Mary Ellen Dias Barbosa

**Depressão, função cognitiva e qualidade de vida em pacientes
com hepatite crônica C: efeitos do tratamento antiviral**

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

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientador: Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Barbosa, Mary Ellen Dias

Depressão, função cognitiva e qualidade de vida em pacientes com hepatite crônica C : efeitos do tratamento antiviral / Mary Ellen Dias Barbosa. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientador: Alberto Queiroz Farias.

Descritores: 1.Hepatite crônica C 2.Terapêutica 3.Depressão 4.Cognição 5.Qualidade de vida

USP/FM/DBD-006/15

Dedicatória

A decorative flourish consisting of symmetrical, swirling lines that extend horizontally from the center, with small loops and curls at the ends.

Dedico este trabalho em especial ao companheiro e amor da minha vida, que sempre me apoiou e esteve presente nos momentos bons e difíceis,

Luis Antonio Alexandrino Munhoz.

E aos meus pais, ***Elza Dias Barbosa*** e ***Antonio José Barbosa***, que me apoiaram em minhas escolhas, demonstrando confiança e respeito, e acima de tudo me transmitindo valores sólidos para que eu pudesse viver em busca de meus sonhos e objetivos.

E aos meus queridos sogros, ***Delfina Alexandrino Munhoz*** e ***Milton Aparecido Munhoz***, pelo apoio, carinho, respeito e interesse.

Agradecimentos

A decorative flourish consisting of symmetrical, swirling lines that extend outwards from the center, positioned directly beneath the title.

Ao meu orientador, ***Prof. Dr. Alberto Queiroz Farias***, que me motivou, ensinou e apoiou-me nesta jornada instigante e desafiadora, demonstrando sua paixão pela pesquisa e extraordinária implicação com a produção de conhecimento e ética com a profissão.

Ao ***Prof. Dr. Flair José Carrilho***, pelo apoio, confiança e oportunidade para realizar este trabalho.

Ao ***Prof. Dr. Luiz Augusto Carneiro D’Albuquerque***, pelo apoio e incentivo.

À diretora de Divisão de Psicologia, ***Dra. Mara Cristina Souza de Lucia***, pelo apoio para a realização deste trabalho.

Ao colega estatístico da pós-graduação, ***Márcio Diniz***, profissional de fundamental importância para a realização deste trabalho, que analisou os dados de forma criteriosa e que sempre esteve disponível.

À psicanalista e amiga querida, ***Cynthia Nunes de Freitas Farias***, que desde o início esteve presente de maneira carinhosa e atenciosa em meu percurso profissional no hospital.

À neuropsicóloga e amiga querida, ***Ana Luíza Costa Zaninotto***, que esteve presente em todas as etapas do trabalho, transmitindo seu conhecimento, trocando informações e colaborando de forma expressiva para execução do trabalho.

À enfermeira e amiga querida, ***Danusa Ramos***, presente nos momentos mais importantes para a realização deste trabalho, sempre atenciosa, carinhosa e prestativa.

Ao ***Dr. Daniel Ferraz de Campos Mazo*** e ***Dr. Evandro de Oliveira Souza*** pelo entusiasmo e atenção para a realização do trabalho, sempre cuidadosos no tocante ao encaminhamento dos pacientes.

Ao psicanalista, ***Niraldo de Oliveira Santos***, que desempenhou importante papel em minha formação clínica e hospitalar.

À ***Dra. Cláudia Pinto Marques Souza de Oliveira***, pela interlocução importante em relação à realização do trabalho.

Às psicólogas e companheiras de trabalho, ***Alessandra Santiago, Ana Lúcia Barreto Sampaio, Danyella de Melo Santos e Vanessa Marques Ferreira Jorge***, pela amizade, incentivo e companheirismo.

Ao psicólogo ***Thiago Robles Juhas***, que me auxiliou no trabalho de qualificação, atencioso e prestativo.

Ao ***Dr. Odilson Silvestre*** e ***Dr. Rafael Ximenes***, que com o tempo tornaram-se bons colegas de trabalho e de pesquisa.

Ao ***Dr. Ricardo Miyake***, pelo bom humor e otimismo.

Às queridas, ***Juliana Medeiros, Patrícia Momoyo, Flávia Folchini e Beatriz Migita*** pelo apoio, atenção e carinho.

Ao colega nutricionista, ***Mauro Duarte***, pelo carinho e apoio.

Aos pacientes do ***Ambulatório de Hepatologia*** do Instituto Central do Hospital das Clínicas, pois sem eles, este trabalho não seria possível.

Aos funcionários da ***Divisão de Gastroenterologia***, em especial ***Renato Madrid, Cláudia Arruda, Meire Micheleti, Fátima, Nalva, Sérgio e Sônia***.

A todos os colegas que de certa forma contribuíram para a realização deste trabalho.

Epígrafe

A decorative flourish consisting of symmetrical, swirling lines that extend horizontally from the base of the word 'Epígrafe'.

*“Modesto
organizado
amigo,
trabalhador
profundo,
deixa-me te dar a asa do meu canto (...)
Enquanto o coração sonha e atrai a partitura do bandolim,
lá dentro tu filtras e repartes,
separas e divides,
multiplicas e engraxas,
sobes e recolhes
os fios e os gramas da vida,
os últimos licores, as íntimas essências (...)
Austera parte ou todo de mim mesmo,
avô do coração, moinho de energia (...)”*

Ode ao fígado (trecho) de Pablo Neruda.

Normatização

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, et al. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. 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

A decorative horizontal line with ornate, symmetrical scrollwork or flourishes extending from the center outwards on both sides.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. Introdução.....	1
1.1. Hepatite crônica pelo vírus C (VHC)	1
1.2. Depressão em pacientes com hepatite crônica pelo VHC	4
1.3. Funções cognitivas em pacientes com hepatite crônica pelo VHC	6
1.4. Qualidade de vida em pacientes com doença crônica	7
2. Objetivos.....	12
3. Casuística e métodos	14
3.1. Sujeitos	14
3.2. Instrumentos	15
3.3. Procedimentos	24
3.4. Análise estatística	25
3.5. Aspectos éticos	26
4. Resultados.....	28
4.1. Inclusões, características basais dos pacientes e tratamento antiviral	28
4.2. Frequência de depressão e sintomas depressivos	32
4.3. Função cognitiva.....	35

4.4. Qualidade de vida	39
5. Discussão	46
5.1 Diagnóstico de depressão maior e sintomas depressivos	47
5.2 Função cognitiva.....	49
5.3 Qualidade de vida	52
6. Conclusões.....	57
7. Anexos.....	59
8. Referências	80

Lista de siglas

LISTA DE SIGLAS

AUDIT	<i>Alcohol use disorders identification test</i>
BDI	Beck depression inventory
CLDQ	Questionário de doença hepática crônica
DSM-IV	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
FAS	Fluência verbal fonológica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HQLQ	Questionário de qualidade de vida de portadores de hepatite
HRQOL	<i>Health-related quality of life</i>
HVLT	<i>Hopkins verbal learning test</i>
ICT	<i>Inhibitory control test</i>
LDQOL	Questionário de Qualidade de Vida em Doença Hepática
LDSI	Índice de sintomas da doença hepática
MOS SF-36	<i>Medical outcomes study-short form</i>
OMS	Organização mundial de saúde
PRIME-MD	<i>Primary care evaluation of mental disorders</i>
QV	Qualidade de vida
RVS	Resposta virológica sustentada
SNC	Sistema nervoso central
VHC	Vírus da hepatite crônica C
WAIS	Subteste vocabulários e raciocínio matricial

Lista de símbolos

LISTA DE SÍMBOLOS

g/dl grama por decilitro

log logaritmo

$\pm$ mais ou menos

% porcentagem

Lista de tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características sociodemográficas de pacientes com diagnóstico de VHC que iniciaram tratamento com interferon e ribavirina.	30
Tabela 2 - Características dos pacientes com diagnóstico de VHC que iniciaram o tratamento com interferon e ribavirina.	31
Tabela 3 - Diagnóstico de depressão maior (PRIME-MD) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que evoluíram com carga viral negativa.	32
Tabela 4 - Diagnóstico de depressão maior (PRIME-MD) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.	32
Tabela 5 - Diagnóstico de depressão maior (PRIME-MD) em pacientes com diagnóstico de VHC após o tratamento com interferon segundo a resposta virológica.	33
Tabela 6 - Intensidade da sintomatologia depressiva em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que evoluíram com carga viral negativa.....	33
Tabela 7 - Intensidade da sintomatologia depressiva em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.....	34
Tabela 8 - Intensidade da sintomatologia depressiva em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina segundo a resposta virológica.	34
Tabela 9 - Avaliação cognitiva realizada em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que evoluíram com carga viral negativa.	36

Tabela 10 - Avaliação cognitiva realizada em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.....	37
Tabela 11 - Avaliação cognitiva em pacientes com diagnóstico de VHC após o tratamento com interferon e ribavirina, segundo a resposta virológica.....	38
Tabela 12 - Qualidade de vida (SF-36) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram carga viral negativa. ..	39
Tabela 13 - Avaliação da qualidade de vida (SF-36) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.....	40
Tabela 14 - Qualidade de vida (SF-36) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina, segundo a resposta virológica.....	41
Tabela 15 - Avaliação da qualidade de vida (LDQOL) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram carga viral negativa.....	42
Tabela 16 - Avaliação da qualidade de vida (LDQOL) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.	43
Tabela 17 - Avaliação da qualidade de vida (LDQOL) em pacientes com diagnóstico de VHC após o tratamento com interferon e ribavirina segundo a resposta virológica.....	44

Lista de figuras

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Inclusão dos pacientes com diagnóstico de VHC.	28
Figura 2. Resposta ao tratamento antiviral.	29

Resumo

RESUMO

BARBOSA, MED. *Depressão, função cognitiva e qualidade de vida em pacientes com hepatite crônica C: efeitos do tratamento antiviral* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: Tanto o vírus da hepatite crônica C (VHC) quanto o tratamento antiviral estão associados a transtornos do humor, piora da função cognitiva e da qualidade de vida.

Objetivos: avaliar os pacientes com hepatite crônica pelo VHC antes, durante e após o tratamento antiviral em relação aos seguintes aspectos: depressão maior e sintomas depressivos, função cognitiva e qualidade de vida. **Métodos:** estudo clínico, prospectivo, cujos critérios de inclusão foram: idade 18 a 70 anos; clinicamente compensados. Critérios de exclusão: uso ativo de substâncias psicoativas ilícitas; confusão mental; encefalopatia hepática e recusa em participar do estudo ou em receber terapia antiviral. Utilizamos os seguintes instrumentos: 1) Diagnóstico de depressão maior: entrevista estruturada *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD); 2) Sintomas depressivos: o *Beck Depression Inventory* (BDI). 3) Avaliação da qualidade de vida: questionários SF-36 e *Liver Disease Quality of Life Questionnaire instrument* (LDQOL). 4) Avaliação neuropsicológica: a) funções executivas - atenção seletiva e inibição (*Stroop Teste Versão Victoria*), atenção sustentada e alternada (*Trail Making Test* - partes A e B), fluência verbal fonológica (FAS) e fluência verbal semântica ou categórica. b) aprendizagem verbal e memória de longo-prazo (*Hopkins Verbal Learning Test* HVLT-R); c) memória de curto-prazo e memória operacional (Dígitos ordem direta e Dígitos de ordem inversa); d) teste de QI estimado. Os testes foram aplicados previamente ao início do tratamento, durante e após 6 meses do término do tratamento. **Resultados:** dos 78 pacientes avaliados, 36 completaram a avaliação de humor e qualidade de vida e 34, a avaliação neuropsicológica. Os 21 pacientes que completaram o tratamento foram considerados para análise final (n=16 com resposta virológica sustentada RVS e n=5, sem RVS). Quanto ao transtorno de humor, dentre os pacientes com RVS, observamos depressão maior em 9,5% antes do tratamento e 52,4% durante (p=0,012). Ao término do tratamento, a frequência reduziu-se a 6,3 % (p=1,0). Em relação aos sintomas depressivos, encontramos uma frequência de 19,1%, 62,0% e 25,0% antes, durante e após o tratamento, respectivamente.

