo E (transtorno por uso de substâncias) (anexo G); são investigados os diversos padrões de consumo, desde uso na vida, uso atual e critérios para dependência⁹⁶.

4.9.2 Instrumentos de coleta

4.9.2.1 Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST)

O teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias (do inglês, *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* - ASSIST)

foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), traduzido e validado no Brasil por Henrique et al. (2004)^{41,50} (anexo H).

Trata-se de um questionário estruturado, que contém oito questões sobre o uso de nove classes de substâncias psicoativas (tabaco, álcool, maconha, cocaína, estimulantes, sedativos, inalantes, alucinógenos e opiáceos). As questões abordam a frequência de uso e problemas relacionados às drogas, assim como a relação a períodos da vida, como nos últimos três meses, problemas relacionados ao uso, preocupação a respeito do uso por parte de terceiros, prejuízo na execução de tarefas esperadas, tentativas malsucedidas de interromper ou diminuir o uso, sentimento de compulsão e uso de substâncias injetáveis. Cada resposta corresponde a um escore de 0 a 4, sendo que a soma total pode variar de 0 a 20. Considera-se a faixa de escore de 0 a 3, como indicativa de uso ocasional; de 4 a 15, como indicativa de uso abusivo, e ≥ 16 , como sugestivo de dependência^{97,98}. Neste estudo, a ASSIST foi considerada positiva para uso moderado de álcool, quando respondida afirmativamente na questão 2, e negativa, para as subsequentes.

4.9.2.2 Escalas de Beck

Conjunto de quatro inventários, utilizados como medida de autoavaliação de depressão, ansiedade, desesperança e tentativa de suicídio, validado para a população brasileira. Nesta pesquisa, foi utilizado o inventário de ansiedade (BAI) e o de depressão (BDI).

4.9.2.3 Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O BDI foi desenvolvido originariamente por Beck et al.⁶² (anexo I). Trata-se de uma escala de autorrelato, para levantamento da intensidade dos sintomas depressivos, composta por 21 itens, que contém quatro alternativas em cada um, em ordem crescente do nível de depressão. O paciente deve escolher a resposta que melhor se adequar à sua última semana. A soma dos escores identifica o nível de depressão.

É proposto o seguinte resultado para o grau de depressão: mínimo (de 0 a 11 pontos); leve (de 12 a 19 pontos); moderado (de 20 a 35 pontos); e grave

(de 36 a 63 pontos). No Brasil, o BDI foi traduzido e validado por Gorenstein e Andrade (1998)⁹⁹.

4.9.2.4 Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

O BAI é uma escala de sintomas, composta por 21 itens, que evidencia quatro alternativas em cada um, em ordem crescente do nível de ansiedade (anexo J). A escala classifica a ansiedade em: mínima (de 0 a 9 pontos); leve (de 10 a 16 pontos); moderada (de 17 a 29 pontos); e a grave (de 30 a 63 pontos). A BAI foi destinada a medir a gravidade dos sintomas de ansiedade, que foi validada para o português, por Cunha, em 2001¹⁰⁰.

4.9.3 Exames laboratoriais e FibroScan®

O acesso aos exames laboratoriais ocorreu por meio do sistema intranet hospitalar - Programa HCMED. Foram verificados os exames já realizados pelo paciente, conforme solicitação do médico do Serviço de origem, para solicitação dos DAAs.

Os exames analisados foram: volume corpuscular Médio (VCM), hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), gama glutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina, ureia, creatinina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), sódio (Na) e potássio (K). Também, para análise de quantificação do vírus, foram utilizados os resultados de genotipagem viral e PCR HCV (quantificação do vírus da hepatite C). A tabela 5 descreve os exames consultados e as avaliações a que se destinaram no estudo.

Tabela 5: Avaliação laboratorial e genotipagem

Exames	Descrição
VCM	Representa o volume médio das hemácias, sendo alterado pelo consumo crônico de álcool
Hb e Ht	Avaliação da presença de anemia
GGT	Enzima hepática que avalia função hepática
FA	Enzima hepática; encontra-se elevada nos casos de hepatite
AST e ALT	Biomarcadores indiretos de lesão hepática

Ur e Cr	Avaliação da função renal
Na e K	Sódio e Potássio – Análise eletrolítica
PCR HCV	Avaliação complementar e acompanhamento
Genotipagem	Caracterização do material genético do vírus

Para a investigação de fibrose, foi utilizado o exame de elastografia hepática transitória (FibroScan®), que tem como finalidade avaliar o grau de fibrose de maneira não invasiva, por meio de ondas elásticas e ultrassons de baixa frequência. O grau de fibrose é avaliado pelo escore de METAVIR, que classifica de F0 a F4, de acordo com o grau de fibrose, como descrito na figura 5; kPa é a unidade de medida utilizada.

Figura 5: Pontos de corte para a estimativa do grau de fibrose em portadores de hepatite crônica C

Fonte: Adaptado de sociedade brasileira de hepatologia¹⁰¹

4.10 Análise Estatística

Os dados foram analisados com base no programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 24 para Windows. Os dados contínuos das variáveis foram comparados com a curva de Gauss e determinados como paramétricos ou não-paramétricos, por meio do teste de Distância K-S (Kolmogorov-Smirnov) e pelo teste de Shapiro-Wilks, representados por média e desvio padrão (dados paramétricos) da amostra.

Quanto aos dados paramétricos, na comparação de dois grupos independentes, utilizou-se o teste *T Student*, com ou sem a correção de Welch, dependendo da performance do Teste de Levene, considerando a comparação das variâncias. Quando comparados três ou mais grupos independentes, com

variâncias semelhantes, de acordo com o Teste de Bartlett's, foi utilizado o teste de Análise de Variância para medidas não repetidas, com pós-teste de Tukey para grupos com coeficiente de variação semelhantes ou teste de Diferença Mínima Significante (Teste de Tukey modificado), para grupos com coeficientes de variação diferentes. Na comparação de dois tempos, foi utilizado o teste *T Student* pareado; quando comparados três ou mais tempos, o teste utilizado foi o de Análise de Variância para medidas repetidas com pós-teste de diferença mínima significativa.

Para análise dos dados não paramétricos, na comparação de dois grupos independentes, foi utilizado o teste de Mann-Whitney, com a correção de Bonferroni; quando comparados três ou mais grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, com a correção de Bonferroni e o pós-teste de contraste de Dwass-Steel-Critchlow-Flinger.

Os dados categóricos foram representados por frequência absoluta (n) e relativa (%), sendo que as matrizes de contingência foram analisadas pelo teste de Qui-quadrado de Pearson, ou Teste Exato de Fisher, quando necessário. As matrizes complexas foram particionadas em matrizes simples para melhor determinação de causalidade.

Foi considerado para o presente estudo um Risco $\alpha \leq 5\%$ para Erro Tipo I e Risco $\beta \leq 20\%$ para Erro Tipo II.

4.11 Financiamento

Não houve financiamento para esta pesquisa.

5 RESULTADOS

Estavam aguardando o início da medicação 250 pacientes. Destes, 130 não apresentavam cadastro adequado (impossibilitando o agendamento) e cinco não compareceram para a entrevista inicial.

Dos 115 pacientes que compareceram para a entrevista inicial, dois recusaram participação na pesquisa; assim, 113 concordaram em participar, após explicação do estudo, leitura e assinatura do TCLE. Quatro foram excluídos: um por apresentar diagnóstico prévio de esquizofrenia; dois por apresentar transtorno afetivo bipolar; e um por óbito antes da avaliação. Assim, para a análise final, foram incluídos 109 pacientes.

Figura 6: Fluxograma da obtenção da amostra final do estudo

5.1 Características sociodemográficas da amostra

Sobre as características da amostra (tabela 6), observou-se que 59% dos participantes eram homens, em sua maioria casados (59%), com 60 anos ou mais (44%) e com escolaridade de até quatro anos (53%).

Tabela 6: Caracterização da amostra total (n=109 pacientes) e segundo o gênero masculino (n= 60 pacientes) e feminino (n= 49 pacientes)

	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)
<i>Número de participantes (%)</i>	60 (59,0)	49 (41,0)	109 (100)
<i>Faixa etária</i>			
<39 anos	5 (8,3)	3 (6,1)	8 (7,0)
40-49 anos	15 (25,0)	10 (20,4)	25 (23,0)
50-59 anos	13 (21,7)	14 (28,6)	27 (25,0)
60-69 anos	19 (31,7)	19 (38,8)	38 (35,0)
70-79 anos	8 (13,3)	3 (6,1)	11 (10,0)
<i>Estado Civil</i>			
Casado	42 (70,0)	23 (47,0)	65 (60,0)
Divorciado	5 (8,3)	9 (18,4)	14 (13,0)
Solteiro	11 (18,4)	8 (16,2)	19 (17,0)
Viúvo	2 (3,3)	9 (18,4)	11 (10,0)
<i>Ensino fundamental I completo</i>			
Não	24 (40,0)	24 (49,0)	48 (47,0)
Sim	36 (60,0)	25 (51,0)	61 (53,0)

Obs: * teste estatístico: qui-quadrado

5.2 Características clínicas da amostra

Em relação à análise das características relacionadas ao HCV, demonstradas na tabela 07, observou-se o genótipo 1 como sendo o mais prevalente (81% dos pacientes), seguido pelo genótipo 3 (16% dos pacientes).

Quanto ao grau de fibrose hepática, estimada pelo método de FibroScan®, 61% dos pacientes encontravam-se entre as classificações F3 e F4 (Tabela 7).

Tabela 7: Caracterização da amostra de acordo com características virais como genótipo e grau de fibrose hepática estimado pelo FibroScan®

	Masculino n (%)	Feminino n (%)	Total n (%)
Número de participantes (%)	60 (59,0)	49 (41,0)	109 (100)
FibroScan®			
F1	10 (17,0)	9 (18,4)	19 (17,0)
F2	15 (25,0)	8 (16,3)	23 (22,0)
F3	16 (27,0)	18 (36,7)	34 (31,0)
F4	19 (31,0)	14 (28,6)	33 (30,0)
Genótipo			
1	48 (80,0)	40 (81,6)	89 (81,0)
2	1 (1,7)	1 (2,0)	2 (2,0)
3	11 (18,30)	8 (16,4)	19 (17,0)

Obs: * teste estatístico: qui-quadrado

Na tabela 8, são apresentados os dados clínicos, obtidos pela análise dos exames laboratoriais, que avaliaram função e lesão hepática (ALT, AST, FA, GGT, BT e frações), função renal (Ur e Cr) e alterações hematológicas (Hb, Ht, Plaquetas e VCM). Não foram identificadas alterações em nenhum dos parâmetros avaliados.