Diferença estatisticamente significativa foi observada nas frequências antes e durante o tratamento ($p=0,016$). Dentre os 5 pacientes que cursaram sem RVS, um apresentou critério para depressão maior e 2 para sintomas depressivos. Quanto à função cognitiva, houve melhora no domínio da atenção seletiva ($p=0,004$) durante o tratamento. Ao seu término, houve melhora significativa nos domínios: memória episódica verbal imediata ($p=0,014$), memória episódica verbal tardia ($p=0,024$), atenção seletiva ($p=0,001$) e fluência verbal fonológica ($p=0,030$). Comparando-se os pacientes com e sem RVS, observamos melhora significativa nos domínios: memória episódica verbal imediata ($p=0,045$) e memória episódica verbal tardia ($p=0,040$). Em relação à qualidade de vida, houve piora significativa da autopercepção em todos os domínios avaliados ao longo do tratamento, exceto no estado geral de saúde, no questionário SF-36. No questionário LDQOL, observou-se piora ao longo do tratamento nos domínios sintomas ($p=0,000$), efeitos da doença hepática ($p=0,007$), concentração ($p=0,008$), questões sociais ($p=0,002$) e função sexual ($p=0,010$). Ao término do tratamento, observou-se melhora significativa nos domínios efeitos da doença hepática ($p=0,024$), preocupação com a doença ($p=0,018$) e estigma da doença hepática ($p=0,008$). Comparando-se os pacientes com e sem RVS, observamos melhora significativa no domínio efeitos da doença hepática ($p=0,005$) naqueles pacientes com RVS.

Conclusões: 1) Durante o tratamento, houve aumento da frequência de sintomas depressivos e de depressão maior, piora da qualidade de vida, sem haver piora importante dos domínios das funções cognitivas. 2) Ao término do tratamento, houve melhora do transtorno do humor, da função cognitiva (memória, atenção e fluência verbal) e da qualidade de vida. 3) Os pacientes que atingiram RVS apresentaram melhora da função cognitiva (memória) e da qualidade de vida quando comparados àqueles sem RVS.

Descritores: hepatite crônica C; terapêutica; depressão; cognição; qualidade de vida.

Abstract

ABSTRACT

BARBOSA, MED. *Depression, cognitive function and quality of life in patients with chronic hepatitis C: effects of antiviral treatment* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Background: Both chronic hepatitis C virus (HCV) and antiviral therapy are associated with mood disorders, the deterioration of cognitive functions and worsening quality of life.

Aims: To evaluate patients with chronic hepatitis C before, during and after antiviral treatment in relation to: major depression and depressive symptoms, cognitive function and quality of life. **Methods:** prospective study, whose inclusion criteria were: age between 18-

70 years; clinically compensated. Exclusion criteria: active use of illegal drugs; mental confusion; hepatic encephalopathy and refusal to participate or receive antiviral therapy.

We used the following instruments: 1) Major depression diagnosis: Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD); 2) Depressive symptoms: the Beck Depression Inventory (BDI). 3) Quality of life assessment: SF-36 and Liver Disease Quality of Life Questionnaire instrument (LDQOL). 4) Neuropsychological assessment: a) executive functions - selective attention and inhibition (Stroop Test Version Victoria), sustained and alternating attention (Trail Making Test - Parts A and B), phonological verbal fluency (FAS) and semantic verbal fluency or categorical. b) verbal learning and long-term memory (Hopkins Verbal Learning Test HVLRT); c) short-term memory and working memory (Digits direct and reverse order of digits); d) estimated IQ test. The tests were applied before the start of treatment, during and after 6 months of the treatment. **Results:** of

the 78 patients enrolled, 36 completed the mood disorder and quality of life workup and 34, the neuropsychological assessment. 21 patients who completed treatment were considered for final analysis (with sustained virologic response SVR n=16; without SVR n=5). As for the mood disorder among patients with SVR, we observed major depression in 9.5% before treatment, 52.4% for (p=0.012). After treatment, the frequency decreased to 6.3% (p=1.00). Regarding depressive symptoms, we found a frequency of 19.1%, 62.0% and 25.0% before, during and after treatment, respectively. Significant differences in frequency before and during treatment were observed (p=0.016). Among the 5 patients who did not achieve SVR,

one fulfilled diagnostic criteria for major depression and 2 for depressive symptoms. Regarding cognitive function, there was an improvement in the field of selective attention ($p=0.004$) during treatment. Upon termination of treatment, there was a significant improvement in these domains: immediate verbal episodic memory ($p=0.014$), delayed verbal episodic memory ($p=0.024$), selective attention ($p=0.001$) and phonological verbal fluency ($p=0.030$). Comparing patients with and without SVR, we observed a significant improvement in these domains: immediate verbal episodic memory ($p=0.045$) and delayed verbal episodic memory ($p=0.040$). Regarding quality of life, there was a significant decline in self-perception in all domains assessed by the SF-36 questionnaire during treatment, except general health. The LDQOL questionnaire showed a worsening of the following domains during treatment: symptoms ($p=0.000$) effects of hepatic disease ($p=0.007$), concentration ($p=0.008$), social issues ($p=0.002$) and sexual function ($p=0.010$). After treatment, we observed a significant improvement in these domains: effects of hepatic disease ($p=0.024$), concern about the disease ($p=0.018$) and stigma of liver disease ($p=0.008$). Comparing patients with and without SVR, a significant improvement was evident in the effects of liver disease ($p=0.005$) in patients with SVR. **Conclusions:** 1) During treatment, there was an increase in the frequency of depressive symptoms and major depression, poor quality of life, with no significant deterioration of cognitive function domains. 2) After treatment, there was an improvement of mood, cognitive function (memory, attention and verbal fluency) and quality of life. 3) Patients who achieved SVR improved cognitive function (memory) and quality of life compared to those without SVR.

Descriptors: hepatitis C, chronic; therapeutics; depression, cognition, quality of life.

Introdução

A decorative flourish consisting of symmetrical, swirling lines that extend horizontally from the base of the title.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Hepatite crônica pelo vírus C (VHC)

Estima-se que aproximadamente 170 a 200 milhões de pessoas em todo mundo estejam infectadas pelo vírus da hepatite crônica C (VHC), com uma prevalência que varia de 0,1 a 5%.¹⁻²

No Brasil, a prevalência situa-se ao redor de 1,4% da população, que representa cerca de três milhões de pessoas infectadas.³ A infecção pelo VHC é a causa mais frequente de hepatopatia crônica e a principal indicação de transplante hepático em vários países e em nosso meio. O VHC é classificado em 6 genótipos e 11 subtipos. Existe grande variação na distribuição geográfica dos genótipos. O genótipo 1 é o mais prevalente em todo o mundo, principalmente nos países ocidentais mais desenvolvidos.⁴ No Brasil, o genótipo também é o mais frequente, apesar da elevada prevalência do genótipo 3 na região sul do país. Embora questionável, a diferença clínica mais relevante entre os genótipos é a resposta ao tratamento antiviral, que é pior nos pacientes infectados com genótipos 1 e 4 quando comparada aos pacientes com os genótipos 2 ou 3.⁵

Após a infecção aguda pelo VHC, cerca de 85% dos pacientes evoluem para formas crônicas da doença. A maior parte dos pacientes com hepatite crônica pelo VHC permanece assintomática por anos ou décadas e cerca de 20% a 40% desenvolverão cirrose hepática no prazo de 10 a 20 anos. Pacientes do sexo masculino, alcoolistas ou portadores

de co-infecção viral tendem a apresentar evolução mais grave e progressão mais rápida para cirrose.^{6,7-8}

As manifestações clínicas são variadas. Os pacientes podem ser totalmente assintomáticos, sendo diagnosticados por ocasião da realização de exames laboratoriais de rotina ou durante doação de sangue, ou podem apresentar sintomas inespecíficos como fadiga, anorexia, náuseas e dor abdominal. Eventualmente, os pacientes informam a ocorrência de episódio prévio de hepatite aguda. O exame físico pode demonstrar icterícia e hepatomegalia ou, mais raramente, redução do tamanho do fígado e esplenomegalia, indicando doença hepática crônica.^{6,7}

Menos comumente, os pacientes apresentam doença sintomática, sendo a fadiga a queixa mais frequente.⁹ Manifestações extra-hepáticas como crioglobulinemia sintomática, glomerulonefrite e vasculites fazem parte do espectro da infecção pelo VHC.¹⁰

O objetivo principal do tratamento é eliminar o vírus e interromper a progressão da doença. São candidatos ao tratamento antiviral os pacientes que apresentam: a) RNA do VHC detectável no soro; b) biópsia hepática com atividade necro-inflamatória moderada a intensa e/ou fibrose importante; c) doença hepática compensada; d) ausência de contraindicações ao tratamento.^{11,12} Os esquemas terapêuticos utilizam o interferon alfa recombinante ou interferon peguilado alfa-2a ou alfa-2b associado à ribavirina ou drogas inibidoras de protease ou de polimerase. A duração do tratamento e a escolha do tipo de interferon dependem do genótipo viral.¹³

No Brasil, o fornecimento de medicamentos para tratamento das hepatites virais pelos serviços públicos de saúde é regulado pelos critérios estabelecidos por portarias do Ministério da Saúde. Para a maioria dos pacientes com genótipo 1, recomenda-se

interferon peguilado alfa-2a ou interferon peguilado alfa-2b, sempre em associação a outros antivirais, durante 48 semanas. Para pacientes com genótipos 2 ou 3, recomenda-se tanto o interferon peguilado quanto o interferon alfa recombinante, a depender da gravidade da doença e da carga viral, habitualmente por 24 semanas.¹⁴

Se não houver negatificação ou redução da carga viral de pelo menos 100 vezes (2 log)¹⁰ após 12 semanas, o tratamento com interferon e ribavirina deve ser suspenso. Entre 42% a 46% dos pacientes tratados evoluem com resposta virológica sustentada (RVS), isto é, RNA do VHC não detectável seis meses após o final do tratamento.

Os principais efeitos colaterais do tratamento são sintomas semelhantes à gripe (febre, calafrios, mal-estar, cefaleia, mialgia, artralgia), que tendem a diminuir com a continuação do tratamento. Leucopenia e plaquetopenia são frequentes e, às vezes, requerem o uso de fator estimulante de colônias de granulócitos, redução da dose ou suspensão do tratamento. Também são comuns fadiga, anorexia, perda de peso, queda de cabelo, irritabilidade, ansiedade, depressão e exacerbação de doenças autoimunes. Plaquetopenia grave, doenças autoimunes e depressão grave também são contraindicações ao tratamento. A ribavirina geralmente é bem tolerada e o seu principal efeito colateral é a anemia hemolítica. Nos pacientes com anemia grave deve-se considerar o uso de eritropoetina, redução de dose ou transfusão de concentrado de hemácias.¹³ Os principais efeitos adversos dos inibidores de protease de primeira geração incluem anemia e rash cutâneo. Os antivirais mais recentemente introduzidos na prática (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir) apresentam baixa incidência de efeitos adversos graves.

1.2. Depressão em pacientes com hepatite crônica pelo VHC

A depressão tem sido foco de investigação pela sua frequência e interferência na continuidade do tratamento e na piora da qualidade de vida dos pacientes com doenças crônicas, incluindo-se aqueles com diagnósticos de hepatite crônica C.¹⁵

Diversos estudos descrevem o surgimento de quadro depressivo durante o tratamento com interferon em pacientes com diagnóstico de hepatite crônica C. Tais sintomas podem interferir na continuidade do tratamento, como também na integridade física e psíquica do paciente. A depressão é um dos sintomas psíquicos em evidência quando um paciente se submete ao tratamento com interferon alfa.^{16,17} Apesar da efetividade do tratamento com interferon alfa em pacientes com hepatite crônica C, o desenvolvimento significativo de depressão ocorre em 20-50% dos pacientes, dependendo da dose e duração do tratamento.¹⁸

Em uma revisão acerca da ocorrência de depressão induzida por antivirais, o diagnóstico de depressão maior alcançou uma porcentagem de 23% a 45%. Essa revisão foi baseada em cinco estudos prospectivos utilizando escalas de respostas autorreferidas com estrutura de entrevista clínica ou uma entrevista psiquiátrica geral. Na mesma linha de investigação, o estudo concluiu que o tratamento com interferon em pacientes com hepatite crônica C que apresentam depressão e/ou sintomas depressivos é um dos efeitos colaterais que frequentemente pode interferir negativamente no resultado do tratamento.¹⁹ Apesar de até 60% dos pacientes em tratamento com interferon poderem desenvolver efeitos colaterais psiquiátricos,²⁰ o risco de desencadear doença psiquiátrica não deve ser usado como argumento para não indicar tratamento antiviral. Outras manifestações psíquicas têm sido descritas durante o tratamento com interferon, tais como, irritação, raiva, mania,

hipomania e hostilidade. Entretanto, a depressão é a que mais tem sido foco de investigação pela sua frequência e interferência na continuidade do tratamento e na piora da qualidade de vida.²¹

Os transtornos depressivos são diagnósticos psiquiátricos comumente diagnosticados em hospital geral e a sua frequência enfatiza a necessidade da equipe multidisciplinar estar atenta para o diagnóstico precoce. Constitui ponto importante na conduta a ser tomada com o paciente que, além da doença de base, poderá apresentar sintomas relacionados ao quadro depressivo, importante condição que influencia na evolução global do tratamento.²²

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)²³ descreve as características essenciais do episódio depressivo maior. O seu diagnóstico se dá quando o paciente apresenta em um período mínimo de pelo menos duas semanas, humor deprimido ou perda de interesse ou prazer por quase todas as atividades. Enfatiza que a presença de um sintoma deve ser recente ou mesmo ter piorado em comparação a um episódio prévio. O transtorno depressivo maior se configura, quando ocorre um ou mais episódios depressivos maiores.

Os pacientes geralmente apresentam um discurso desanimado, sem esperanças diante da vida, evidenciando exacerbada tristeza. Estes também podem expressar queixas somáticas e labilidade emocional aumentada, ocorrendo perda do prazer, apetite reduzido e certo grau de ansiedade.²³

Tendo em vista a elevada frequência de depressão em pacientes ambulatoriais de hospitais gerais²² e a possibilidade de desencadeamento dessas manifestações ou de piora

durante o tratamento antiviral, torna-se importante identificar os pacientes que preenchem critério para diagnóstico de depressão ou sintomas depressivos.

1.3. Funções cognitivas em pacientes com hepatite crônica pelo VHC

Prejuízos cognitivos, ou dificuldades para pensar, são fatores bem documentados na literatura em pacientes com doença crônica do fígado, particularmente na vigência do tratamento antiviral. Perry *et al.*¹⁵ apoiam a hipótese de que o sistema frontal-subcortical de pacientes com infecção pelo VHC é afetado de maneira adversa pelo interferon e que as funções do lobo frontal, como a memória operacional, parecem ser as mais afetadas.

Entretanto, novos estudos estão evidenciando que portadores do VHC apresentam déficits cognitivos, antes mesmo de desenvolverem cirrose e não relacionados aos índices de disfunção hepática, carga viral ou genótipo.^{24,25} No início da doença, pacientes com VHC relatam sintomas de fadiga, indisposição, fraqueza, anorexia e ocasionalmente, icterícia.²³ Muitos desses pacientes queixam-se de dificuldades para pensar descritas como “*brain fog*” (“névoa no cérebro”) e problemas para prestar atenção e se recordar de informações do dia-a-dia.²⁶

Aproximadamente um terço dos pacientes infectados pelo VHC apresenta déficits cognitivos, que parecem aumentar com o grau de fibrose e comorbidades, como HIV.¹⁵ As funções cognitivas mais afetadas são: atenção, concentração e velocidade psicomotora, o que sugere uma relação com sistemas fronto-corticais.¹⁵

Um estudo realizado por Hilsabeck *et al.*²⁷ avaliou o funcionamento cognitivo em pacientes com VHC durante um período de 10 meses. Comparando-os com pacientes com outras doenças hepáticas e não hepáticas crônicas, verificaram uma tendência a um pior

desempenho em pacientes com VHC. Esses mesmos autores, em 2003, observaram que nenhum dos pacientes com VHC apresentava déficits na habilidade construtiva e apenas alguns mostraram dificuldades na recordação não verbal, porém metade dos pacientes obteve desempenho rebaixado em testes envolvendo atenção e memória operacional, atenção sustentada e velocidade de processamento.²⁸

A hipótese mais aceita é que as disfunções cognitivas associadas ao VHC devam-se à própria infecção viral no Sistema Nervoso Central (SNC).²⁹ A ativação crônica do sistema imune pode contribuir para as disfunções cognitivas em pacientes com infecção crônica pelo VHC, com valorização do possível papel de citocinas inflamatórias.³⁰ Sabe-se que as citocinas são reguladas em cascatas e envolvem feedback positivo e negativo articulados com o cérebro.^{15,31} Exemplo do papel das citocinas é dado pelo interferon, cuja administração mostrou efeitos adversos no funcionamento cognitivo tanto em pessoas saudáveis³², quanto em população com distúrbios clínicos.³³ Entretanto, os dados são escassos e não sinalizam quais mecanismos fisiopatológicos estariam envolvidos na ação do interferon, produzindo alterações da cognição.¹⁵

Um aspecto que merece destaque é que 16% dos pacientes com VHC continuam a ter queixas cognitivas mesmo após o término do tratamento.¹⁵ Entretanto, faltam mais dados abordando a relação entre melhora da função cognitiva e a resposta virológica sustentada.

1.4. Qualidade de vida em pacientes com doença crônica

A avaliação da qualidade de vida tem sido valorizada significativamente na literatura médica como possibilidade de um enfoque que visa à perspectiva do paciente,

considerando-se as várias dimensões da vida deste e não somente a doença e sintomas que acometem o indivíduo.³⁴

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), o conceito de Qualidade de Vida (QV) é definido como “a percepção do indivíduo da sua posição na vida no contexto do sistema cultural e de valores em que ele vive e em relação a seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações.”³⁵

Atualmente existem vários índices que são utilizados para verificação do status de saúde, utilizados em larga escala, os quais relacionam a qualidade de vida ligada à saúde, que necessariamente “ênfatiza o impacto específico que a prevenção e o tratamento de uma doença têm no valor de estar vivo.”³⁶ *A priori*, a questão do adoecimento e de um tratamento médico que interfere na vida do paciente pelos seus efeitos adversos, pressupõe uma piora na QV do paciente. No entanto, com a utilização das escalas de QV, procura-se saber qual aspecto da qualidade de vida dos pacientes fica prejudicada, visando assim, além do tratamento médico a consideração de aspectos subjetivos numa perspectiva do paciente em relação ao que este julga ser o fator principal, ou seja, relacionado ao seu estado de saúde que pode agravar significativamente sua QV. A doença hepática crônica, como a hepatite C, é permeada pela possibilidade de uma significativa mortalidade e morbidade a depender do estado clínico do paciente, considerando os casos de cirrose, o que afeta o paciente não apenas a partir dos sintomas físicos, mas também em relação a vários aspectos sociais e psicológicos de suas vidas.³⁵ Estudos apontam que pacientes com diagnóstico de hepatite crônica C, mesmo antes de iniciarem o tratamento com interferon, evidenciam alterações emocionais e físicas, e apresentam tais modificações também durante o tratamento.^{37,38}

A informação fornecida pela avaliação da QV tem sido considerada de relevância indiscutível para a melhoria da prática clínica médica e multidisciplinar, junto ao paciente e para o planejamento do seu tratamento.³⁹ Os instrumentos utilizados para quantificar a qualidade de vida, na língua inglesa HRQOL (*Health-Related Quality Of Life*), podem ser divididos em: instrumentos genéricos e instrumentos específicos para determinada doença ou condição. Os instrumentos genéricos fornecem uma visão geral da QV e permitem comparações entre pacientes com diferentes doenças, mas com baixas propriedades discriminativas e baixa sensibilidade para mudanças ao longo tempo. Por outro lado, instrumentos específicos geralmente são mais sensíveis, uma vez que avaliam aspectos relevantes da doença em questão.^{39,40} Os instrumentos genéricos mais comumente utilizados para avaliação global da qualidade de vida são: *Sickness Impact Profile*, *Nottingham Health Profile*, *Medical Outcomes Study-Short form* (MOS SF-36) e *Quality of Well-Being*.⁴¹

Poucos questionários HRQL foram delineados especificamente para doença hepática crônica, independentemente da etiologia subjacente: o Questionário de Doença Hepática Crônica (CLDQ), o Questionário de Qualidade de Vida em Doença Hepática (LDQOL), o Questionário de Qualidade de Vida de portadores de Hepatite (HQLQ) e o Índice de Sintomas da Doença Hepática (LDSI). Destes, o LDQOL foi submetido à adaptação transcultural e validado em língua portuguesa.^{41,42}

O LDQOL é composto por 101 itens que fornecem informações sobre 20 sub-escalas, 8 sub-escalas do instrumento genérico SF-36 e 12 sub-escalas adicionais para sintomas relacionados à doença hepática crônica, efeitos nas atividades da vida diária relacionados à doença hepática crônica, concentração, memória, função sexual, problemas

sexuais, sono, solidão, desesperança, qualidade na interação social, sofrimento da doença e estigma auto-percebido de doença hepática crônica. No estudo de validação, utilizando grupos de pacientes aguardando transplante hepático e dados de literatura, foram identificados 111 itens, incluindo aqueles que compõem a ferramenta genérica SF-36. Testes de campo em outro grupo de pacientes ambulatoriais que também estava sendo avaliado para transplante hepático foi conduzido e 101 itens foram finalmente selecionados, demonstrando-se um coeficiente Cronbach alfa maior que 0,7 para quase todas as sub-escalas.^{41,43}

Com base nas considerações anteriores em relação aos sintomas depressivos, depressão, funções cognitivas e qualidade de vida, conduzimos o presente estudo com os objetivos apresentados a seguir.

Objetivos

A decorative horizontal flourish with symmetrical, swirling, scroll-like patterns on either side of a central horizontal line.

2. OBJETIVOS

Avaliar os pacientes com diagnóstico de hepatite crônica pelo VHC antes, durante e após o tratamento antiviral em relação aos seguintes aspectos:

- a) Depressão maior e sintomas depressivos.
- b) Função cognitiva.
- c) Qualidade de vida.

Casuística e métodos

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Sujeitos

Foram estudados, de forma sequencial, pacientes admitidos para avaliação de indicação de tratamento da hepatite crônica pelo VHC. Todos os pacientes estavam matriculados e em seguimento no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP.

3.1.2. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- a) Indicação para tratamento antiviral da hepatite;
- b) Idade entre 18 e 70 anos de idade;
- c) Compensados do ponto de vista clínico.

Critérios de exclusão:

- a) Uso ativo de substâncias psicoativas ilícitas, referido pelo paciente em avaliação;
- b) Confusão mental, avaliada pelo teste Confusão mental, avaliado pelo teste de Mini Exame do Estado Mental⁴⁴ analisado conforme a pontuação de Brucki⁴⁵ (Anexo A);

- c) Encefalopatia hepática avaliada de acordo com os critérios clínicos do grupo de trabalho de Viena para definição, nomenclatura, diagnóstico e quantificação da encefalopatia hepática (West Haven);⁴⁶
- d) Recusa em participar do estudo ou de receber terapia antiviral.