Tabela 8: Avaliação laboratorial da amostra

Exame	Masculino			Feminino		
	Valor de Referência	Média	± DP	Valor de Referência	Média	± DP
ALT (U/L)	<41	35,00	±	<31	31,00	±
AST (U/L)	<37	32,83	±	<31	30,33	±
FA (U/L)	40-129	81,50	±	35-104	83,33	±
GGT (U/L)	8-61	47,83	±	5-36	27,33	±
BT (mg/dL)	0,2-1,0	1,15	±	0,2-1,0	1,09	±
BD (mg/dL)	0,1-0,3	0,68	±	0,1-0,3	0,63	±
BI (mg/dL)	0,2-0,7	0,47	±	0,2-0,7	0,49	±
Cr (mg/dL)	0,7-1,4	1,87	±	0,7-1,4	1,90	±
Plaquetas (mm ³)	140.000 - 400.000	159.000	±	140.000 - 450.000	190.000	±
Hb (g/dL)	13,5-17,5	14,03	±	12,0-16,0	12,83	±
Ht (%)	41-53	41,03	±	36-46	39,13	±
VCM (fL)	80-100	90,06	±	80-100	90,00	±
Na (mmol/dL)	135-145	139,60	±	135-145	139,59	±
Ur (mg/dL)	20-40	43,71	±	20-40	43,91	±
K (mmol/dL)	3-5,5	4,54	±	3-5,5	4,54	±
ALB (g/dL)	3,5-5,2	4,45	±	3,4-4,9	4,33	±

Abreviações: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamiltransferase; BT: bilirrubinas totais; BD: bilirrubina direta; BI: bilirrubina indireta; Cr: creatinina; DP: Desvio Padrão; Plaq: plaquetas; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; Na: sódio; K: potássio; ALB: albumina. H: homem, M: mulher

5.3 Caracterização do uso de álcool da amostra

A caracterização do padrão de consumo de álcool pela amostra foi realizada pela questão 2 do teste ASSIST. A questão 02 do teste ASSIST caracteriza o padrão de consumo de álcool (tabela 09). Do total de 109 pacientes entrevistados, 46 apontaram como questão 02 o resultado de ASSIST positivo, enquanto 63 deles não fizeram uso de álcool, no mínimo, nos últimos 3 meses, resultando em ASSIST negativo. Com relação aos pacientes resultantes de ASSIST positivo para uso de álcool, 9 (8,25%) fizeram uso de 1-2 vezes nos últimos 3 meses, 18 (16,51%) uso semanal e 19 (17,43%) uso mensal de álcool.

Tabela 9: Caracterização do uso de álcool na amostra com ASSIST de acordo com o número de doses na amostra total (n= 109 pacientes) e segundo o gênero masculino (n= 55 pacientes) e feminino (n= 54 pacientes)

Frequência de uso de álcool	Masculino n=55 (%)	Feminino n=54 (%)	Total n (%)	P valor
Nunca	30 (54,54)	33 (61,11)	63 (57,79)	0,066
1 – 2 vezes	2 (3,63)	7 (12,96)	9 (8,25)	
Semanal	9 (16,36)	9 (16,68)	18 (16,51)	
Mensal	14 (25,45)	5 (9,25)	19 (17,43)	
Diário	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Legenda: ASSIST: Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias

Obs: * teste estatístico: qui-quadrado

Ao avaliar o resultado do questionário ASSIST, estratificando-se os dados em função do gênero dos participantes, observou-se que 63 (57,8%) indivíduos não pontuaram positivamente a escala, sendo o gênero feminino com 50,8%. Dentre aqueles que pontuaram positivamente a escala (46 indivíduos; 42,2%), observou-se predominância de indivíduos do gênero masculino (63,1%); entretanto, não se observou diferença estatisticamente significativa ao se comparar tais grupos ($p = 0,151$) (tabela 10).

Tabela 10: Comparação entre os gêneros masculino e feminino em relação ao ASSIST negativo (n= 63 pacientes) e ASSIST positivo (n= 46 pacientes)

Uso moderado de álcool	Positivo n=46 (%)	Negativo n=63 (%)	P valor*
Feminino	17 (36,96)	32 (50,80)	0,151
Masculino	29 (63,04)	31 (49,20)	

Legenda: ASSIST: Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias

Obs: * teste estatístico: qui-quadrado

5.4 Caracterização dos sintomas depressivos e ansiosos da amostra

Em relação aos sintomas depressivos e ansiosos, estratificando-se os dados da amostra, em função do gênero (tabela 11), identificou-se que o gênero feminino apresentou maior pontuação do que o gênero masculino, tanto para os sintomas depressivos (11,33 pontos vs. 7,67 pontos; $p=0,024$), quanto para os sintomas ansiosos (8,33 pontos vs. 4,00 pontos; $p=0,003$).

Tabela 11: Caracterização dos sintomas depressivos e ansiosos de acordo com o gênero masculino (n= 60 pacientes) e feminino (n= 49 pacientes)

	Masculino n= 60		Feminino n=49		P valor*
	Media	± DP	Media	± DP	
BDI	7,67	± 8,00	11,33	± 8,07	0,024
BAI	4,00	± 8,08	8,33	± 8,00	0,003

Legenda: BDI: inventário de Beck depressão, BAI: inventário de Beck de ansiedade, DP: desvio padrão

Obs: * teste estatístico: Mann Whitney

5.5 Caracterização sociodemográfica da amostra estratificada de acordo com o uso de álcool (ASSIST)

Na tabela 12, são apresentados os resultados das comparações dos parâmetros sociodemográficos e características virais, ao estratificar os

participantes em funções do resultado do questionário ASSIST. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas, quando comparadas as faixas etárias, gênero, estado civil e genótipo do HCV, em função dos resultados do questionário ASSIST.

Tabela 12: Comparação dos dados sociodemográficos da amostra entre os grupos com uso de álcool positivo e negativo

Uso moderado de álcool	Positivo n= 46 (%)	Negativo n=63 (%)	P valor*
Faixa etária			
< 39 anos	5 (10,86)	3 (4,76)	0,688
40 a 59 anos	12 (26,08)	13 (20,63)	
50 a 59 anos	11 (23,93)	17 (27,00)	
60 a 69 anos	14 (30,45)	24 (38,09)	
70 a 79 anos	4 (8,69)	6 (6,34)	
Gênero			
Feminino	17 (36,95)	32 (50,80)	0,151
Masculino	29 (63,05)	31 (49,20)	
Estado civil			
Casado	27 (58,70)	38 (60,31)	0,959
Divorciado	6 (13,04)	8 (12,70)	
Solteiro	8 (17,40)	12 (19,05)	
Viúvo	5 (10,86)	5 (7,94)	
Genótipo			
1a	22 (47,82)	29 (46,03)	0,568
1b	18 (39,13)	20 (31,74)	
2	1 (2,17)	1 (1,58)	
3	5 (10,88)	13 (20,62)	

Obs: * teste estatístico: qui-quadrado

5.6 Comparação entre os graus de fibrose hepática através do Fibroscan em relação ao uso de álcool

Em relação a comparação do grau de fibrose hepática avaliada através do FibroScan® (Tabela 13) entre os grupos com e sem uso moderado de álcool encontrou-se que em ambos os grupos houve predominância da classificação compreendida entre F1 a F3, não houve diferença estatística entre os grupos.

Tabela 13: Comparação do grau de fibrose hepática através do Fibroscan entre os grupos com uso moderado de álcool positivo e negativo

Uso moderado de álcool	Positivo n (%)	Negativo n (%)	P valor*
Número de participantes	46	63	-
F1 – F3	35 (76,0)	42 (67,0)	0,582
F4	11 (24,0)	37 (33,0)	

F1 a F4: medidas de fibrose hepática pelo método FibroScan®

Obs: * teste estatístico: qui-quadrado

5.7 Caracterização clínica e tabagismo da amostra estratificada com uso de álcool positivo ou negativo (ASSIST)

A associação entre uso de álcool, tabaco e as principais comorbidades encontradas na amostra (hipertensão arterial sistêmica, hipotireoidismo e doença renal crônica) são apresentadas na tabela 14. No grupo, com uso de álcool positivo, observou-se maior prevalência de tabagistas (68,4% vs. 31,6%; $p = 0,011$). No entanto, a presença das comorbidades clínicas foi mais associada ao grupo com uso de álcool negativo (HAS: 67,3% vs. 32,7%; $p = 0,043$ / Hipotireoidismo: 92,9% vs. 7,1%; $p = 0,043$ / Doença renal crônica: 88,9% vs. 11,1%; $p = 0,003$).

Tabela 14: Associação entre o uso de álcool, tabagismo e comorbidades mais frequentes na amostra

Uso moderado de álcool	Positivo n (%)	Negativo n (%)	P valor*
Número de participantes	46	63	-
Tabagismo	13 (68,4)	6 (31,6)	0,011
Hipertensão arterial sistêmica	18 (32,7)	37 (67,3)	0,043
Hipotireoidismo	1 (7,1)	13 (92,9)	0,004
Doença renal crônica	2 (11,1)	16 (88,9)	0,003

Obs: * teste estatístico: qui-quadrado

5.8 Caracterização clínica da amostra estratificada com uso de álcool positivo ou negativo (ASSIST)

Na tabela 15, são apresentadas as associações entre os principais dados clínicos laboratoriais e uso de álcool a partir da estratificação da amostra em dois grupos, em relação ao uso de álcool (ASSIST negativo e positivo). Entre tais grupos, observou-se que a única variável clínica, com diferença estatisticamente significativa, foi a hemoglobina (Hb) ($p = 0,020$).

Tabela 15: Caracterização da amostra pelos dados da análise laboratorial entre os grupos com uso de álcool negativo e positivo

Exames	Valor de referência	Uso moderado de álcool				P valor *
		Positivo n=46 (média)	± DP	Negativo n=63 (média)	± DP	
ALB (g/dL)	H: 3,5-5,2	4,31	±	4,30	±	0,496
	M: 3,4-4,9	4,26	±	4,31	±	
ALT (U/L)	H: <41	33,83	±	26,67	±	0,142
	M: <31	26,00	±	47,67	±	

AST (U/L)	H: <37 M: < 31	42,25 42,91	$\pm$ $\pm$	42,91 41,94	$\pm$ $\pm$	0,523
BD (mg/dL)	H: 0,1-0,3 M: 0,1-0,3	0,31	$\pm$ $\pm$	0,30	$\pm$ $\pm$	0,830
BI (mg/dL)	H: 0,2-0,7 M: 0,2-0,7	0,32	$\pm$ $\pm$	0,30	$\pm$ $\pm$	0,839
BT (mg/dL)	H: 0,2-1,0 M: 0,2-1,0	0,88 0,61	$\pm$ $\pm$	0,89 0,65	$\pm$ $\pm$	0,663
Cr (mg/dL)	H: 0,7-1,4 M: 0,7-1,4	0,91	$\pm$ $\pm$	0,95	$\pm$ $\pm$	0,672
FA (U/L)	H: 40-129 M: 35-10	88,36 89,30	$\pm$ $\pm$	89,51 88,51	$\pm$ $\pm$	0,619
GGT (U/L)	H: 8-61 M: 5-36	74,59 81,18	$\pm$ $\pm$	76,58 75,72	$\pm$ $\pm$	0,460
Hb (g/dL)	H: 13,5-17,5 M: 12,0-16,0	13,20 13,02	$\pm$ $\pm$	13,15 13,21	$\pm$ $\pm$	0,020
Ht (%)	H: 41-53 M: 36-46	40,85 38,67	$\pm$ $\pm$	40,74 40,92	$\pm$ $\pm$	0,093
K (mmol/dL)	H: 3-5,5 M: 3-5,5	4,37	$\pm$ $\pm$	4,47	$\pm$ $\pm$	0,380
Na(mmol/dL)	H: 135-145 M: 135-145	140,00	$\pm$ $\pm$	139,67	$\pm$ $\pm$	0,364
Plaq (mm ³)	H:140.000- 400.000 M:140.000- 450.000	177.759 184.438	$\pm$ $\pm$	178.796 181.811	$\pm$ $\pm$	0,142
Ur (mg/dL)	H: 20-40 M: 20-40	33,00	$\pm$ $\pm$	39,00	$\pm$ $\pm$	0,251
VCM (fL)	H: 80-100 M: 80-100	90,68	$\pm$ $\pm$	89,57	$\pm$ $\pm$	0,343

Abreviações: ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartatoaminotransferase; FA: fosfatase alcalina; GGT: gama glutamiltransferase; BT: bilirrubinas totais; BD: bilirrubina direta; BI: bilirrubina indireta; Cr: creatinina; Plaq: plaquetas; Hb: hemoglobina; Ht: hematócrito; VCM: volume corpuscular médio; Na: sódio; K: potássio; ALB: albumina. H: homem, M: mulher.