Para este estudo, foram considerados como critérios adicionais de exclusão, além daqueles previstos na portaria MS 221/2011¹⁴ diagnóstico de carcinoma hepatocelular, a concomitância de doenças ou condições que possam se manifestar com sintomas semelhantes à depressão tais como anemia (definida como níveis de hemoglobina menores que 9g/dl), hipotireoidismo descompensado, síndrome de Addison e pacientes com diagnóstico de depressão maior em tratamento; avaliados pelo médico responsável pelo tratamento antiviral, durante o acompanhamento ambulatorial ao longo do tratamento.

3.1.3 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo e unicêntrico. Foi desenvolvido no período de setembro 2011 a setembro de 2013.

3.2. Instrumentos

3.2.1. Avaliações clínicas

Previamente ao tratamento antiviral, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial de rotina. A avaliação laboratorial incluiu determinação do genótipo e da carga viral, enzimas hepáticas, hemograma e hormônios tireoidianos. Infecção pelo

vírus da hepatite B e HIV foi excluída por testes sorológicos apropriados. A avaliação do uso de álcool foi realizada através do instrumento de rastreamento AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) - (Anexo B).⁴⁷

3.2.2. Registro de dados demográficos e clínicos

Foram registrados os seguintes dados: a) sexo; b) idade; c) ocupação; d) nível de escolaridade; e) religião; f) estadiamento histológico da doença hepática (F1 a F4 de acordo com a classificação da Sociedade Brasileira de Hepatologia;⁴⁸ g) antecedentes psiquiátricos; h) medicações psicotrópicas em uso; i) genótipo e viremia do VHC; j) complicações do tratamento: anemia e transtornos psiquiátricos.

3.2.3. Avaliação adicional de encefalopatia hepática

A encefalopatia hepática mínima foi avaliada pelo teste denominado ICT (*Inhibitory Control Test*), conforme descrito na literatura.⁴⁹ O ICT é um teste computadorizado em que se mostra ao paciente uma série de letras e solicita-se que o paciente pressione a tecla de espaço todas as vezes que as letras-alvo X e Y aparecerem na tela. A regra consiste em pressionar a barra de espaço quando a letra-alvo que apareceu foi diferente da letra-alvo anterior (por exemplo, X seguido do Y ou Y seguido do X, mesmo com outras letras não-alvo intercaladas). Os pacientes são instruídos a não pressionarem a barra de espaço caso as letras-alvo sejam iguais (X seguido de outro X ou Y seguido de outro Y), são consideradas as “iscas” ou *lures*. O paciente passa por dois períodos de treino: no primeiro deverá detectar as letras alvo (X e Y) e no segundo, responder às letras-

alvo de maneira a evitar clicar sobre as “iscas”. Na sequência são administrados 6 “runs”, onde serão detectados: desempenho, respostas erradas, respostas erradas “iscas” e aprendizagem de resposta inibitória. A execução completa do teste dura aproximadamente 15 minutos. Trata-se de teste validado na literatura para identificação de encefalopatia hepática mínima ou subclínica.⁴⁹

3.2.4. Avaliação do consumo de álcool pelo instrumento AUDIT (*Alcohol Use Disorders Identification Test*). (Anexo B)

O instrumento consiste em 10 questões para identificar as pessoas com padrões de uso de risco, nocivo e possível dependência do consumo de álcool. Foi desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um método simples de triagem para o excesso de bebida e para auxiliar na avaliação breve⁴⁷. A análise das respostas é feita através do resultado da pontuação, que estabelece a seguinte classificação em relação ao uso de álcool:

- Zona I (até 7 pontos: uso de baixo risco ou abstinência);
- Zona II (de 8 a 15 pontos: uso de risco);
- Zona III (de 16 a 19 pontos: uso nocivo);
- Zona IV (acima de 20 pontos: possível dependência).

3.2.5. Avaliação de depressão e sintomas depressivos

a) PRIME – MD (*Primary Care Evaluation of Mental Disorders*) com a aplicação do módulo de humor. (Anexo C)

Os diagnósticos do PRIME – MD^{50,51} são baseados nos critérios diagnósticos do DSM-IV.²³ O instrumento em questão é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de depressão. Trata-se de uma entrevista estruturada que apresenta flexibilidade em seu uso, pois é possível optar-se pela aplicação de um único módulo dentre os cinco que o compõe. São eles: transtornos do humor, transtornos ansiosos, transtornos alimentares, transtornos somatoformes e abuso de álcool ou transtornos de dependência. Proporciona reconhecimento rápido e acurado dos diagnósticos de transtornos mentais, tendo sido validado em língua portuguesa.⁵⁰ Para o presente estudo foi utilizado o módulo para avaliar transtornos de humor, que considera nove sintomas frequentes e característicos do transtorno depressivo maior. Os sintomas estão relacionados ao: a) sono; b) cansaço; c) apetite; d) anedonia; e) depressão/falta de esperança; f) baixa autoestima; g) concentração; h) inquietação e i) ideação suicida. O paciente é questionado quanto a presença dos sintomas citados acima no período das duas últimas semanas; se apresentar 5 ou mais sintomas nas questões de 1 a 9, o diagnóstico de depressão maior é realizado. Resposta positiva nas questões 4 [pouco interesse ou prazer em fazer as coisas] ou 5 [sentindo-se para baixo, deprimido ou sem esperanças] são obrigatórias para o diagnóstico.

b) Inventário de BECK– BDI (*Beck Depression Inventory*). (Anexo D)

Trata-se de instrumento indicado para pessoas entre 17 e 80 anos de idade, composto por quatro vertentes, particularmente adequado para o uso com pacientes psiquiátricos. No entanto, o BDI tem sido universalmente empregado na clínica e em pesquisa com pacientes não psiquiátricos e na população em geral.^{52,53} Diferentemente do PRIME – MD que visa a um diagnóstico, as escalas BECK objetivam demonstrar uma

medida escalar, com itens descritivos de atitudes e sintomas que podem ser encontradas em variadas categorias nosológicas. Neste caso o paciente é questionado em relação aos sintomas ocorridos no período de uma semana.^{52,53}

O BDI é uma escala composta por 21 itens, cada um com quatro alternativas que são consideradas com graus crescentes de gravidade de depressão e que se referem a: tristeza, pessimismo, sentimento de fracasso, insatisfação, culpa, punição, auto-aversão, autoacusações, ideias suicidas, choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança na autoimagem, dificuldade de trabalhar, insônia, fadigabilidade, perda do apetite, perda de peso, preocupações somáticas e perda da libido. O escore total é determinado pela soma dos escores individuais dos 21 itens, de forma que o escore total permite a classificação de níveis de intensidade da depressão. Cada item apresenta quatro alternativas 0, 1, 2 ou 3. Os pontos de corte sugeridos para a avaliação de pacientes deprimidos (população não psiquiátrica): 0-9 ausência de sintomas depressivos ou sintomas mínimos; 10-16 sintomas leves; 17-29 sintomas moderados; 30-63 sintomas graves.^{52,53}

3.2.6. Avaliação neuropsicológica

a) Funções Executivas:

1. Atenção Seletiva e Inibição: Stroop Teste Versão Victoria. O teste é constituído por 3 cartões. O primeiro cartão (leitura de cores) é composto por 24 retângulos pintados de marrom, rosa, azul ou verde; o segundo cartão (leitura de palavras coloridas) é composto por 24 palavras (“cada, nunca, hoje, tudo”, repetidas seis vezes cada) pintadas de marrom, rosa, azul ou verde; e no terceiro cartão (interferência de cores), também

composto por 24 palavras (“marron, rosa, azul, verde”, repetidas seis vezes cada) pintadas com cores não correspondentes. Em cada cartão, o sujeito é solicitado a dizer o nome das cores (tinta) o mais rapidamente que conseguir. O escore é calculado pelo tempo gasto em cada cartão.^{54,55,56}

2. Atenção Sustentada e Alternada: *Trail Making Test* (Partes A e B)^{54,57,58} Envolve triagem visual. Na parte A, o sujeito deve traçar linhas conectando consecutivamente círculos numerados numa sequência crescente, do número 1 ao 25). Na parte B, o sujeito deve traçar linhas conectando alternadamente círculos com números e círculos com letra em uma sequência crescente e ordenada (do número 1 até a letra A, do A até o número 2 e assim consecutivamente, até o número 13). Tanto na forma A quanto na B, o paciente realiza um treino antes de iniciar o teste. O *Trail Making Test* forma A envolve busca visual simples e velocidade motora, considerado teste de Atenção Sustentada, enquanto o *Trail Making Test* B demanda busca visual complexa em função da alternância de estímulos, envolvendo então desempenho das funções executivas e Atenção Alternada.

3. Fluência Verbal Fonológica - FAS⁵⁴ – é solicitado ao paciente que fale o maior número de palavras que puder e que se iniciam com as letras F, em seguida com a letra A e depois S no período de um minuto. Não são permitidas palavras como nomes próprios, nomes de cidade, país nem conjugação de verbos. O escore é dado somando-se o número de palavras ditas corretamente.

4. Fluência Verbal Semântica ou Categórica⁵⁴ - é solicitado ao paciente que fale o maior número de animais em um minuto. Para a pontuação não se consideram palavras pertencente a uma categoria maior se o paciente disser palavras da subcategoria. Exemplo: Caso a pessoa diga palavras pássaro e também papagaio, gaivota (exemplos da categoria

maior), não pontuar a palavra pássaro. Cavalo - égua; boi – vaca; pontua-se cada palavra como 1 ponto. Cachorro – cachorra; leitão – leitoa; pontua-se cada par como 1 ponto.

b) Aprendizagem verbal e memória de longo-prazo

1. *Hopkins Verbal Learning Test* – HVLT-R⁵⁹ – é composto de uma lista contendo 12 palavras. Após a leitura da lista pelo examinador, é solicitado ao paciente que repita o maior número possível de palavras que conseguir, em qualquer ordem. Esse mesmo procedimento é repetido mais duas vezes e após é solicitada evocação tardia. Após a evocação tardia, é realizado o reconhecimento das 12 palavras previamente apresentadas, que são apresentadas verbalmente entre outras 12 palavras similares fonética ou semanticamente. A pontuação é feita através da contagem total de acertos das três apresentações (evocação imediata), na qual é possível verificar se houve curva de aprendizagem com as repetições consecutivas das listas e a retenção com evocação espontânea, na evocação tardia e evocação com pistas, no reconhecimento.

c) Memória de curto prazo e memória operacional

1. Dígitos ordem direta⁶⁰ ou spam de dígitos: avalia o subsistema fonológico da memória operacional (na ordem direta). Sequências crescentes de dígitos são apresentadas oralmente na velocidade de um por segundo. Ao final de cada sequência, os sujeitos devem repeti-las na ordem direta. O teste termina quando ocorrem erros em duas sequências de mesmo número de dígitos. O escore é o número de dígitos contidos na sequência máxima repetida corretamente.

2. Dígitos de ordem inversa⁶⁰: sequências de dígitos são apresentadas para o paciente e esse deverá dizê-lo na ordem inversa. Critérios de interrupção e de pontuação igual ao teste dígitos ordem direta.

d) Quociente de inteligência estimado

1. Subteste Vocabulários e Raciocínio Matricial (WAIS-III)⁶⁰: o subteste Vocabulário é constituído de 33 palavras apresentadas oralmente, as quais o paciente deverá definir ou explicar o significado. O teste poderia ser interrompido caso o paciente definisse erroneamente seis palavras consecutivas. Cada palavra recebe a pontuação 0, 1 ou 2, dependendo dos critérios do manual padronizado para a população brasileira. O subteste Raciocínio Matricial consiste de uma sequência lógica de figuras apresentadas de forma incompleta para que o paciente escolha uma das alternativas, entre seis outras, que complete a sequência lógica. A dificuldade da tarefa aumenta progressivamente conforme o sujeito progride no teste. O teste poderia ser interrompido se houvesse oito respostas incorretas consecutivas. A soma dos subtestes oferece a pontuação estimada do quociente intelectual.⁶¹ O teste foi realizado no momento da inclusão, previamente aos testes neuropsicológicos e ao início do tratamento.

3.2.7. Interpretação dos resultados dos testes neuropsicológicos

Os pacientes foram submetidos ao teste de QI estimado na avaliação basal a fim de controlar um possível diagnóstico de inteligência deficitária, que poderia interferir no desempenho dos demais testes. As medidas de pontuação dos testes da bateria neuropsicológica foram utilizadas através da conversão dos pontos brutos em *Z-score*

através da média e desvio-padrão da população normativa. Consideramos prejuízo em determinado domínio quando o *Z-score* for $\leq -1,5$.

3.2.8. Avaliação da qualidade de vida

a) MOS SF-36 (Anexo E)

O SF-36 (*36-Item Short-Form Health Survey*) foi considerado adequado ao nosso estudo, por apresentar sensibilidade adequada tanto na população em geral como nos pacientes crônicos, pois não é específico para determinada população, doença ou idade, atendendo ao padrão psicométrico para a comparação entre grupos que envolvem conceitos genéricos de saúde.^{62,63}

Atualmente é o instrumento mais utilizado mundialmente no tocante à avaliação da QV relacionada à saúde, tendo sido validado para a língua portuguesa.⁶² Trata-se de um questionário autoadministrável que é composto por oito conceitos sobre saúde: funcionamento do organismo, dor corporal, socialização, saúde mental, vitalidade, percepção geral da saúde e problemas físicos e emocionais. O paciente é questionado considerando o período de quatro semanas.⁶²

O atual SF-36 é um questionário multidimensional formado por 36 itens, englobado por oito escalas: 1. Capacidade funcional (dez itens), 2. Aspectos físicos (quatro itens), 3. Dor (dois itens), 4. Estado geral de saúde (cinco itens), 5. Vitalidade (quatro itens), 6. Aspectos sociais (dois itens), 7. Aspectos emocionais (três itens), 8. Saúde mental (cinco itens) e mais uma questão de avaliação comparativa entre as condições da saúde atual e a de um ano antes.^{62,63}

Cada escala recebe um escore que varia de zero a cem. Maiores escores correspondem a uma melhor qualidade de vida. O cálculo do SF-36 foi feito transformando as questões em domínios, sendo que para cada domínio existe um cálculo diferente que varia de zero a cem. Os escores são obtidos por pontuações dos itens de cada domínio, assim como aqueles dos componentes derivam dos domínios a eles relacionados. O resultado é chamado de *Raw Scale* porque o valor final não apresenta nenhuma unidade em medida. A questão “dois” do questionário não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada, somente para avaliar o estado geral e o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.^{62,63}

b) *Liver Disease Quality of Life Questionnaire instrument (LDQOL)*. (Anexo F)

Trata-se de um questionário de QV, específico para pacientes com doença hepática, validado para uso nas possíveis interferências e mudanças na vida do paciente acometido por doença hepática.^{36,37} A versão para uso no Brasil demonstrou elevada consistência interna teste-reteste e uma capacidade de discriminar entre pacientes classificados de acordo com a gravidade da doença, inclusive de doença hepática leve. É considerada uma medida standard para mensuração do impacto das doenças hepáticas e efeitos dos tratamentos nos pacientes, que pode ser utilizada em diferentes tipos de doenças hepáticas ou em pacientes submetidos a transplante.³⁷

3.3. Procedimentos

1) Verificação da lista de todos os candidatos a tratamento antiviral do Serviço de Gastroenterologia para análise dos critérios de inclusão e exclusão.

- 2) Avaliações clínicas e laboratoriais de rotina.
- 3) Convite para participar e assinatura do termo de consentimento pós-esclarecido.
- 4) Aplicação dos questionários e testes por psicóloga e neuropsicóloga do serviço, conforme as instruções próprias aos instrumentos e escalas. Os questionários e instrumentos que foram utilizados estão apresentados em anexo.
- 5) Momentos de aplicação dos instrumentos para pacientes com VHC:
 - a) Previamente ao início do tratamento (até duas semanas);
 - b) Meio do tratamento: 12ª semana nos tratados com interferon alfa recombinante ou 24ª nos tratados com interferon peguilado;
 - c) Após término do tratamento (6 meses após).
- 6) Verificação de adesão ao tratamento e registro dos motivos de descontinuação do tratamento.

3.4. Análise estatística

Os dados foram apresentados como média, desvio padrão, erro padrão (variáveis quantitativas) e em porcentagem em relação às variáveis qualitativas. O Teste Exato de Fisher foi utilizado para as variáveis categóricas comparando os grupos com e sem resposta virológica sustentada. Para as variáveis contínuas, foram utilizados testes de t de Student modificado por Brunner-Munzel^{64,65} e Mann-Whitney quando apropriados. O teste de McNemar ou Stewart-Maxwell foi utilizado para avaliar a evolução do diagnóstico de depressão ao longo do tempo do grupo VHC. Enquanto, o teste de Wilcoxon foi utilizado para avaliar a evolução do grupo VHC ao longo do tempo através das diferenças em

relação ao tempo basal. Para todos os cálculos, o programa R, versão 3.12.1 (R Core Team, 2014)⁶⁶ foi utilizado. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3.5. Aspectos éticos

O estudo foi realizado de acordo com os princípios éticos internacionais para pesquisa com seres humanos. Todos os pacientes que participaram da pesquisa manifestaram seu consentimento, assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido. O projeto foi aprovado pela Comissão de Normas Éticas da instituição CAPPesq número 0382/11 (Anexo G).

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Inclusões, características basais dos pacientes e tratamento antiviral

Pacientes - No período do estudo, foram listados através de encaminhamento médico ambulatorial 78 pacientes com diagnóstico de VHC e excluídos 42, ficando 36 para as avaliações psicológicas, conforme apresentado na figura 1. Dentre os 36 pacientes, 27 (75,0%) apresentavam genótipo 1; 7 (19,4%) genótipo 3; 1 (2,8%) genótipo 2 e 1 (2,8%) genótipo 5. Quanto ao controle da anemia, os pacientes avaliados durante o tratamento antiviral não apresentaram níveis de hemoglobina menores que 9g/dl, conforme exames laboratoriais realizados.

Figura 1. Inclusão dos pacientes com diagnóstico de VHC.

Os resultados da resposta ao tratamento antiviral estão apresentados na figura 2.

O índice de resposta virológica sustentada foi 44%. 75% dos pacientes apresentavam infecção pelo genótipo 1.

Figura 2. Resposta ao tratamento antiviral.

Mini-exame do estado mental e quociente de inteligência - os pacientes apresentaram no mini-exame do estado mental escores adequados ao seu nível de escolaridade. Em relação ao quociente de inteligência, obtivemos valores de 90 ± 13 (intervalo da média para a população normativa).

Encefalopatia hepática – Nenhum paciente apresentava quadro compatível com encefalopatia clinicamente manifesta pelos critérios de West Haven ou encefalopatia mínima avaliada pelo ICT.

Características sociodemográficas - As características sociodemográficas dos sujeitos incluídos na pesquisa estão descritas na tabela 1 e as características dos pacientes na tabela 2.

Tabela 1 - Características sociodemográficas de pacientes com diagnóstico de VHC que iniciaram tratamento com interferon e ribavirina.

Características	Pacientes (n=36)
Idade (anos)	49,5
Gênero (%)	
Feminino	20 (55,6)
Escolaridade (%)	
Fundamental	17 (47,2)
Médio	12 (33,3)
Superior	7 (19,4)
Estado civil (%)	
Solteiro	18 (50,0)
Situação ocupacional (%)	
Trabalha	23 (63,9)
Não trabalha	7 (19,4)
Aposentado	6 (16,7)
Crença religiosa (%)	
Sim	35 (97,2)

Tabela 2 - Características dos pacientes com diagnóstico de VHC que iniciaram o tratamento com interferon e ribavirina.

Parâmetros	Pacientes (n=36)
Estadiamento histológico (%)	
F1/F2	26 (72,2)
F3	4 (19,0)
F4	6 (8,8)
Comorbidades (%)	
Sim	23 (63,9)
Hipertensão arterial sistêmica	15 (65,2)
Diabetes mellitus tipo II	5 (21,7)
Hipotireoidismo	1 (4,3)
Cardiopatía	4 (17,4)
Hemofilia	2 (8,7)
Síndrome nefrótica	2 (8,7)
Fibromialgia	1 (4,3)
Artrose/osteoporose	5 (21,7)
Síndrome de Turner	1 (4,3)
Parkinson	1 (4,3)
Epilepsia	1 (4,3)
Hipercolesterolemia	1 (4,3)
Antecedentes psiquiátricos (%)	
Sim	9 (25,0)
Medicações psicotrópicas (%)	
Ansiolítico	1 (2,8)
Antidepressivo	0

Quanto ao uso de álcool observamos que os pacientes não fazem uso nocivo e não apresentam dependência alcoólica, conforme avaliação realizada pelo AUDIT.

4.2. Frequência de depressão e sintomas depressivos

A tabela 3 aponta para a presença de depressão maior nos pacientes durante o tratamento (52,4%; $p=0,012$) se comparados ao período antes do tratamento. No caso da análise antes e após o tratamento, não observamos resultados significantes conforme expresso na tabela 4. Quanto à análise realizada no período após o tratamento entre pacientes que apresentavam resposta virológica sustentada (RVS) e sem RVS também não observamos resultados significantes quanto à presença de depressão maior (tabela 5).

Tabela 3 - Diagnóstico de depressão maior (PRIME-MD) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que evoluíram com carga viral negativa.

Diagnóstico	Período		<i>p-valor</i>
	antes (n=21)	durante (n=21)	
Depressão maior (%)	2 (9,5)	11 (52,4)	0,012

Tabela 4 - Diagnóstico de depressão maior (PRIME-MD) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.

Diagnóstico	Período		<i>p-valor</i>
	antes (n=16)	após (n=16)	
Depressão maior (%)	1 (6,3)	1 (6,3)	1,000

Tabela 5 - Diagnóstico de depressão maior (PRIME-MD) em pacientes com diagnóstico de VHC após o tratamento com interferon segundo a resposta virológica.

Diagnóstico	Resposta		<i>p</i> -valor
	RVS (n=16)	sem RVS (n=5)	
Depressão maior (%)	1 (6,25)	1 (20,0)	0,429

A sintomatologia depressiva (tabela 6) foi observada antes do tratamento em 4 (19,1%) pacientes; durante o tratamento observamos algum grau de sintomatologia depressiva em 13 (62%) dos 21 analisados, resultado significativo ($p=0,016$) em relação ao período anterior ao tratamento. No período antes e após o tratamento não observamos diferenças significantes (tabela 7).

Tabela 6 - Intensidade da sintomatologia depressiva em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que evoluíram com carga viral negativa.

Intensidade dos sintomas depressivos (BDI)	Período	
	antes (n=21)	durante (n=21)
Ausência (%)	17 (81,0)	8 (38,1)
Leves a moderados (%)	3 (14,3)	8 (38,1)
Moderados a graves (%)	1 (4,8)	4 (19,1)
Graves (%)	0	1 (4,8)

Tabela 7 - Intensidade da sintomatologia depressiva em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.

Intensidade dos sintomas depressivos (BDI)	Período	
	antes (n=16)	após (n=16)
Ausência (%)	14 (87,5)	12 (75,0)
Leves a moderados (%)	2 (12,5)	1 (6,25)
Moderados a graves (%)	0	2 (12,5)
Graves (%)	0	1 (6,25)

A tabela 8 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa na intensidade da sintomatologia depressiva no período após o tratamento ($p=0,597$), em função da presença ou ausência de RVS.

Tabela 8 - Intensidade da sintomatologia depressiva em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina segundo a resposta virológica.