Obs: * teste estatístico: Mann Whitney

5.9 Uso de álcool, sintomas depressivos e ansiosos e gênero

Ao comparar a intensidade dos sintomas depressivos e ansiosos, de acordo com a ASSIST (positivo vs. negativo para uso de álcool) e gênero (tabela 16), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Observou-se que o grupo de homens, que não pontuaram para uso de álcool pelo ASSIST, apresentou maior pontuação na BAI do que o mesmo grupo com ASSIST positivo (2,67 vs. 5,00, $p = 0,069$).

Tabela 16: Associação entre uso de álcool e sintomas depressivos e ansiosos de acordo com gênero

Uso moderado de Álcool	Positivo (n=46)		Negativo (n=63)		P valor*
	Média	DP	Média	DP	
Inventário de Beck depressão (BDI)					
Feminino	10,67	(9,76)	11,67	(9,30)	0,880
Masculino	7,00	(5,83)	8,50	(6,31)	0,378
Inventário de Beck de ansiedade (BAI)					
Feminino	9,67	(11,06)	8,00	(7,77)	0,642
Masculino	2,67	(5,26)	5,00	(7,44)	0,069

Obs: * teste estatístico: Mann Whitney

Ao avaliar a comparação entre sintomas depressivos e ansiosos de graus moderados e severos (de acordo com as escalas BDI e BAI), estratificando-se os grupos em função do consumo de álcool/dia (<12g e ≥12g de álcool/dia), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos analisados (tabela17).

Tabela 17: Associação entre uso de álcool e sintomas depressivos e ansiosos (moderados e severos) de acordo com o consumo de álcool (<12g e ≥12g de álcool/dia)

	ASSIST negativo n (%)	<12g álcool/dia n (%)	≥12g álcool/dia n (%)	P valor*
Número de participantes	63 (57,8)	30 (27,5)	16 (14,7)	-
Depressão moderada				
Não	52 (55,9)	26 (28,0)	15 (16,1)	0,729
Sim	08 (61,5)	04 (30,8)	01 (7,7)	
Depressão Severa				
Não	59 (56,7)	29 (27,9)	16 (15,4)	0,718
Sim	01 (50,0)	01 (50,0)	0 (0,0)	
Ansiedade moderada				
Não	55 (57,3)	26 (27,1)	15 (15,6)	0,667
Sim	05 (50,0)	04 (40,0)	01 (10,0)	
Ansiedade severa				
Não	59 (56,7)	29 (27,9)	16 (15,4)	0,718
Sim	01 (50,0)	01 (50,0)	0 (0,0)	

Obs: * teste estatístico: qui-quadrado

6 DISCUSSÃO

Este estudo objetivou caracterizar uma amostra de pacientes portadores de HCV, em relação às características sociodemográficas, clínicolaboratoriais e uso moderado de álcool, além de investigar a associação entre o uso moderado de álcool e a gravidade de sintomas depressivos e ansiosos.

Não foi possível observar diferenças clínicas ou laboratoriais entre os pacientes usuários de álcool e os abstêmios. Isso sugere que o uso moderado de álcool, por pacientes portadores de HCV, não estaria relacionado a um pior panorama clínico e encoraja o tratamento do vírus nesses pacientes.

As características sociodemográficas encontradas nessa amostra mantêm a distribuição reportada no último Relatório Global de Hepatite da OMS (2017)²⁷ e em uma série histórica, realizada pela FMUSP, com a predominância do gênero masculino, idade entre 45 a 60 anos¹⁸ e estado civil casado^{70,103}.

Neste estudo, observou-se que 47% da amostra apresentava ensino fundamental I incompleto, refletindo os dados encontrados no último Boletim de Hepatites Virais (2018) e no estudo desenvolvido por Sá e cols (2013)¹⁰², que evidencia uma baixa escolaridade dos pacientes. Segundo Portela AS e cols (2010), quanto menor o grau de conhecimento dos pacientes, maior a probabilidade de que eles errem doses, horários das medicações, etc., o que poderia interferir de maneira negativa no tratamento¹¹³.

Em relação à genotipagem, a referida amostra encontrou uma predominância do genótipo 1, seguido do 3, dados igualmente observados anteriormente por outros estudos^{104,30}.

Ao se analisar o uso de outras substâncias, como tabaco e cannabis, percebeu-se uma recorrência no grupo com uso de álcool presente; esses dados também foram encontrados em um levantamento realizado entre 1999 a 2014, nos EUA¹⁰⁷.

Na amostra deste estudo, a presença de outras comorbidades clínicas, como hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica e hipotireoidismo, mostrou-se mais prevalente nos pacientes que não faziam uso de álcool, corroborando o que é evidenciado pela literatura^{108,109}.

Niederau e cols (2012), ao avaliar 7658 pacientes portadores de HCV, encontraram que, em 48% dos casos, os médicos recusavam-se a tratar os que apresentassem uso de álcool¹⁰⁵. A quantidade de álcool consumida, bem como o método utilizado para sua avaliação, não foi mencionada no artigo, o que dificulta a comparação com a amostra deste estudo.

Segundo Ronzani e Furtado (2010), o estigma associado ao uso de álcool, carregado de conotações morais, pode influenciar a tomada de decisões clínicas¹¹⁴.

É possível que esse comportamento por parte dos médicos esteja relacionado ao fato de que o álcool age de forma sinérgica com o HCV, na deterioração da função hepática, o que diminui a aderência ao tratamento¹¹⁵.

Uma revisão sobre questões neuropsiquiátricas e psicossociais, em pacientes com HCV, realizada por Modabbernia e cols (2013), bem como outros artigos, encontraram evidências de que tal população está apta a receber tratamento para o HCV de maneira segura, desde que acompanhada por uma equipe multidisciplinar^{66, 116}

Em 2012, o Consenso Europeu de Especialistas publicou uma linha de conduta para o acompanhamento de transtornos mentais associados ao tratamento do HCV com Interferon. Esse consenso determina que seja realizada uma completa avaliação por equipe de saúde mental, com enfoque nos diversos transtornos mentais, incluindo o uso de álcool, antes do início do tratamento, de forma que avaliações periódicas sejam realizadas durante e após o término da terapia. Foi concluído que pacientes com alterações psiquiátricas e abuso de álcool, geralmente, apresentam resultados semelhantes aos demais¹¹⁷.

Embora o consenso tenha focado no uso de interferon, essas condutas e conclusões, em relação ao acompanhamento dos pacientes por uma equipe de saúde mental, podem provavelmente ser extrapoladas para os tratamentos atuais de HCV.

Ao analisar o impacto do uso de álcool em relação ao HCV, a maioria dos estudos na literatura foca os sujeitos que fazem uso de mais de 50g/dia de álcool^{38,51}, quantidade superior àquela consumida pela população deste estudo, o que dificulta a comparação entre os grupos. Apesar do consumo pesado de

álcool ter sido relacionado a pior desfecho hepático⁶⁶, tais resultados não podem ser extrapolados para este estudo, por se tratar de uma avaliação transversal dos pacientes e avaliar outro padrão de consumo de álcool.

Vieira-Castro e Oliveira (2017), em seu estudo com sujeitos portadores de HCV em uso de álcool, dividiu a amostra de acordo com a quantidade consumida: <12g de álcool na vida, 12-59g/dia e ≥ 60 g/dia¹⁰⁶. Os sujeitos com padrão de uso moderado de álcool não apresentaram maior prevalência de sintomas depressivos em relação ao grupo abstêmio. Em nosso estudo, também não foi encontrada diferença significativa entre os grupos com ou sem uso moderado de álcool, em relação aos sintomas depressivos e ansiosos.

Sintomas depressivos e ansiosos, por vezes, são subestimados na população com HCV, durante a avaliação de rotina. Navinés e cols (2012), ao avaliarem 500 pacientes com HCV, observaram que 18,2% apresentavam algum transtorno depressivo, dos quais 5,4% evidenciavam transtorno depressivo maior e 7,4% transtorno de ansiedade generalizada, o que corrobora a necessidade de uma avaliação cuidadosa de tais sintomas⁷¹. Segundo Carta e cols (2012), o transtorno depressivo maior ocorre com frequência nos pacientes com HCV, independentemente do uso de álcool, sugerindo uma associação específica entre a infecção pelo vírus e o desenvolvimento de depressão¹¹⁸.

Leutscher PD e cols (2010) observaram que a aplicação de escalas de autopreenchimento, como BDI e BAI, podem auxiliar na detecção de transtornos de humor, precocemente, o que levaria a intervenções antecipadas na população com HCV e diminuiria a taxa de abandono¹¹⁰; no entanto, alguns estudos encontraram resultados inconclusivos ao utilizar tais escalas para avaliação de sintomas depressivos e ansiosos^{70,111}.

Segundo Kohlsdorf e Costa Júnior (2009), o autorrelato está sujeito a limitações de memória e atenção, o que poderia interferir no preenchimento das escalas. Ademais, pode não corresponder exatamente ao comportamento real, por razões como dificuldade de compreensão, receio de o comportamento não ser socialmente aceito e fatores emocionais externos¹¹⁹.

A relação entre o uso pesado de álcool e a presença de sintomas depressivos é bem estabelecida na literatura¹¹². No entanto, existem poucos

dados, quando se compara o uso moderado de álcool e sintomas depressivos em pacientes com HCV. Neste estudo, a associação entre uso moderado de álcool e sintomas depressivos e ansiosos não se mostrou significativa entre os pacientes.

Isso enfatiza que, possivelmente, o papel das vias inflamatórias, por meio do aumento de interleucina 1 e fator de necrose tumoral, associados à diminuição dos níveis de leptina, além da ação direta do HCV no SNC⁷⁶, estejam mais diretamente relacionados aos sintomas neuropsiquiátricos do que ao consumo moderado de álcool. Sintomas depressivos em tais pacientes também podem ser explicados por alterações nos circuitos de neurotransmissores como a serotonina.

Ao se estratificar os sintomas depressivos e ansiosos da amostra deste estudo, de acordo com o gênero e sem a influência do uso de álcool, observou-se uma predominância desses sintomas nas mulheres. Dados da literatura enfatizam uma maior prevalência de sintomas depressivos e ansiosos em mulheres, devido a fatores como alterações hormonais e níveis de estrogênio nas diversas fases da vida¹²⁰.