Intensidade dos sintomas depressivos (BDI)	Resposta virológica	
	RVS (n=16)	sem RVS (n=5)
Ausência (%)	12 (75,0)	3 (60,0)
Leves a moderados (%)	1 (6,25)	2 (40,0)
Moderados a graves (%)	2 (12,5)	0
Graves (%)	1 (6,25)	0

4.3. Função cognitiva

Quanto à avaliação neuropsicológica comparando os períodos antes e durante o tratamento observamos diferença significativa no domínio da atenção seletiva, ($p=0,004$), que evidenciou melhora do desempenho dos pacientes (tabela 9). Para os demais domínios, não foram encontradas diferenças significantes. Considerando como déficit Z-escore $\leq -1,5$ constatamos que o desempenho dos pacientes no período anterior ao tratamento apresentava-se rebaixado em 5 dos 11 domínios.

Na tabela 10 considerando a comparação antes e após o tratamento antiviral, observamos diferenças significantes quanto à avaliação neuropsicológica nos domínios da memória episódica verbal imediata, memória episódica verbal tardia, atenção seletiva e fluência verbal fonológica ocorrendo melhora do desempenho dos pacientes.

Na tabela 11 observamos diferenças significantes nos domínios memória episódica verbal imediata e memória episódica verbal tardia, segundo a resposta virológica apresentada. Os valores expressos apontam que pacientes com RVS apresentaram melhor desempenho nos domínios acima quando comparados aos pacientes sem RVS.

Tabela 9 - Avaliação cognitiva realizada em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que evoluíram com carga viral negativa.

Domínios	Período		<i>p-valor</i>
	antes (n=19)	durante (n=19)	
Memória episódica verbal imediata	-1,50 ±1,05 (0,24)	-1,34 ±1,01 (0,23)	0,758
Memória episódica verbal tardia	-1,36 ±1,12 (0,26)	-1,20 ±1,31 (0,30)	0,433
Reconhecimento tardio das palavras	-0,19 ±1,11 (0,26)	-0,61 ±1,24 (0,28)	0,167
Memória operacional	0,12 ±0,65 (0,15)	0,26 ±0,81 (0,19)	0,576
Atenção concentrada	-0,86 ±1,49 (0,34)	-0,80 ±1,35 (0,31)	0,850
Atenção alternada	-1,51 ±1,47 (0,36)	-0,85 ±1,19 (0,32)	0,433
Atenção seletiva	-2,10 ±1,28 (0,29)	-1,04 ±0,93 (0,21)	0,004
Fluência verbal fonológica	-0,73 ±1,13 (0,26)	-0,67 ±0,95 (0,22)	0,811
Fluência verbal semântica	-0,39 ±1,15 (0,26)	-0,85 ±1,09 (0,25)	0,136
Destreza motora fina mão dominante	-1,62 ±1,27 (0,29)	-1,35 ±1,37 (0,31)	0,344
Destreza motora fina mão não dominante	-1,58 ±1,23 (0,28)	-1,70 ±1,17 (0,27)	0,836

Os resultados estão expressos em Z-escore e desvio padrão (erro-padrão)

Tabela 10 - Avaliação cognitiva realizada em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.

Domínios	Período		<i>p-valor</i>
	antes (n=15)	após (n=15)	
Memória episódica verbal imediata	-1,34 ±1,02 (0,26)	-0,50 ±0,80 (0,21)	0,014
Memória episódica verbal tardia	-1,08 ±1,05 (0,27)	-0,49 ±1,12 (0,29)	0,024
Reconhecimento tardio das palavras	-0,03 ±0,85 (0,22)	0,38 ±0,81 (0,21)	0,195
Memória operacional	0,29 ±0,62 (0,16)	0,17 ±0,54 (0,14)	0,615
Atenção concentrada	-0,67 ±1,40 (0,36)	-0,35 ±1,39 (0,36)	0,303
Atenção alternada	-1,27 ±1,47 (0,39)	-0,53 ±1,31 (0,36)	0,350
Atenção seletiva	-2,26 ±1,30 (0,34)	-0,11 ±0,68 (0,18)	0,001
Fluência verbal fonológica	-0,64 ±1,09 (0,28)	-0,14 ±1,05 (0,27)	0,030
Fluência verbal semântica	-0,15 ±1,12 (0,29)	-0,40 ±1,08 (0,28)	0,529
Destreza motora fina mão dominante	-1,48 ±1,34 (0,35)	-1,02 ±1,61 (0,42)	0,258
Destreza motora fina mão não dominante	-1,70 ±1,20 (0,31)	-1,15 ±1,92 (0,49)	0,208

Os resultados estão expressos em Z-score e desvio padrão (erro-padrão)

Tabela 11 - Avaliação cognitiva em pacientes com diagnóstico de VHC após o tratamento com interferon e ribavirina, segundo a resposta virológica.

Domínios	Resposta virológica		<i>p</i> -valor
	RVS (n=15)	sem RVS (n=4)	
Memória episódica verbal imediata	-0,50 ±0,80 (0,21)	-1,65 ±0,84 (0,42)	0,045
Memória episódica verbal tardia	-0,49 ±1,12 (0,29)	-1,90 ±0,99 (0,50)	0,040
Reconhecimento tardio das palavras	0,38 ±0,81 (0,21)	-0,80 ±1,94 (0,97)	0,736
Memória operacional	0,17 ±0,54 (0,14)	0,08 ±0,42 (0,21)	0,760
Atenção concentrada	-0,35 ±1,39 (0,36)	-1,80 ±1,58 (0,79)	0,064
Atenção alternada	-0,53 ±1,31 (0,36)	-0,30 ±0,28 (0,20)	1,000
Atenção seletiva	-0,11 ±0,68 (0,18)	-0,55 ±1,80 (0,90)	1,000
Fluência verbal fonológica	-0,14 ±1,05 (0,27)	-1,09 ±0,93 (0,46)	0,160
Fluência verbal semântica	-0,40 ±1,08 (0,28)	-1,02 ±0,83 (0,42)	0,208
Destreza motora fina mão dominante	-1,02 ±1,61 (0,42)	-2,07 ±1,26 (0,63)	0,228
Destreza motora fina mão não dominante	-1,15 ±1,92 (0,49)	-1,26 ±1,44 (0,72)	0,920

Os resultados estão expressos em Z-escore e desvio padrão (erro-padrão)

4.4. Qualidade de vida

Quanto à avaliação da qualidade de vida pelo SF-36, no período antes e durante o tratamento, constatamos piora da autopercepção do paciente em praticamente todos os domínios avaliados, com exceção do domínio estado geral da saúde (tabela 12). Na comparação antes e após o tratamento, não observamos diferenças significantes (tabela 13). O mesmo ocorreu na comparação entre aqueles pacientes com e sem RVS (tabela 14).

Tabela 12 - Qualidade de vida (SF-36) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram carga viral negativa.

Domínios	Períodos		<i>p-valor</i>
	antes (n=21)	durante (n=21)	
Capacidade funcional	72,1 ±27,8 (6,1)	55,7 ±24,6 (5,4)	0,002
Aspectos físicos	76,2 ±35,8 (7,8)	41,7 ±36,5 (8,0)	0,003
Dor	66,0 ±26,1 (5,7)	50,6 ±22,1 (4,8)	0,036
Estado geral de saúde	65,0 ±20,7 (4,5)	61,8 ±21,7 (4,7)	0,454
Vitalidade	71,7 ±19,3 (4,2)	49,5 ±25,7 (5,6)	0,000
Aspectos sociais	83,4 ±16,9 (3,7)	64,4 ±24,1 (5,3)	0,005
Aspectos emocionais	79,4 ±32,5 (7,1)	49,2 ±43,0 (9,4)	0,013
Saúde mental	75,8 ±20,2 (4,4)	65,3 ±21,0 (4,6)	0,016
SF-36 total	114,6 ±19,4 (4,2)	98,1 ±19,5 (4,3)	0,000

Tabela 13 - Avaliação da qualidade de vida (SF-36) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.

Domínios	Períodos		<i>p-valor</i>
	antes (n=16)	após (n=16)	
Capacidade funcional	74,7 $\pm$ 29,6 (7,4)	72,8 $\pm$ 26,5 (6,6)	0,704
Aspectos físicos	84,4 $\pm$ 34,0 (8,5)	82,8 $\pm$ 29,9 (7,5)	0,572
Dor	75,7 $\pm$ 20,0 (5,0)	74,2 $\pm$ 19,0 (4,8)	0,929
Estado geral de saúde	70,7 $\pm$ 19,4 (4,9)	73,4 $\pm$ 21,5 (5,4)	0,469
Vitalidade	76,9 $\pm$ 17,4 (4,4)	72,2 $\pm$ 26,1 (6,5)	0,151
Aspectos sociais	86,0 $\pm$ 17,6 (4,4)	88,3 $\pm$ 14,8 (3,7)	0,573
Aspectos emocionais	83,3 $\pm$ 27,3 (6,8)	89,6 $\pm$ 26,4 (6,6)	0,343
Saúde mental	80,0 $\pm$ 18,7 (4,7)	77,9 $\pm$ 21,2 (5,5)	0,528
SF-36 total	119,8 $\pm$ 17,0 (4,2)	119,0 $\pm$ 20,1 (5,0)	0,860

Tabela 14 - Qualidade de vida (SF-36) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina, segundo a resposta virológica.

Domínios	Resposta virológica		<i>p</i> -valor
	RVS (n=16)	Sem RVS (n=5)	
Capacidade funcional	72,8 ±26,5 (6,6)	65,0 ±15,0 (6,7)	0,298
Aspectos físicos	82,8 ±29,9 (7,5)	70,0 ±41,1 (18,4)	0,403
Dor	74,2 ±19,0 (4,8)	56,2 ±22,6 (10,1)	0,132
Estado geral de saúde	73,4 ±21,5 (5,4)	56,6 ±23,5 (10,5)	0,147
Vitalidade	72,2 ±26,1 (6,5)	64,0 ±17,1 (7,7)	0,296
Aspectos sociais	88,3 ±14,8 (3,7)	82,6 ±14,3 (6,4)	0,340
Aspectos emocionais	89,6 ±26,4 (6,6)	93,4 ±14,8 (6,6)	1,000
Saúde mental	77,9 ±21,2 (5,5)	72,8 ±13,1 (5,9)	0,235
SF-36 total	119,0 ±20,1 (5,0)	108,1 ±13,3 (6,0)	0,179

Quanto à avaliação da qualidade de vida medida pelo instrumento específico LDQOL, observamos piora nos domínios: sintomas, efeitos da doença hepática, concentração, questões sociais e função sexual, na comparação entre os períodos antes e durante o tratamento (tabela 15). Após o tratamento, a avaliação da qualidade de vida pelo

LDQOL apontou para melhora do desempenho nos domínios: efeitos da doença hepática, preocupação com a doença e estigma da doença hepática, conforme expresso na tabela 16.

Tabela 15 - Avaliação da qualidade de vida (LDQOL) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e durante o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram carga viral negativa.

Domínios	Períodos		<i>p-valor</i>
	antes (n=21)	durante (n=21)	
Sintomas	78,3 ±18,4 (4,0)	60,9 ±17,7 (3,9)	0,000
Efeitos	79,5 ±19,5 (4,3)	63,1 ±18,5 (4,0)	0,007
Concentração	73,8 ±25,0 (5,5)	60,7 ±21,5 (4,7)	0,008
Memória	65,1 ±24,4 (5,3)	60,1 ±21,4 (4,7)	0,197
Questões sociais	80,0 ±11,2 (2,4)	67,4 ±16,7 (3,7)	0,002
Preocupação com a doença	65,2 ±24,8 (5,4)	59,5 ±25,1 (5,5)	0,260
Função sexual	80,1 ±26,8 (5,9)	64,9 ±29,5 (6,4)	0,010
Sono	61,9 ±19,8 (4,3)	56,7 ±18,8 (4,1)	0,175
Isolamento	86,9 ±15,7 (3,4)	81,9 ±19,5 (4,3)	0,171
Esperança	91,1 ±12,6 (2,8)	87,2 ±14,0 (3,1)	0,078
Estigma doença hepática	78,6 ±22,2 (4,8)	73,6 ±23,3 (5,1)	0,087

Tabela 16 - Avaliação da qualidade de vida (LDQOL) em pacientes com diagnóstico de VHC antes e após o tratamento com interferon e ribavirina que apresentaram RVS.