Machado e cols (2014)¹⁰³, ao analisarem a presença de sintomas depressivos em uma amostra de 82 pacientes abstêmios, portadores de HCV, não encontraram diferença significativa entre os gêneros. No entanto, naquele estudo, os pacientes estavam em tratamento para HCV com interferon e ribavirina, de maneira que apresentam associação com sintomas depressivos e podem ter influenciado a prevalência de tais sintomas, o que dificulta a comparação com os dados encontrados no presente estudo.

Em relação aos sintomas ansiosos, o grupo do gênero feminino que fazia uso de álcool apresentou uma média superior em relação ao grupo abstêmio para os mesmos sintomas; a comparação de tal associação com dados da literatura atual torna-se um desafio, pois poucos estudos abordam a presença de sintomas de ansiedade isoladamente.

Por fim, em relação ao desfecho final do tratamento para HCV, que é a negatificação viral, observou-se que os pacientes que fizeram uso moderado de álcool previamente e durante o uso dos DAAS apresentaram altas taxas de resposta virológica sustentada (>90%), tal qual os pacientes abstêmios⁵².

Apesar deste estudo não ter avaliado pacientes durante o tratamento, tal resultado encoraja que os pacientes recebam o tratamento para o HCV, mesmo que na vigência de uso moderado de álcool.

Com isso, considerando o desenvolvimento deste projeto, teve-se a oportunidade de avaliar o impacto do uso moderado de álcool nos sintomas depressivos e ansiosos, nos pacientes portadores do HCV, que serão submetidos à terapia antiviral.

Os resultados deste projeto poderão ampliar o conhecimento sobre o tema, além de propiciar o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas adequadas a essa população.

7 ASPECTOS POSITIVOS DO ESTUDO

7 ASPECTOS POSITIVOS DO ESTUDO

Este é um dos poucos estudos existentes em que há a integração de uso moderado de álcool, sintomas depressivos, ansiosos e avaliação clínica global em uma mesma perspectiva, uma vez que o que se observa é a exclusão de pacientes de tratamento para HCV ou o não acompanhamento de sintomas que poderiam proporcionar piora da qualidade de vida, levando até ao abandono do tratamento antiviral e, com isso, à manutenção da infecção por HCV. A elaboração de um protocolo de pesquisa, composto, em sua maioria, por escalas de autopreenchimento, torna a replicação das avaliações mais factível com o cenário atual de pesquisa, em que há escassez de pessoas altamente qualificadas, bem como necessidade de uma padronização dos protocolos existentes nos diversos serviços.

A integração de diversas áreas no cuidado com o paciente permitiu oferecer aos sujeitos uma visão mais ampla e integrativa dos cuidados, sendo, com isso, ofertado cuidado físico, psíquico e social, além de contribuir à adesão ao acompanhamento.

A exclusão de comorbidades psiquiátricas, como esquizofrenia e transtorno afetivo bipolar, bem como afecções neurológicas, a saber, o TCE grave, possibilitaram diminuir os vieses de confusão, como alterações de humor e cognição, próprios dos transtornos. Em relação ao efeito do uso moderado de álcool nesses indivíduos, nos quadros de humor e ansiedade, permite-se ampliar o conhecimento sobre os temas, dessa forma, identificando mais precocemente aqueles que necessitavam de uma avaliação psicológica.

8 LIMITAÇÕES

Apesar das forças despendidas e da integração entre os institutos envolvidos, não há padronização nos dados contidos nos prontuários, o que dificulta a coleta de dados. O estudo foi realizado com pacientes provenientes de dois ambulatorios distintos, que, por apresentarem um modo de organização próprio, tornavam a convocação dos sujeitos um desafio.

Além disso, em alguns pacientes, o intervalo entre a avaliação do estudo e o início do uso dos DAAs, devido a trâmites na liberação dos medicamentos, era muito longo, o que tornava uma nova avaliação imprescindível para maior fidedignidade dos dados. Tal intervalo entre a avaliação e o uso dos antivirais levou a uma piora dos sintomas depressivos e ansiosos, em detrimento de questões sociais, como a manutenção de uma doença infectocontagiosa e o risco de desenvolvimento de cirrose e HCC.

Outra limitação encontrada durante o estudo foi a não obtenção da amostra final o que poderia ocasionar vieses importantes nos resultados e com isso prejudicar a ampliação dos resultados obtidos para a prática clínica.

9 PERSPECTIVAS

Há, ainda, a perspectiva de manter o acompanhamento dos pacientes após o tratamento com os DAAs, de maneira a atingir a amostra prevista no início e avaliar, posteriormente, o impacto das medicações nos sintomas depressivos, ansiosos, verificando a associação com o uso de álcool.

Com isso levando a uma ampliação dos conhecimentos existentes e a não exclusão de pacientes que poderiam se beneficiar com o tratamento para HCV mesmo em uso moderado de álcool.

10 CONCLUSÃO

O presente estudo procurou caracterizar a população portadora de HCV, atendida nos ambulatórios de hepatologia e moléstias infecciosas no HC-FMUSP, em relação às suas características sociodemográficas, clínicolaboratoriais, uso de álcool, sintomas depressivos e ansiosos. Ademais, buscou-se avaliar a prevalência do uso moderado de álcool e enfatizar a relação do uso moderado de álcool nos sintomas depressivos e ansiosos.

Não foi encontrada associação significativa entre o uso moderado de álcool e pior panorama clínicolaboratorial entre os grupos de pacientes com HCV, o que sugere que tal padrão de consumo não deveria ser considerado um fator de exclusão para o tratamento do HCV; no entanto, mais estudos são necessários para a confirmação dos dados encontrados neste estudo. Ademais, a presença de pacientes que estão fazendo uso moderado de álcool, apesar da orientação de interrupção do uso, levanta a necessidade de uma revisão na maneira como a avaliação do uso de álcool, bem como de outras substâncias, é realizada durante o acompanhamento dos sujeitos.

A associação entre o uso moderado de álcool, sintomas depressivos e ansiosos, mesmo quando estratificados por quantidade de álcool consumida por dia, não esteve associada à maior gravidade de sintomas.

Entretanto, por se tratar de um estudo transversal, para maiores aferições em relação ao impacto do uso moderado de álcool nessa população, torna-se necessário um acompanhamento longitudinal, pelo menos ao longo do tratamento para o HCV.

Os resultados obtidos ampliam o conhecimento sobre o HCV e sua relação sobre um padrão de consumo de álcool, o que é ainda pouco abordado na literatura.

11 ANEXOS

Anexo A - Carta de anuência da disciplina Gastroenterologia

TERMO DE COLABORAÇÃO

Eu, Pesquisador da Disciplina de Gastroenterologia/ Grupo de Hepatologia Clínica, Hospital das Clínicas FMUSP, Suzane K. Ono, aceito participar do projeto intitulado "Papel do uso de álcool na progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C na qualidade de Pesquisador Associado e assumo o compromisso de me dedicar à supervisão e execução deste projeto.

Atenciosamente,

Prof. Dra. Suzane Kioko Ono

Disciplina de Gastroenterologia Clínica

TERMO DE COLABORAÇÃO

Eu, Pesquisador da Disciplina de Gastroenterologia/ Hepatologia, Hospital das Clínicas FMUSP, Mário Guimarães Pessoa, aceito participar do projeto intitulado “Papel do uso de álcool na progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C na qualidade de Pesquisador Associado e assumo o compromisso de me dedicar à supervisão e execução deste projeto.

Atenciosamente,

São Paulo, , Junho de 2015.

Dr. Mario G. Pessoa
CRM 54.114

Dr. Mário Guimarães Pessoa

Anexo B - Carta de anuência da disciplina de Moléstias Infecciosas

TERMO DE COLABORAÇÃO

Eu, Pesquisadora da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas FMUSP, Maria Cássia Mendes Correa, aceito participar do projeto intitulado "Papel do uso de álcool na progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C na qualidade de Pesquisadora Colaboradora e assumo o compromisso de me dedicar à supervisão e execução deste projeto, após a aprovação do mesmo pela Cappesq.

Atenciosamente,

São Paulo, 17, junho de 2015.

Prof. Dra. Maria Cássia Mendes Correa

Anexo C - Aprovação da Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do humor e da progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C que usam álcool e que estão em tratamento com as novas terapias antivirais.

Pesquisador: Arthur Guerra de Andrade

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 65133315.7.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.003.602

Apresentação do Projeto:

O uso de álcool, tabaco, crack e outras drogas é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Um dos cinco principais fatores de risco para doenças como cirroses, diversos tipo de cânceres, mortes e incapacidades no mundo é o consumo excessivo de álcool. Não obstante, a infecção pelo vírus da hepatite C também pode ser considerada um importante problema de saúde. A comorbidade álcool-hepatite C é comum, aumentando a complexidade da abordagem do problema. Estimativa – se que 70% dos pacientes com o vírus da Hepatite C (HCV) possuem uma história significativa de uso de álcool e 30% dos pacientes com dependência de álcool com doença hepática estão infectados por HCV. Haverá dois grupos de pacientes: aqueles com Hepatite C e dependência de álcool e apenas com HCV. Ambos serão submetidos aos mesmos instrumentos e os resultados analisados ao final do acompanhamento.

Objetivo da Pesquisa:

investigar o impacto do uso de álcool na progressão da lesão hepática nos pacientes portadores de Hepatite C, sua influência na adesão destes indivíduos ao tratamento clínico e o desenvolvimento de estratégias de abordagem do problema direcionadas a esta população. Para essa pesquisa serão investigadas as características dos pacientes portadores de Hepatite C com e sem dependência de álcool através da aplicação de escalas , anamnese direcionada e avaliação

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.003.602

laboratorial.1.Objetivo Geral:Identificação, Caracterização e acompanhamento de pacientes em tratamento para hepatite C em relação ao uso de álcool.3.2 Objetivos Específicos:3.2.1 Avaliar a prevalência do uso de álcool em pacientes com Hepatite C em tratamento.3.2.2 Avaliar a prevalência e intensidade de sintomas de humor.3.2.3 Estudar a associação entre o consumo de álcool e a adesão dos pacientes portadores de hepatite C ao tratamento da infecção.3.2.4 Avaliar o desfecho do tratamento para hepatite C nos pacientes que preenchem critérios para transtorno por uso de álcool em comparação aos pacientes portadores do mesmo vírus que não apresentam tal transtorno.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Serão aplicadas entrevistas e testes com riscos mínimos, benefício de diagnóstico e tratamento de transtornos mentais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem fundamentado, em área relevante com metrologia adequada aos objetivos propostos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE escrito em linguagem clara e compreensível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_495544.pdf	23/02/2017 19:31:18		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	projetcocorrigido.docx	23/02/2017 19:30:56	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.003.602

Investigador	projetocorrigido.docx	23/02/2017 19:30:56	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	23/02/2017 19:29:53	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal17.pdf	23/02/2017 19:22:30	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
Outros	termo de anuencia.pdf	26/06/2015 10:42:09		Aceito
Outros	termoxx.pdf	26/06/2015 10:36:10		Aceito
Outros	termo3.pdf	26/06/2015 10:25:42		Aceito
Outros	termo1.pdf	26/06/2015 10:24:02		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_495544.pdf	13/05/2015 14:40:31		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Abril de 2017

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Anexo D - Aprovação da Comissão de Ética para análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) – Emenda 1

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação do humor e da progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C que usam álcool e que estão em tratamento com as novas terapias antivirais.

Pesquisador: Arthur Guerra de Andrade

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65133315.7.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.759.183

Apresentação do Projeto:

O uso de álcool, tabaco, crack e outras drogas é um dos principais problemas de saúde pública no mundo. Um dos cinco principais fatores de risco para doenças como cirroses, diversos tipos de cânceres, mortes e incapacidades no mundo é o consumo excessivo de álcool. Não obstante, a infecção pelo vírus da hepatite C também pode ser considerada um importante problema de saúde. A comorbidade álcool-hepatite C é comum, aumentando a complexidade da abordagem do problema. Estimativa – se que 70% dos pacientes com o vírus da Hepatite C (HCV) possuem uma história significativa de uso de álcool e 30% dos pacientes com dependência de álcool com doença hepática estão infectados por HCV. Com isso, o objetivo desse trabalho é investigar o impacto do uso de álcool na progressão da lesão hepática nos pacientes portadores de Hepatite C, sua influência na adesão destes indivíduos ao tratamento clínico e o desenvolvimento de estratégias de abordagem do problema direcionadas a esta população. Para essa pesquisa serão investigadas as características dos pacientes portadores de Hepatite C com e sem dependência de álcool através da aplicação de escalas, anamnese direcionada e avaliação laboratorial. Haverá dois grupos de pacientes: aqueles com Hepatite C e dependência de álcool e apenas com HCV. Ambos serão submetidos aos mesmos instrumentos e os resultados analisados ao final do acompanhamento.

Critério de Inclusão:

- Pacientes do sexo masculino e feminino com diagnóstico de Hepatite C que procurarem

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE

Continuação do Parecer: 2.759.183

tratamento nos ambulatórios da Gastroenterologia,
Hepatologia e Moléstias Infecciosas.

Critério de Exclusão:

paciente com diagnóstico para Hepatite C que não apresentarem critério para tratamento com antivirais

A avaliação da prevalência do uso de álcool e outras substâncias será realizada através da avaliação dos resultados da entrevista de consumo, da ASSIST e da SCID. Todos os dados serão descritos em números absolutos e relativos e aplicados no tempo zero e a cada três meses até completar um ano.5.2 A avaliação da prevalência e intensidade de sintomas de humor durante o tratamento será realizada através dos resultados obtidos na SCID e BDI que serão realizados no primeiro, terceiro e último mês do tratamento.5.3 O estudo da associação entre o consumo de álcool e outras substâncias e a adesão dos pacientes portadores de hepatite C que serão submetidos a tratamento será realizado através da análise de regressão longitudinal de acordo com a distribuição dos dados: Distribuição normal: Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas. Distribuição não normal: Equações de estimativas generalizadas (GEE), método de análise de dados correlacionados que de outra forma poderiam ser modelados como um modelo linear generalizado49. As GEEs tornaram-se uma importante estratégia na análise de dados correlacionados. Estes conjuntos de dados podem surgir a partir de estudos longitudinais, nos quais os indivíduos são medidos em diferentes pontos no tempo, ou de aglomeração, em que as medições são efetuadas em indivíduos que partilham uma característica comum, tais como pertencentes à mesma categoria diagnóstica.5.4 A avaliação do desfecho do tratamento para hepatite C nos pacientes que preencherem critérios para dependência de álcool e outras substâncias será realizada através da análise do chi-quadrado e do teste de t de Student.

Objetivo da Pesquisa:

Trata-se de emenda para avaliação do novo TCLE com alteração de título da pesquisa, conforme carta justificativa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Serão realizados entrevistas e avaliações de sintomas psiquiátricos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto com boa fundamentação teórica, objetivos claros e bem definidos, metodologia adequada aos objetivos propostos.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 2.759.183

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Alteração de título para "Avaliação do humor e da progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C que usam álcool e que estão em tratamento com as novas terapias antivirais" e TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_935705_E1.pdf	05/06/2018 10:29:28		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_2_180518.pdf	05/06/2018 10:28:33	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_justificativa.pdf	05/06/2018 10:28:21	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
Outros	adenda.jpg	02/06/2017 11:22:16	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocorrigido.docx	23/02/2017 19:30:56	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	23/02/2017 19:29:53	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEfinal17.pdf	23/02/2017 19:22:30	LIVIA BERALDO DE LIMA	Aceito
Outros	termo de anuencia.pdf	26/06/2015 10:42:09		Aceito
Outros	termox.pdf	26/06/2015 10:36:10		Aceito
Outros	termo3.pdf	26/06/2015 10:25:42		Aceito
Outros	termo1.pdf	26/06/2015 10:24:02		Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Página 03 de 04

Continuação do Parecer: 2.759.183

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 06 de Julho de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
 (Coordenador)

Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão 1.0)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – “Avaliação do humor e da progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C que usam álcool e que estão em tratamento com as novas terapias antivirais”

Pesquisador principal – Dra. Livia Beraldo de Lima

Departamento/Instituto – Instituto de Psiquiatria

1-Venho através desta, apresentar o projeto de pesquisa “Avaliação do humor e da progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C que usam álcool e que estão em tratamento com as novas terapias antivirais”, e obter de forma livre e voluntária sua autorização para a realização da mesma. Após sua participação no questionário, será realizada uma coleta de dados clínicos, aplicadas escalas que avaliam uso de álcool, presença de sintomas depressivos e ansiosos.

Para que esse material seja analisado solicitamos sua autorização prévia que permitirá a análise dos dados coletados.

É garantido a você a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

O responsável e coordenador da pesquisa acompanhará todas as etapas da pesquisa, sempre disponível para qualquer informação, orientação ou reclamação.

Em hipótese alguma você será identificado. Serão utilizados números, idade e sexo nos questionários, e não nomes. As informações terão caráter sigiloso, podendo ser usadas somente para fins científicos neste e em estudos posteriores, de forma a agregar conhecimento científico em relação a associação entre uso de álcool e lesão hepática por Hepatite C em possíveis estudos futuros, com o mesmo nível de confidencialidade. Você tem o direito de ser mantido informado dos resultados parciais da pesquisa. O estudo não envolverá uso de medicamentos. Nenhum tipo de despesa ou compensação financeira será concedido pela participação da pesquisa.

Eu, Arthur Guerra de Andrade, estou à disposição do Departamento de Psiquiatria da Universidade de São Paulo à Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 - CEP: 05403-010 - São Paulo – PROGREA – CEAPESQ, 3º andar ou nos telefones: 3069-7892 (Roberta Yamamoto). Referente aos assuntos relacionados aos conceitos éticos aplicados neste estudo, você também poderá dirigir-se ao Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º

andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Em caso de dano pessoal diretamente causado pela pesquisa, você tem o direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, ficando claro quais os propósitos do estudo, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável

Rubrica do pesquisador -Prof. Dr. Arthur Guerra

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Avaliação do humor e da progressão da lesão hepática em pacientes portadores de Hepatite C que usam álcool e que estão em tratamento com as novas terapias antivirais."

Eu discuti com o Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/*representante legal

Data ----- / ----- / -----

Assinatura da testemunha

Data ----- / ----- / -----

*para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Prof. Dr. Arthur Guerra de Andrade

Data ----- / ----- / -----

Anexo F - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (versão 2.0)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – Caracterização dos pacientes portadores de Hepatite C antes do tratamento com os antivirais de ação direta: ênfase no impacto do álcool nos sintomas de depressão e ansiedade

Pesquisador principal – Prof Dr Arthur Guerra de Andrade

Departamento/Instituto – Instituto de Psiquiatria HCFMUSP

Venho através desta, apresentar o projeto de pesquisa “Caracterização dos pacientes portadores de Hepatite C antes do tratamento com os antivirais de ação direta: ênfase no impacto do álcool nos sintomas de depressão e ansiedade”, e obter de forma livre e voluntária sua autorização para a realização da mesma. Se você concordar em participar voluntariamente do estudo, você será brevemente entrevistado(a), na coleta de dados clínicos e aplicação de questionários que avaliam o uso do álcool, presença de sintomas depressivos e ansiosos. Para que esse material seja analisado solicitamos sua autorização prévia que permitirá a análise dos dados coletados. Não haverá procedimentos ou exames experimentais.

É garantida a você a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.

Em hipótese alguma você será identificado. Serão utilizados números, idade e sexo nos questionários, e não nomes. As informações terão caráter sigiloso, podendo ser usadas somente para fins científicos neste e em estudos posteriores, de forma a agregar conhecimento científico em relação à associação entre uso de álcool e possíveis sintomas de depressão e ansiedade em pacientes portadores de Hepatite C. Você tem o direito de ser mantido informado dos resultados parciais da pesquisa. O estudo não envolverá uso de medicamentos. Nenhum tipo de despesa ou compensação financeira será concedido pela participação da pesquisa.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso ao pesquisador responsável ou profissional por ele delegado pela pesquisa para esclarecimentos e eventuais dúvidas. O investigador principal é o Prof Dr Arthur Guerra de Andrade do Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - PROGREA, endereçado à Rua Dr Ovídio Pires de Campos, 785 – Cerqueira Cesar – CEP: 05403-010 – 3º andar, São Paulo/SP – telefone: 3069-7892 (Roberta Yamamoto). Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, você poderá entrar em com a Comissão de Ética para análise de Projetos em Pesquisa (CAPPesq) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5o andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br .

Em caso de dano pessoal diretamente causado pela pesquisa, você tem o direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, ficando claros quais os propósitos do estudo, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Discuti com o Prof Dr Arthur Guerra de Andrade ou por pessoa(s) por ele delegada(s) (_____)

sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço. Assino esse termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

_____ Assinatura do participante/*representante legal	_____ / / Data
_____ *Assinatura da testemunha	_____ / / Data

*Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Assinatura do pesquisador	_____ / / Data
------------------------------------	---------------------------

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO:..... Nº APTO:.....
BAIRRO:..... CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD(.....).....

Anexo G - Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID) - Módulo E (Transtornos do uso do álcool)

SCID-CV

E. TRANSTORNOS DO USO DE ÁLCOOL E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

E. TRANSTORNOS DO USO DE ÁLCOOL E OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Como são seus hábitos de beber? (Quanto você bebe?) (Com que frequência?) (O que você bebe?)

SE ATUALMENTE NÃO BEBE PESADAMENTE: Já houve um período na sua vida em que você bebia muito? (Com que frequência você bebia?) (O que você bebia? Quanto? Quanto tempo aquele período durou?)

(Atualmente / Durante aquele período...)

...o álcool causa (causou) problemas para você?

...alguém faz (faz) objeção ao seu jeito de beber?

Se Dependência ao Alcool é sugestiva, vá para E7 (pág. 46).

E1

já houve um período em que bebeu excessivamente OU já teve qualquer evidência de problemas relacionados ao álcool.

? - +

E1

Se E1 for codificado como "-" (isto é, nunca bebeu excessivamente ou nunca teve problemas relacionados ao álcool), vá para E17, Transtornos de Uso de Substâncias Não-Alcool, pág. 48.