Domínios	Períodos		<i>p-valor</i>
	antes (n=16)	após (n=16)	
Sintomas	81,2 ±17,2 (4,3)	83,7 ±14,8 (3,7)	0,233
Efeitos	83,1 ±15,3 (3,8)	93,7 ±9,2 (2,3)	0,024
Concentração	76,3 ±25,7 (6,4)	78,4 ±22,2 (5,6)	0,876
Memória	67,5 ±27,1 (6,8)	68,0 ±24,1 (6,0)	1,000
Questões sociais	81,6 ±12,1 (3,0)	82,8 ±12,6 (3,2)	0,623
Preocupação com a doença	68,4 ±23,2 (5,8)	82,8 ±14,3 (3,6)	0,018
Função sexual	80,6 ±21,1 (5,3)	76,7 ±19,1 (4,8)	0,615
Sono	66,6 ±18,2 (4,6)	68,1 ±21,4 (5,4)	0,704
Isolamento	88,4 ±16,8 (4,2)	84,7 ±21,1 (5,3)	0,342
Esperança	94,1 ±12,0 (3,0)	95,7 ±7,1 (1,8)	0,722
Estigma doença hepática	78,4 ±23,8 (5,9)	90,3 ±16,8 (4,2)	0,008

Na tabela 17 observamos resultado significativo no domínio efeitos da doença hepática, no qual os pacientes sem RVS apresentam pior desempenho.

Tabela 17 - Avaliação da qualidade de vida (LDQOL) em pacientes com diagnóstico de VHC após o tratamento com interferon e ribavirina segundo a resposta virológica.

Domínios	Resposta virológica		<i>p</i> -valor
	RVS (n=16)	Sem RVS (n=5)	
Sintomas	83,7 ±14,8 (3,7)	80,2 ±4,6 (2,1)	0,385
Efeitos	93,7 ±9,2 (2,3)	75,6 ±11,3 (5,1)	0,005
Concentração	78,4 ±22,2 (5,6)	67,9 ±13,8 (6,2)	0,213
Memória	68,0 ±24,1 (6,0)	57,5 ±12,6 (5,7)	0,198
Questões sociais	82,8 ±12,6 (3,2)	76,0 ±8,2 (3,7)	0,169
Preocupação com a doença	82,8 ±14,3 (3,6)	68,8 ±23,8 (10,6)	0,294
Função sexual	76,7 ±19,1 (4,8)	78,9 ±26,3 (11,7)	0,676
Sono	68,1 ±21,4 (5,4)	60,0 ±18,4 (8,2)	0,337
Isolamento	84,7 ±21,1 (5,3)	93,0 ±8,4 (3,7)	0,579
Esperança	95,7 ±7,1 (1,8)	76,3 ±22,3 (10,0)	0,087
Estigma doença hepática	90,3 ±16,8 (4,2)	82,5 ±21,5 (9,6)	0,245

Discussão

5. DISCUSSÃO

O presente estudo buscou avaliar os pacientes com diagnóstico de infecção crônica pelo VHC, antes do início, ao longo e após o tratamento antiviral em relação à frequência de depressão maior, sintomas depressivos, função cognitiva e qualidade de vida.

Para a realização das avaliações relacionadas aos sintomas depressivos e diagnóstico de depressão maior tivemos o cuidado de utilizar instrumentos validados. Considerando que pacientes infectados pelo VHC podem apresentar prejuízo da função cognitiva, buscamos avaliá-los com uma bateria de testes neuropsicológicos de uso corrente e validados.

No caso da avaliação de qualidade de vida, os questionários utilizados também foram adaptados transculturalmente e validados, apresentam um coeficiente de Cronbach adequado. Utilizamos um instrumento genérico e um instrumento específico para doença hepática, o que nos permitiu visão global da qualidade de vida relacionada à saúde do paciente e uma discriminação maior de dados relacionados a aspectos relevantes da doença, que influenciam a qualidade de vida.

Para a inclusão dos sujeitos neste estudo, tivemos o cuidado de avaliá-los em relação à encefalopatia hepática clínica, subclínica e mínima, através da avaliação em relação ao estado mental e da atenção dos pacientes pelo ICT⁴⁹. Importante ressaltar que estas avaliações foram importantes parâmetros para verificarmos o estado mental dos pacientes antes das avaliações.

Selecionamos para o estudo uma população de pacientes sem histórico de uso nocivo ou dependência ao álcool e quociente de inteligência normal, com estado mental preservado, de média idade, com equilíbrio em relação ao estado civil e em sua maioria do gênero feminino. A casuística foi formada majoritariamente por pacientes sem doença hepática avançada. Nenhum deles apresentava complicações clínicas da hepatopatia.

5.1 Diagnóstico de depressão maior e sintomas depressivos

A depressão maior é apontada como uma das complicações durante o tratamento com interferon e ribavirina.^{16,17,18,67} De fato, na presente casuística, observamos que ao longo do tratamento, houve aumento significativo da frequência de depressão maior (52,4%). O diagnóstico neste período foi acompanhado por sintomas observados na entrevista PRIME^{50,51}, como insônia, falta de apetite, falta de concentração e cansaço.

Após o tratamento ocorreu importante diminuição dos sintomas relacionados à depressão maior, porém esse comportamento não parece estar relacionado à resposta virológica ao tratamento. Podemos considerar que o aumento da frequência de depressão em nossa casuística esteve associado ao tratamento antiviral, como evidenciado na literatura.⁶⁷

Quanto à sintomatologia depressiva, ou seja, a ocorrência de sintomas depressivos, porém sem a configuração característica pelo DSM-IV de diagnóstico de depressão maior, pudemos verificar que 62% dos pacientes em tratamento do VHC, apresentaram sintomatologia depressiva de intensidade moderada a grave; comparado ao momento antes do tratamento cujo percentual foi de 19,1%. Vale ressaltar que o inventário de depressão BECK (BDI)^{52,53} valoriza não somente os sintomas cognitivos⁶⁸ relacionados ao quadro

depressivo; como: desesperança, desamparo, ideias de culpa e de suicídio, indecisão e perda de insight; mas também sintomas somáticos: fadiga, insônia ou hipersonia, alterações no apetite e peso, perda de libido, obstipação e fadiga. São justamente esses aspectos que comumente o paciente se queixa durante o tratamento.

Os sintomas depressivos somáticos foram apontados em estudo⁶⁹ acerca do tratamento antiviral como significativamente exacerbados durante o período de tratamento; em nossa casuística, após o término do tratamento antiviral, à semelhança do observado em relação à depressão maior, houve decréscimo na sua frequência, igualmente sem relação com a resposta virológica apresentada.

A maioria dos pacientes de nossa casuística apresentava alguma comorbidade. Sabidamente, o adoecimento, independente da sua causa, pode influenciar nas taxas de depressão, sintomas depressivos e na qualidade de vida. É possível, que as frequências de depressão maior e sintomas depressivos observados antes do tratamento antiviral reflitam, pelo menos em parte, a presença dessas comorbidades.⁷⁰ Entretanto, fica evidente que o tratamento antiviral, em curto prazo, leva a aumento dessas manifestações, constituindo-se importante alvo diagnóstico e terapêutico a ser levado em consideração no planejamento da terapia antiviral. Os sintomas somáticos da depressão se não tratados podem interferir com o tratamento antiviral e piorar a qualidade de vida.⁶⁹

Interessante ressaltar, que durante o tratamento antiviral há possibilidade dos pacientes desenvolverem anemia induzida pela ribavirina, contribuindo para os efeitos somáticos do quadro depressivo, no entanto, nossos dados levaram em consideração este fato, e toda nossa casuística foi controlada via realização de exames laboratoriais quanto ao nível da hemoglobina. Um estudo americano, com 32 pacientes, concluiu que o interferon

exacerba os sintomas depressivos somáticos. Entretanto, a maior limitação do estudo se deve ao fato de não ter controlado a ocorrência de anemia e ter incluído somente veteranos de guerra americanos.¹⁵

Considera-se importante ponto no planejamento da terapia antiviral que a terapia antidepressiva nos casos avaliados seja considerada para que possa haver uma melhor adesão, melhor qualidade de vida do paciente e menor risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos durante o tratamento.⁷¹

Os mecanismos fisiopatológicos estão em investigação. Discute-se o possível papel de mecanismos inflamatórios e serotoninérgicos levando à ativação de citocinas que provocariam reações imunes dirigidas contra o receptor 5-HT. Esse receptor desempenha papel importante na fisiopatologia da depressão.⁷²

5.2 Função cognitiva

Nas avaliações das diversas funções cognitivas, constatamos melhora no domínio da atenção seletiva no período de comparação antes e durante o tratamento antiviral. Na comparação antes e após o tratamento observamos melhora no desempenho nos domínios da memória episódica verbal imediata, memória episódica verbal tardia, atenção seletiva e fluência verbal fonológica. A RVS parece influenciar diretamente esses resultados. De fato, a melhora nos domínios da memória episódica verbal imediata e memória episódica verbal tardia foi mais intensa nos pacientes que conseguiram a eliminação do vírus.

Apesar de não ter atingido significância estatística, vale mencionar que houve algum grau de melhora em um terço dos testes utilizados, considerando-se o Z-escore, o que possivelmente está relacionado ao tamanho da casuística deste estudo.

As funções cognitivas, como atenção, concentração e velocidade psicomotora podem ser as mais afetadas pelo VHC, sugerindo a participação de redes neurais envolvendo sistemas fronto-corticais, que talvez fossem mais suscetíveis à ação viral. Dentre os pacientes infectados com VHC, até um terço pode apresentar déficits cognitivos, este quadro pode se agravar a depender da gravidade da doença hepática (estádio da fibrose).^{15,29}

No entanto, mesmo sem cirrose, o paciente pode apresentar disfunções cognitivas. Estudos propõem que a disfunção cognitiva associada ao VHC seja devido ao próprio vírus infectar o cérebro.^{29,73,74} Esta hipótese baseia-se em dados mostrando que o VHC replica-se em células mononucleares do sangue periférico e da medula óssea,⁷⁵⁻⁷⁸ que são precursores das células microgliais e macrófagos perivasculares no interior do cérebro.⁷⁹ Desta forma, o VHC pode ser introduzido no sistema nervoso central através de um mecanismo "cavalo de Tróia", hipótese semelhante ao que ocorre em pacientes com HIV.⁸⁰

Ainda sobre os efeitos do VHC no sistema nervoso central, postula-se que as citocinas liberadas ou ativadas pela infecção viral também participem da patogênese das disfunções cognitivas.^{30,81,82}

Não está claro na literatura se essas alterações podem variar de acordo com o genótipo e a carga viral. No presente estudo, não tivemos oportunidade de avaliar se esses parâmetros poderiam influenciar nossos resultados.

Nossa casuística foi composta em sua maioria por pacientes com doença hepática de menor gravidade, ou seja, sem fibrose importante; aqui observamos que a função cognitiva de alguns domínios melhorou com a resposta virológica sustentada e durante o tratamento. Também não apresentava uso nocivo ou dependência ao álcool, importante

comorbidade que poderia influenciar nas avaliações das funções cognitivas, pois o uso excessivo de álcool está associado à piora da função cognitiva.¹⁵

Em relação à avaliação neuropsicológica, é importante ressaltar que nosso estudo baseou-se em bateria de testes confiáveis e validados e que refletem clinicamente as alterações nas vias fronto-corticais, descritas na literatura em pacientes infectados pelo VHC. Diversos estudos^{26,83,84,85} encontraram anormalidades metabólicas cerebrais na substância branca frontal e nos gânglios basais dos pacientes com VHC utilizando exame de espectroscopia de prótons via ressonância magnética, como também detectaram via eletroencefalograma e P300 (potencial) que mesmo os pacientes com pouca ou nenhuma fibrose apresentavam disfunção cognitiva, o que reforça que os pacientes infectados apresentam baixo desempenho mesmo antes de iniciar o tratamento. Deste modo, há espaço para incluir esses exames em avaliações neurocognitivas dos pacientes com VHC, no sentido de estabelecer melhores correlações fisiopatológicas.