ABUSO DE ÁLCOOL

Deixe-me perguntar mais algumas questões sobre [PERÍODO EM QUE BEBEU MAIS / PERÍODO COM MAIS PROBLEMAS]. Durante aquele período...

E2

Você já faltou ao trabalho ou à escola por que estava intoxicado, "bêbado" ou "de ressaca"? (Com que frequência?) E quanto a fazer mal-feito seu trabalho ou ir mal na escola, devido ao seu hábito de beber?

SE NÃO: E quanto a não manter sua casa limpa ou não tomar conta direito de seus filhos devido ao hábito de beber? (Com que frequência?)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ABUSO DE ÁLCOOL

Um período mal-adaptativo de uso de substância levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por um (ou mais) dos seguintes critérios, ocorrendo dentro de um período de 12 meses:

(1) Uso recorrente de álcool resultando em um fracasso em cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa (p.ex., repetidas ausências ou fraco desempenho ocupacional relacionados ao uso do álcool; ausências, suspensões ou expulsões da escola, relacionadas ao álcool; negligência dos filhos ou dos afazeres domésticos)

? - +

E2**E3**

Você já bebeu numa situação na qual poderia ser perigoso beber? (Você já dirigiu enquanto estava muito bêbado para fazê-lo?)

SE SIM: Quantas vezes? (Quando?)

(2) Uso recorrente de álcool em situações nas quais isto representa perigo físico (p.ex., dirigir um veículo ou operar uma máquina quando prejudicado pelo uso do álcool)

? - +

E3**E4**

O seu hábito de beber trouxe-lhe problemas com a justiça? (Fale-me sobre isto.)

SE SIM: Quantas vezes? (Quando?)

(3) Problemas legais recorrentes relacionados ao álcool (p.ex., detenções por conduta desordeira relacionada ao álcool)

? - +

E4**E5**

SE AINDA NÃO SOUBER: O seu hábito de beber lhe causou problemas com outras pessoas, como parentes, amigos ou pessoas no trabalho? (Você já brigou fisicamente após ter bebido? E quanto a ter discussões por causa do seu hábito de beber?)

SE SIM: Mesmo assim, você continuou a beber?

(4) Uso contínuo de álcool, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes, causados ou exacerbados pelos efeitos do álcool (p.ex., discussões com o cônjuge em consequência da intoxicação, lutas corporais)

? - +

E5**E6**

PELO MENOS UM ITEM DE ABUSO É CODIFICADO COMO "+"

? - +

E6

Se E6 for codificado como "-" (isto é, nenhum item de abuso é codificado como "+"), vá para E17, pág. 48 (Transtornos do Uso de Substância Não-Alcool).

Se E6 for codificado como "+" (isto é, pelo menos um item de abuso é codificado como "+") E já foi checada Dependência (isto é, avaliados E7-E13 nas pág. 46-47), vá para E16, pág. 47, e faça o diagnóstico de *Abuso de Alcool*.

(?): Informação Inadequada

(-): Ausente (ou sub-limiar)

(+: Presente)

DEPENDÊNCIA AO ALCÓOL	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DEPENDÊNCIA AO ALCÓOL
<p>Agora eu gostaria de perguntar-lhe mais algumas questões sobre seu hábito de beber (durante aquele período).</p> <p>E7 Frequentemente você notava que quando começava a beber, acabava bebendo muito mais do que havia planejado?</p> <p>SE NÃO: E quanto a beber por um período muito maior do que você havia planejado?</p> <p>E8 Você já tentou diminuir ou parar de beber?</p> <p>E9 Você passava muito tempo bebendo, embriagado ou "de ressaca"?</p> <p>E10 Houve épocas em que você bebia com tanta frequência que passou a beber ao invés de trabalhar, ficar com sua família ou amigos, ou ocupar-se com outras atividades de lazer?</p> <p>E11 SE AINDA NÃO SOUBER: O seu hábito de beber já lhe causou problemas psicológicos, como ficar deprimido ou ansioso, dificultar seu sono ou causar "brancos"?</p> <p>SE AINDA NÃO SOUBER: O seu hábito de beber já lhe causou problemas físicos significativos, ou piorou um problema físico já existente?</p> <p>SE SIM PARA QUALQUER UMA DAS QUESTÕES ACIMA: Mesmo assim você continuou bebendo?</p> <p>E12 Você notou que precisava beber muito mais para conseguir a sensação desejada, do que quando começou a beber?</p> <p>SE SIM: Quanto mais?</p> <p>SE NÃO: E quanto a perceber que quando você bebia a mesma quantidade, ela fazia menos efeito do que antes?</p> <p>E13 Você já teve sintomas de abstinência, quando diminuiu a Quantidade de bebida ou parou de beber, tais como...</p> <p>...sudorese ou coração acelerado?</p> <p>...tremores nas mãos?</p> <p>...dificuldades para dormir?</p> <p>...sentir náuseas ou vomitar?</p> <p>...sentir-se agitado?</p> <p>...ou sentir-se ansioso?</p> <p>(E quanto a ter uma convulsão, ou ver, sentir ou ouvir coisas que não existiam realmente?)</p> <p>SE NÃO: Você já começou seu dia bebendo, ou frequentemente bebe ou toma outras drogas ou remédios para evitar ter tremores ou sentir-se mal?</p>	<p>Um padrão mal-adaptativo de uso de álcool, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por três (ou mais) dos seguintes critérios, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses:</p> <p>NOTA: Critérios para dependência estão apresentados em ordem diferente daquela no DSM-IV.</p> <p>(3) Frequentemente o álcool é consumido em maiores quantidades OU por um período mais longo do que o pretendido ? - + E7</p> <p>(4) Desejo persistente ou esforços fracassados em reduzir ou controlar o uso do álcool ? - + E8</p> <p>(5) Muito tempo é gasto em atividades necessárias para obter, utilizar o álcool, ou na recuperação de seus efeitos ? - + E9</p> <p>(6) Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso do álcool ? - + E10</p> <p>(7) Uso do álcool, apesar do reconhecimento de estar tendo problemas físicos ou psicológicos persistentes ou recorrentes que são causados ou exacerbados pelo álcool (p.ex., consumo mantido de bebidas alcoólicas, embora o indivíduo reconheça que uma úlcera piorou pelo consumo de álcool) ? - + E11</p> <p>(1) Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes: ? - + E12</p> <p>a) necessidade de quantidades progressivamente maiores de álcool para adquirir a intoxicação ou o efeito desejado</p> <p>b) acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de álcool</p> <p>(2) Abstinência, manifestada por um dos seguintes: ? - + E13</p> <p>a) pelo menos dois dos seguintes sintomas, desenvolvendo-se dentro de várias horas a alguns dias após cessação (ou redução) do uso prolongado de álcool:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ hiperatividade autonômica (por ex., sudorese ou taquicardia) ■ tremor grosseiro ■ insônia ■ náuseas ou vômitos ■ agitação psicomotora ■ ansiedade ■ convulsões de grande mal ■ alucinações ou ilusões visuais, táteis ou auditivas transitórias <p>b) álcool (ou uma substância da classe ansiolítica/hipnótica/sedativa) é consumido para aliviar ou evitar sintomas de abstinência</p>
(?): Informação Inadequada	(-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

E14	SE NÃO SOUBER: Quando os sintomas [SINTOMAS CODIFICADOS COMO "+" ACIMA] ocorreram? (Eles todos ocorreram mais ou menos ao mesmo tempo?)	PELO MENOS 3 ITENS DE DEPENDÊNCIA (E7-E13) SÃO CODIFICADOS COMO "+" E OCORRERAM DENTRO DO MESMO PERÍODO DE 12 MESES.	? - +	E14
------------	--	---	-------	------------

Se E14 for codificado como "-" (menos que 3 itens de dependência são codificados como "+") E você previamente pulou E2-E5 (por que dependência parecia provável), retorne a E2, pág. 44, e cheque *Abuso de Alcool*.

Se E14 for codificado como "-" (menos que 3 itens de dependência são codificados como "+") E E6 for codificado como "+" (preenche critérios para *Abuso de Alcool*) vá para E16 (abaixo).

E15	SE NÃO SOUBER: Você teve [SINTOMAS CODIFICADOS COMO "+" ACIMA] no último mês?	FAÇA DIAGNÓSTICO DE DEPENDÊNCIA AO ALCÓOL	? - +	E15
------------	--	--	-------	------------

Vá para E17, pág. 48 (*Transtornos do Uso de Substância Não-Alcool*).

E16	SE NÃO SOUBER: Você teve [SINTOMAS CODIFICADOS COMO "+" ACIMA] no último mês?	FAÇA DIAGNÓSTICO DE ABUSO DE ALCÓOL	? - +	E16
------------	--	--	-------	------------

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

Anexo H - Teste de triagem de uso de álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST)

Nome: _____ Registro _____
Entrevistador: _____ DATA: ____/____/____

ASSIST - OMS

1. Na sua vida qual(is) dessa(s) substâncias você já usou? (somente uso não prescrito pelo médico)	NÃO	SIM
a. derivados do tabaco	0	3
b. bebidas alcoólicas	0	3
c. maconha	0	3
d. cocaína, crack	0	3
e. anfetaminas ou êxtase	0	3
f. inalantes	0	3
g. hipnóticos/sedativos	0	3
h. alucinógenos	0	3
i. opióides	0	3
j. outras, especificar	0	3

- SE "NÃO" em todos os itens investigue:
Nem mesmo quando estava na escola?
- Se "NÃO" em todos os itens, pare a entrevista
- Se "SIM" para alguma droga, continue com as demais questões

3. Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir? (primeira droga, segunda droga, etc)	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	3	4	5	6
b. bebidas alcoólicas	0	3	4	5	6
c. maconha	0	3	4	5	6
d. cocaína, crack	0	3	4	5	6
e. anfetaminas ou êxtase	0	3	4	5	6
f. inalantes	0	3	4	5	6
g. hipnóticos/sedativos	0	3	4	5	6
h. alucinógenos	0	3	4	5	6
i. opióides	0	3	4	5	6
j. outras, especificar	0	3	4	5	6

QUESTIONÁRIO PARA TRIAGEM DO USO DE ÁLCOOL, TABACO E OUTRAS SUBSTÂNCIAS.

2. Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou essa(s) substância(s) que mencionou? (primeira droga, depois a segunda droga, etc)	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	2	3	4	6
b. bebidas alcoólicas	0	2	3	4	6
c. maconha	0	2	3	4	6
d. cocaína, crack	0	2	3	4	6
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	6
f. inalantes	0	2	3	4	6
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	6
h. alucinógenos	0	2	3	4	6
i. opióides	0	2	3	4	6
j. outras, especificar	0	2	3	4	6

- Se "NUNCA" em todos os itens da questão 2 pule para a questão 6, com outras respostas continue com as demais questões

4. Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de (primeira droga, depois a segunda droga, etc) resultou em problema de saúde, social, legal ou financeiro?	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	4	5	6	7
b. bebidas alcoólicas	0	4	5	6	7
c. maconha	0	4	5	6	7
d. cocaína, crack	0	4	5	6	7
e. anfetaminas ou êxtase	0	4	5	6	7
f. inalantes	0	4	5	6	7
g. hipnóticos/sedativos	0	4	5	6	7
h. alucinógenos	0	4	5	6	7
i. opióides	0	4	5	6	7
j. outras, especificar	0	4	5	6	7

NOMES POPULARES OU COMERCIAIS DAS DROGAS

- a. produtos do tabaco (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda)
- b. bebidas alcóolicas (cerveja, vinho, champagne, licor, pinga uísque, vodca, vermouths, caninha, rum tequila, gin)
- c. maconha (baseado, erva, liamba, diamba, birra, fuminho, fumo, mato, bagulho, pango, manga-rosa, massa, haxixe, skank, etc)
- d. cocaína, crack (coca, pó, branquinha, nuvem, farinha, neve, pedra, caximbo, brilho)
- e. estimulantes como anfetaminas (bolinhas, rebites, bifetamina, moderine, MDMA)
- f. inalantes (solventes, cola de sapateiro, tinta, esmalte, corretivo, verniz, tinner, clorofórmio, tolueno, gasolina, éter, lança perfume, cheirinho da lolô)
- g. hipnóticos, sedativos (ansiolíticos, tranquilizantes, barbitúricos, fenobarbital, pentobarbital, benzodiazepínicos, diazepam)
- h. alucinógenos (LSD, chá-de-lírio, ácido, passaporte, mescalina, peiote, cacto)
- i. opiáceos (morfina, codeína, ópio, heroína elixir, metadona)
- j. outras – especificar:

5. Durante os três últimos meses, com que frequência, por causa do seu uso de (<i>primeira droga, depois a segunda droga, etc.</i>), você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas de você?	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	5	6	7	8
b. bebidas alcoólicas	0	5	6	7	8
c. maconha	0	5	6	7	8
d. cocaína, crack	0	5	6	7	8
e. anfetaminas ou éxtase	0	5	6	7	8
f. inalantes	0	5	6	7	8
g. hipnóticos/sedativos	0	5	6	7	8
h. alucinógenos	0	5	6	7	8
i. opióides	0	5	6	7	8
j. outras, especificar	0	5	6	7	8

- **FAÇA as questões 6 e 7 para todas as substâncias mencionadas na questão 1**

6. Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com seu uso de (<i>primeira droga, depois a segunda droga, etc.</i>)?	NÃO, Nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	0	6	3
b. bebidas alcoólicas	0	6	3
c. maconha	0	6	3
d. cocaína, crack	0	6	3
e. anfetaminas ou éxtase	0	6	3
f. inalantes	0	6	3
g. hipnóticos/sedativos	0	6	3
h. alucinógenos	0	6	3
i. opióides	0	6	3
j. outras, especificar	0	6	3

Nota Importante: Pacientes que tenham usado drogas injetáveis nos últimos 3 meses devem ser perguntados sobre seu padrão de uso injetável durante este período, para determinar seus níveis de risco e a melhor forma de intervenção.

7. Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de (<i>primeira droga, depois a segunda droga, etc.</i>) e não conseguiu?	NÃO, Nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	0	6	3
b. bebidas alcoólicas	0	6	3
c. maconha	0	6	3
d. cocaína, crack	0	6	3
e. anfetaminas ou éxtase	0	6	3
f. inalantes	0	6	3
g. hipnóticos/sedativos	0	6	3
h. alucinógenos	0	6	3
i. opióides	0	6	3
j. outras, especificar	0	6	3

8- Alguma vez você já usou drogas por injeção? (Apenas uso não médico)

NÃO, nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses

Guia de Intervenção para Padrão de uso injetável

PONTUAÇÃO PARA CADA DROGA

	Anotar a pontuação para cada droga. SOME SOMENTE das Questões 2, 3, 4, 5, 6 e 7	Nenhuma intervenção	Receber Intervenção Breve	Encaminhar para tratamento mais intensivo
Tabaco		0-3	4-26	27 ou mais
Alcool		0-10	11-26	27 ou mais
Maconha		0-3	4-26	27 ou mais
Cocaína		0-3	4-26	27 ou mais
Anfetaminas		0-3	4-26	27 ou mais
Inalantes		0-3	4-26	27 ou mais
Hipnóticos/sedativos		0-3	4-26	27 ou mais
Alucinógenos		0-3	4-26	27 ou mais
Opióides		0-3	4-26	27 ou mais

Cálculo do escore de envolvimento com uma substância específica.

Para cada substância (de 'a' a 'j') some os escores obtidos nas questões 2 a 7 (inclusive).

Não inclua os resultados das questões 1 e 8 aqui.

Por exemplo, um escore para maconha deverá ser calculado do seguinte modo: Q2c + Q3c + Q4c + Q5c + Q6c + Q7c.

Note que Q5 para tabaco não é codificada, sendo a pontuação para tabaco = Q2a + Q3a + Q4a + Q6a + Q7a

Anexo I - Inventário de Depressão de Beck (BDI)

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

<p>1 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---	---

Subtotal da Página 1

CONTINUAÇÃO NO VERSO

“Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck.

Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados.”

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda.

BDI é um logotipo da Psychological Corporation.

<p>14 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.</p> <p>3 Acredito que pareço feio.</p> <p>15 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p> <p>16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p> <p>17 0 Não fico mais cansado do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p>18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora.</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	<p>19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos.</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p> <p>20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p>21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
---	---

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ **Escore Total.**

Anexo J - Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Abaixo está uma lista de sintomas comuns de ansiedade. Por favor, leia cuidadosamente cada item da lista. Identifique o quanto você tem sido incomodado por cada sintoma durante a **última semana, incluindo hoje**, colocando um "x" no espaço correspondente, na mesma linha de cada sintoma.

	Absoluta- mente não	Levemente Não me inco- modou muito	Moderada- mente Foi muito desagra- dável mas pude suportar	Gravemente Difícilmente pude suportar
1. Dormência ou formigamento.				
2. Sensação de calor.				
3. Tremores nas pernas.				
4. Incapaz de relaxar.				
5. Medo que aconteça o pior.				
6. Atordoado ou tonto.				
7. Palpitação ou aceleração do coração.				
8. Sem equilíbrio.				
9. Aterrorizado.				
10. Nervoso.				
11. Sensação de sufocação.				
12. Tremores nas mãos.				
13. Trêmulo.				
14. Medo de perder o controle.				
15. Dificuldade de respirar.				
16. Medo de morrer.				
17. Assustado.				
18. Indigestão ou desconforto no abdômen.				
19. Sensação de desmaio.				
20. Rosto afogueado.				
21. Suor (não devido ao calor).				

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck.
Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda. BAI é um logotipo da Psychological Corporation.

12 REFERÊNCIAS

1. Morse RM, Flavin DK. The definition of alcoholism. The Joint Committee of the National Council on Alcoholism and Drug Dependence and the American Society of Addiction Medicine to Study the Definition and Criteria for the Diagnosis of Alcoholism. JAMA. 1992;268(8):1012-4.
2. National Institute of Health, US Department of Health and Human Services. Alcohol Alert: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism nº. 35. USA: National Institute of Health; 1997.
3. Edenberg HJ. The genetics of alcohol metabolism: role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase variants. Alcohol Res Health. 2007;30(1):5-13.
4. National Institute of Health, US Department of Health and Human Services. Alcohol metabolism: An update. USA: National Institute of Health; 2007.
5. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. Clin Liver Dis. 2012;16(4):667-85.
6. National Institute of Health, US Department of Health and Human Services. Alcohol's damaging: Effects on the Brain. USA: National Institutes of Health; 2004.
7. World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
8. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition - DSM 5. American Psychiatric Association; 2003.
9. Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. Am J Psychiatry. 2013;170(8):834-51.
10. International Classification of Diseases. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders. International Classification of Diseases, 2018.
11. Hasin DS, Stinson FS, Ogburn E, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry. 2007;64(7):830-42.
12. Laranjeira R. II LENAD - Segundo levantamento Nacional de Álcool e Drogas. O consumo de álcool no Brasil: Tendências entre 2006 e 2012. UNIFESP. São Paulo: Unidade de Pesquisas em Álcool e Drogas (UNIAD) e Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas Públicas do Álcool e outras Drogas (INPAD), 2014.

13. Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9662):492-501.
14. Bouchery EE, Harwood HJ, Sacks JJ, Simon CJ, Brewer RD. Economic costs of excessive alcohol consumption in the U.S., 2006. *Am J Prev Med*. 2011;41(5):516-24.
15. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet*. 2009;373(9682):2223-33.
16. Van Gils PF, Tariq L, Verschuuren M, Van den Berg M. Cost-effectiveness research on preventive interventions: a survey of the publications in 2008. *Eur J Public Health*. 2011;21(2):260-4
17. World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse. Self-help Strategies: for cutting down or stopping substance use - a guide. Geneva: World Health Organization; 2010.
18. Mesquita F, Santos ME, Benzaken A, Corrêa RG, Cattapan E, Sereno LS, et al. The Brazilian comprehensive response to hepatitis C: from strategic thinking to access to interferon-free therapy. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1132.
19. Manns MP, Buti M, Gane E, Pawlotsky JM, Razavi H, Terrault N, et al. Hepatitis C virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17006.
20. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27.
21. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018;10(2):186-212.
22. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(7):482-96.
23. Scheel TK, Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013;19(7):837-49.
24. Howe CJ, Fuller CM, Ompad DC, Galea S, Koblin B, Thomas D, et al. Association of sex, hygiene and drug equipment sharing with hepatitis C virus infection among non-injecting drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend*. 2005;79(3):389-95.

25. Jittiwutikarn J, Thongsawat S, Suriyanon V, Maneekarn N, Celentano D, Razak MH, et al. Hepatitis C infection among drug users in northern Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74(6):1111-6.
26. Macías J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among non-injecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. *Liver Int*. 2008; 28(6): 781-6.
27. World Health Organization, Department of HIV/AIDS. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
28. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014;61(1 Suppl):S58-68.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de vigilância, prevenção e controles das IST, do HIV/AIDS e das Hepatites Virais Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais 2018. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/AIDS e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
31. Segurado AC, Braga P, Etzel A, Cardoso MR. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDS*. 2004;18(3):135-43.
32. Marques N, Serra J, Alves H, Coelho F, Saraiva da Cunha J, Meliço-Silvestre A. Caracterização da Resposta Viroológica Sustentada na Terapêutica da Hepatite C Crônica pela avaliação à 4ª semana. *J Port Gastroenterol*. 2007; 14(5): 228-32.
33. Smolders EJ, de Kanter CT, de Knecht RJ, van der Valk M, Drenth JP, Burger DM. Drug-Drug Interactions Between Direct-Acting Antivirals and Psychoactive Medications. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(12):1471-94.
34. Smith K. Mental health: a world of depression. *Nature*. 2014; 515(7526):181.
35. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.

36. Castilho ARG, Recondo R, Asbahr FR, Manfro GG. Transtornos de ansiedade. *Rev Bras de Psiquiatria*. 2000;22(2):20-3.
37. Romero-Gómez M, Grande L, Nogales MC, Fernández M, Chavez M, Castro M. Intrahepatic hepatitis C virus replication is increased in patients with regular alcohol consumption. *Dig Liver Dis*. 2001;33(8):698-702.
38. Peters MG, Terrault NA. Alcohol use and hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5 Suppl 1):S220-5.
39. Mueller S, Millonig G, Seitz HK. Alcoholic liver disease and hepatitis C: a frequently underestimated combination. *World J Gastroenterol*. 2009;15(28):3462-71.
40. Charlebois A, Lee L, Cooper E, Mason K, Powis J. Factors associated with HCV antiviral treatment uptake among participants of a community-based HCV programme for marginalized patients. *J Viral Hepat*. 2012;19(12):836-42.
41. Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP, Federico A, Disalvo D, Crafa E, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol*. 2000;35(3):296-301.
42. Portugal FB, Campos MR, de Carvalho JR, Flor LS, Schramm JM, Costa MeF. Disease burden in Brazil: an investigation into alcohol and non-viral cirrhosis. *Cien Saude Colet*. 2015;20(2):491-501.
43. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology*. 1994;20(6):1442-9.
44. Prakash O, Nelson S. Alcohol and liver disease. *Ochsner J*. 2002; 4(4):241-4.
45. Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP, virus HNRSGHC. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ*. 2002;324(7335):450-3.
46. Brasil. Ministério da Saúde. Programa nacional para prevenção e o controle das Hepatites Virais. Manual de aconselhamento em hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
47. Sherman KE, Rouster SD, Mendenhall C, Thee D. Hepatitis cRNA quasispecies complexity in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1999;30(1):265-70.

48. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:74-81.
49. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(2):107-15.
50. Shield KD, Parry C, Rehm J. Chronic diseases and conditions related to alcohol use. *Alcohol Res.* 2013;35(2):155-73.
51. Costentin CE, Trabut JB, Mallet V, Darbeda S, Thépot V, Nalpas B, et al. Management of hepatitis C virus infection in heavy drinkers. *Alcohol Alcohol.* 2013;48(3):337-42.
52. 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.
53. Bruggmann P, Dampz M, Gerlach T, Kravec L, Falcato L. Treatment outcome in relation to alcohol consumption during hepatitis C therapy: an analysis of the Swiss Hepatitis C Cohort Study. *Drug Alcohol Depend.* 2010;110(1-2):167-71.
54. Le Lan C, Guillygomarc'h A, Danielou H, Le Dréau G, Lainé F, Védelhié C, et al. A multi-disciplinary approach to treating hepatitis C with interferon and ribavirin in alcohol-dependent patients with ongoing abuse. *J Hepatol.* 2012;56(2):334-40.
55. Russell M, Pauly MP, Moore CD, Chia C, Dorrell J, Cunanan RJ, et al. The impact of lifetime alcohol use on hepatitis C treatment outcomes in privately insured members of an integrated health care plan. *Hepatology.* 2012;56(4):1223-30.
56. Basseri B, Yamini D, Chee G, Enayati PD, Tran T, Poordad F. Comorbidities associated with the increasing burden of hepatitis C infection. *Liver Int.* 2010;30(7):1012-8.
57. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511.
58. Barua S, Greenwald R, Grebely J, Dore GJ, Swan T, Taylor LE. Restrictions for Medicaid Reimbursement of Sofosbuvir for the Treatment of Hepatitis C Virus Infection in the United States. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):215-23.

59. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1607-16.
60. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990;264(19):2511-8.
61. Cruz Neves A, Dickens C, Xavier M. [Comorbidity between hepatitis C and depression. Epidemiological and etiopathogenic aspects]. *Acta Med Port*. 2006;19(1):21-8.
62. Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. 2000;41(5):377-84.
63. Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord*. 2004;82(2):175-90.
64. Castera L, Constant A, Bernard PH, de Ledinghen V, Couzigou P. Lifestyle changes and beliefs regarding disease severity in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2006;13(7):482-8.
65. Golden J, Conroy RM, O'Dwyer AM, Golden D, Hardouin JB. Illness-related stigma, mood and adjustment to illness in persons with hepatitis C. *Soc Sci Med*. 2006;63(12):3188-98.
66. Modabbernia A, Poustchi H, Malekzadeh R. Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infection: a selective literature review. *Hepat Mon*. 2013;13(1):e8340.
67. 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.
68. Bassiony MM, Yousef A, Youssef U, Salah El-Deen GM, Abdelghani M, et al. Major depressive disorder and generalized anxiety disorder and response to treatment in hepatitis C patients in Egypt. *Int J Psychiatry Med*. 2015;50(2):147-62.
69. Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Gerardo Argueta J, Pérez-Pruna C, Hinojosa-Becerril C, Sixtos-Alonso MS, et al. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Res*. 2003;34(2):124-9.

70. Batista-Neves S, Quarantini LC, Galvão-de Almeida A, Cardeal M, Lacerda AL, Paraná R, et al. Impact of psychiatric disorders on the quality of life of brazilian HCV-infected patients. *Braz J Infect Dis*. 2009;13(1):40-3.
71. Navinés R, Castellví P, Moreno-España J, Gimenez D, Udina M, Cañizares S, et al. Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the Patient Health Questionnaire. *J Affect Disord*. 2012;138(3):343-51.
72. 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.
73. Udina M, Castellví P, Moreno-España J, Navinés R, Valdés M, Forns X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(8):1128-38.
74. Yarlott L, Heald E, Forton D. Hepatitis C virus infection, and neurological and psychiatric disorders - A review. *J Adv Res*. 2017;8(2): 139-48.
75. Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD. Molecular and bioinformatic evidence of hepatitis C virus evolution in brain. *J Infect Dis*. 2008;197(4):597-607.
76. Fletcher NF, McKeating JA. Hepatitis C virus and the brain. *J Viral Hepat*. 2012;19(5):301-6.
77. Dogar IA, Siddiqui N, Bajwa A, Bhatti A, Haider N, Hashmi ZY. Relationship between liver diseases and levels of anxiety and depression. *JPPS*. 2009;62:61.
78. Yovtcheva SP, Rifai MA, Moles JK, Van der Linden BJ. Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients. *Psychosomatics*. 2001;42(5):411-5.
79. House A, Stark D. Anxiety in medical patients. *BMJ*. 2002;325(7357):207-9.
80. Fontana RJ, Schwartz SM, Gebremariam A, Lok AS, Moyer CA. Emotional distress during interferon-alpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics*. 2002;43(5):378-85.
81. Kessler RC, Avenevoli S, Costello EJ, Georgiades K, Green JG, Gruber MJ, et al. Prevalence, persistence, and sociodemographic correlates of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(4):372-80.

82. Teesson M, Hall W, Slade T, Mills K, Grove R, Mewton L, et al. Prevalence and correlates of DSM-IV alcohol abuse and dependence in Australia: findings of the 2007 National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Addiction*. 2010;105(12):2085-94.
83. Teesson M, Proudfoot H. Comorbid mental disorders and substance use disorders: epidemiology, prevention and treatment. In: Wales NDaARCUoNS, editor. Australia: Australian Government Department of Health and Ageing; 2003.
84. Subramaniam M, Abidin E, Vaingankar J, Phua AM, Tee J, Chong SA. Prevalence and correlates of alcohol use disorders in the Singapore Mental Health Survey. *Addiction*. 2012;107(8):1443-52.
85. Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction*. 2006;101 Suppl 1:76-88.
86. Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Dufour MC, Compton W, et al. Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(8):807-16.
87. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(10):1097-106.
88. Schuckit MA. An overview of genetic influences in alcoholism. *J Subst Abuse Treat*. 2009;36(1):S5-14.
89. Lehman CL, Cheung RC. Depression, anxiety, post-traumatic stress, and alcohol-related problems among veterans with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2640-6.
90. Schuckit MA, Smith TL, Kalmijn J. Relationships among independent major depressions, alcohol use, and other substance use and related problems over 30 years in 397 families. *J Stud Alcohol Drugs*. 2013;74(2):271-9.
91. Grant BF, Goldstein RB, Saha TD, Chou SP, Jung J, Zhang H, et al. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(8):757-66.
92. Howland J, Rohsenow DJ, Greece JA, Littlefield CA, Almeida A, Heeren T, et al. The effects of binge drinking on college students' next-day academic test-taking performance and mood state. *Addiction*. 2010;105(4):655-65.

93. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry*. 2010;167(5):509-27.
94. Holahan CJ, Moos RH, Holahan CK, Cronkite RC, Randall PK. Unipolar depression, life context vulnerabilities, and drinking to cope. *J Consult Clin Psychol*. 2004;72(2):269-75.
95. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):867-76.
96. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2003.
97. World Health Organization. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): development, reliability and feasibility. WHO ASSIST Working group. *Addiction*. 2002;97(9):1183-94.
98. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2004;50(2):199-206.
99. Andrade L, Gorenstein C, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Braz J Med Biol Res*. 2001;34(3):367-74.
100. Cunha J. Manual da versão em português das escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.
101. Cardoso AC, Figueiredo-Mendes Cd, Carvalho-Filho RJ. Elastografia hepática transitória. *Sociedade Brasileira de Hepatologia*. 2012.
102. Sá LC, Araújo TM, Griep RH, Campelo V, Monteiro CF. Seroprevalence of hepatitis C and factors associated with this in crack users. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21(6):1195-202.
103. Machado DA, 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.
104. Campiotto S, Pinho JR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJ, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(1):41-9.

105. Niederau C, Hüppe D, Zehnter E, Möller B, Heyne R, Christensen S, et al. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2012;18(12):1339-47.
106. Vieira-Castro ACM, Oliveira LCM. Impact of alcohol consumption among patients in hepatitis C virus treatment. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(3):232-7.
107. Kim RS, Weinberger AH, Chander G, Sulkowski MS, Norton B, Shuter J. Cigarette Smoking in Persons Living with Hepatitis C: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2014. *Am J Med*. 2018;131(6):669-75.
108. Louie KS, St Laurent S, Forssen UM, Mundy LM, Pimenta JM. The high comorbidity burden of the hepatitis C virus infected population in the United States. *BMC Infect Dis*. 2012;12:86.
109. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, AASLD (American Association for the Liver Diseases). Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009;49(4):1335-74.
110. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR, Pedersen C, Norkrans G, Langeland N, et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010;52(2):430-5.
111. Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2006;44(3):491-8.
112. Martinez P, Lien L, Zemore S, Bramness JG, Neupane SP. Circulating cytokine levels are associated with symptoms of depression and anxiety among people with alcohol and drug use disorders. *J Neuroimmunol*. 2018;318:80-6.
113. Portela AS, Simões MOS, Fook SML, Neto ANM, Silva PCD. Prescrição médica: orientações adequadas para o uso de medicamentos? *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010; 15(3): 3523-3528.
114. Ronzani MT e Furtado EF. Estigma social sobre o uso de álcool. *J. bras. psiquiatr*. 2010; 59 (4): 326-332.
115. 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. doi: 10.1016/j.dld.2008.05.009.
116. Seeff LB, Hoofnagle JH. Appendix: the National Institutes of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. *Clin Liver Dis*. 2003; 7:261-287.
117. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and Mental Health: A European Expert Consensus Statement. *J Hepatol*. 2012;57(6):1379–90.

118. Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A, Pisano E, Nonnoi V, Intilla G et al. Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression. *J Affect Disord.* 2012;10:141(2-3):361-6.
119. Kohlsdorf M e Costa A. O autorrelato na pesquisa em psicologia da saúde: desafios metodológicos. *Psicol. Argum.* 2009; 27 (57): 131-139.
120. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci.* 2015; 40(4): 219–221.