Quanta à relação da presença de depressão ou sintomas depressivos e pior desempenho dos pacientes com VHC em testes de avaliação neuropsicológica, estudos²⁶ revelaram que embora seja possível que os sintomas depressivos observados entre os pacientes com VHC possam contribuir para dificuldades cognitivas, parece pouco provável que a presença de tais sintomas contribuam e expliquem por si só que haja uma associação entre ambos, acreditam que fazem parte, os sintomas psiquiátricos e a disfunções cognitivas de uma mesma síndrome neuropsiquiátrica, quadro sintomatológico vivenciado por pacientes com infecção crônica pelo VHC.

Quanto ao tratamento antiviral com interferon, há hipóteses de que possa provocar disfunções cognitivas, por uma tendência a afetar novamente os sistemas fronto-corticais.

Pesquisadores⁸⁶ relataram que o aumento da susceptibilidade e variabilidade de sintomas neuropsiquiátricos durante o tratamento antiviral com interferon estariam relacionados a uma apolipoproteína E (APOE) e ao alelo 4 e que não estejam necessariamente relacionadas ao estilo de vida, histórico psiquiátrico, havendo uma necessidade de se investir em estudos acerca do sistema autoimune, relacionado às citocinas devido a presença de agentes biológicos na terapia de pacientes.^{87,88}

5.3 Qualidade de vida

Nosso estudo constatou quanto à qualidade de vida relacionada à saúde avaliada pelo SF-36 que há uma piora da autopercepção do paciente, ao longo do tratamento antiviral, nos seguintes domínios: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental com exceção do domínio “estado geral de saúde”. Há uma piora no escore geral do SF-36, o que nos leva a afirmar que durante o tratamento antiviral nossa casuística vivenciou prejuízos importantes relacionados à qualidade de vida relacionada à saúde. Trata-se de uma manifestação clínica importante, pois estes pacientes ficam sensíveis; irritados; desanimados; havendo uma piora nas dimensões da saúde, ocorrendo limitações funcionais e que apontam para deficiências.⁸⁹

No período de comparação antes e após o tratamento não observamos diferenças significantes no desempenho dos pacientes avaliados.

No tocante à avaliação (SF-36) segundo aqueles com RVS e sem RVS, também não observamos diferenças significantes, porém, a qualidade de vida é significativamente

reduzida entre as pessoas com VHC,⁹⁰ independentemente da gravidade da doença hepática, assim como durante o tratamento.

Quanto à análise do instrumento específico de qualidade de vida para doenças hepáticas (LDQOL), observamos piora dos domínios relacionados aos: sintomas, efeitos da doença hepática, concentração, questões sociais e função sexual, ao longo do tratamento. Interessante observar, que após o tratamento ocorre melhora do desempenho dos pacientes nos seguintes domínios: efeitos da doença hepática, preocupação com a doença e estigma da doença hepática. Relativo à resposta virológica, a piora no domínio relacionado ao efeito da doença hepática ocorreu sobretudo nos pacientes sem RVS.

Este resultado aponta para a discussão de que o tratamento antiviral provoca nos pacientes um empobrecimento de sua qualidade de vida relacionada à saúde física e mental, no entanto, os pacientes que apresentam RVS aumentam os escores relacionados aos domínios da QV, conseqüentemente com melhora qualitativa de sua saúde.

O tratamento antiviral induz a sintomas psiquiátricos que influenciam diretamente a qualidade de vida do paciente em tratamento, estes sintomas assim como a percepção autorreferida do paciente em relação à sua qualidade de vida melhoram após o término do tratamento, geralmente de duas a três semanas após o término deste.⁹¹

Nosso trabalho buscou verificar os efeitos do tratamento antiviral em relação à depressão, sintomas depressivos, função cognitiva e qualidade de vida. Nossa contribuição é no sentido de que nos casos dos pacientes em tratamento da hepatite C é primordial a atuação multidisciplinar, com ênfase não apenas no tratamento médico, mas também psicológico e neuropsicológico. Nossos achados apontam para importância de estudos mais abrangentes em relação ao vírus C e o sistema nervoso central, pois em si este vírus parece

estar associado a importantes dificuldades cognitivas nos pacientes que podem por isto desenvolver outras limitações, tanto físicas como mentais e que interferem na condução do próprio tratamento e cuidados pessoais importantes para a preservação da própria saúde, desde a sua adesão que inclui consultas, medicações e demais procedimentos.

Além disto, a combinação das avaliações teve como objetivo considerar tanto o tratamento antiviral, o VHC e o paciente em si. Os questionários de qualidade de vida nos possibilitaram conhecer a percepção do paciente em relação à sua saúde, sintomas relacionados a esta e ao próprio tratamento.

Apesar de críticas acerca dos questionários de qualidade de vida, pelo fator subjetivo envolvido; independentemente dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na infecção pelo VHC e efeitos adversos do tratamento antiviral, é fato comprovado que o paciente se torna mais vulnerável e tem uma piora importante em sua qualidade de vida durante o tratamento e também pela infecção. Portanto, os questionários são instrumentos valiosos para a abordagem terapêutica.

Nos últimos anos, houve considerável avanço no entendimento de que a hepatite crônica C está associada a diversas manifestações extra-hepáticas, que incluem quadros depressivos e disfunções cognitivas e prejuízo da qualidade de vida. Houve igualmente formidável progresso no tratamento e no manejo dos seus efeitos adversos. Mais importante é a constatação de que o tratamento antiviral bem sucedido, com eliminação do vírus, melhora tais manifestações extra-hepáticas e diversos parâmetros de avaliação da qualidade de vida. São dados que indicam que mesmo pacientes com doença hepática leve poderiam se beneficiar do tratamento antiviral, cuja indicação não estaria relacionada ao bloqueio da progressão da fibrose, mas à melhora do humor e da função cognitiva.

Entretanto, o tratamento de primeira geração, pela alta incidência de efeitos adversos e baixa eficácia em erradicar o vírus, limita essa abordagem. Pode-se especular que à medida que novas drogas mais eficazes e seguras, tornem-se disponíveis, os critérios de indicação de tratamento possam ser expandidos para contemplar outros aspectos da infecção pelo VHC, não relacionados diretamente ao fígado. Nesse sentido, o tratamento com indicação expandida poderia ser interessante para crianças infectadas pelo VHC e que apresentam baixo desempenho escolar, com prejuízo do processo de aprendizagem, possivelmente relacionados aos efeitos do VHC no sistema nervoso central.

Pelo menos parte do quadro psíquico está associado ao uso dos antivirais de primeira geração e o próprio término do tratamento e a sua suspensão do uso contribui para parte da melhora. Claramente, há espaço na literatura para investigar o impacto dos novos antivirais diretos usados nos esquemas de tratamento sem interferon, nas manifestações relacionadas à depressão, função cognitiva e qualidade de vida.

Conclusões

A decorative flourish consisting of symmetrical, swirling lines that extend horizontally from the center of the page, positioned directly beneath the word 'Conclusões'.

6. CONCLUSÕES

1. O tratamento da hepatite C foi associado à piora dos sintomas depressivos e da frequência de depressão maior. Após o seu término, houve decréscimo importante dessas manifestações do humor, sem relação com a resposta virológica sustentada.
2. Diversos domínios da função cognitiva melhoram durante e após o tratamento, e esta melhora foi relacionada à resposta virológica sustentada.
3. Durante o tratamento, ocorreu piora da qualidade de vida global e relacionada à doença hepática. Os pacientes que atingiram resposta virológica sustentada tiveram acentuada melhora de domínios específicos da doença hepática.

Anexos

7. ANEXOS

ANEXO A: MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

Quantos anos estudou (contar todos, não é série) _____

ORIENTAÇÃO TEMPORAL (5 PONTOS)

Horário (1 ponto) _____

Dia da semana (1 ponto) _____

Dia do mês (1 ponto) _____

Mês (1 ponto) _____

Ano (1 ponto) _____

ORIENTAÇÃO ESPACIAL (5 pontos)

Local genérico (residência, hospital, clínica) (1 ponto) _____

Local específico (andar ou setor) (1 ponto) _____

Bairro ou rua próxima (1 ponto) _____

Cidade (1 ponto) _____

Estado (1 ponto) _____

MEMÓRIA DE FIXAÇÃO (3 pontos)

Repetir – CANECA, TAPETE, TIJOLO _____

1 ponto para cada palavra repetida na primeira tentativa

Repita até as três palavras serem repetidas (máximo 5 tentativas)

ATENÇÃO E CÁLCULO (5 pontos)

Subtração: Sete seriado (100-7 sucessivamente) por 5 vezes ou a palavra MUNDO de trás para frente (1 ponto para cada resposta correta) _____

MEMÓRIA DE EVOCÇÃO (3 pontos)

Lembrar as três palavras repetidas anteriormente (em memória de fixação)

(1 ponto para cada resposta correta) _____

LINGUAGEM (8 pontos)

Nomear objetos: um relógio e uma caneta (2 pontos) _____

Repetir “nem aqui, nem lá nem acolá” (1 ponto) _____

Seguir comando verbal: “pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão” (3 pontos) _____

Ler e seguir comando escrito: “FECHE OS OLHOS” (1 ponto) _____

Escrever uma frase (1 ponto) _____

PRAXIA CONSTRUTIVA (1 ponto)

Copiar o desenho _____

ANEXO B: AUDIT

1. Com que frequência você toma bebidas alcoólicas?

- A. Nunca (0)
- B. Uma vez por mês ou menos (1)
- C. 2-4 vezes por mês (2)
- D. 2-3 vezes por semana (3)
- E. 4 ou mais vezes por semana (4)

2. Quantas doses de bebida alcoólica você toma em um dia típico?

- A. 1 ou 2 (0)
- B. 3 ou 4 (1)
- C. 5 ou 6 (2)
- D. 7-9 (3)
- E. 10 ou mais (4)

3. Com que frequência você tomou 6 ou mais doses quando você estava bebendo?

- A. Nunca (0)
- B. Menos que uma vez ao mês (1)
- C. Mensalmente (2)
- D. Semanalmente (3)
- E. Diariamente ou quase diariamente (4)

4. Com que frequência durante o último ano você achou que não era capaz de parar de beber depois de ter começado?

- A. Nunca (0)
- B. Menos que uma vez ao mês (1)
- C. Mensalmente (2)
- D. Semanalmente (3)
- E. Diariamente ou quase diariamente (4)

5. Com que frequência durante o último ano você deixou de fazer o que devia normalmente fazer por causa da bebida?

- A. Nunca (0)
- B. Menos que uma vez ao mês (1)
- C. Mensalmente (2)
- D. Semanalmente (3)
- E. Diariamente ou quase diariamente (4)

6. Com que frequência durante o último ano você precisou beber pela manhã para se sentir melhor depois de ter bebido muito?

- A. Nunca (0)
- B. Menos que uma vez ao mês (1)
- C. Mensalmente (2)
- D. Semanalmente (3)
- E. Diariamente ou quase diariamente (4)

7. Com que frequência durante o último ano você sentiu culpa ou remorso depois de ter bebido?

- A. Nunca (0)
- B. Menos que uma vez ao mês (1)
- C. Mensalmente (2)
- D. Semanalmente (3)
- E. Diariamente ou quase diariamente (4)

8. Com que frequência durante o último ano você foi incapaz de lembrar o que aconteceu na noite anterior porque você tinha bebido?

- A. Nunca (0)
- B. Menos que uma vez ao mês (1)
- C. Mensalmente (2)
- D. Semanalmente (3)
- E. Diariamente ou quase diariamente (4)

9. Você ou alguém foi ferido como consequência de você ter bebido?

- A. Não (0)
- B. Sim, mas não no último ano (2)
- C. Sim, durante o último ano (4)

10. Algum parente, amigo, ou um médico ou um profissional da saúde se mostrou preocupado por você estar bebendo ou sugeriu que você parasse?

- A. Não (0)
- B. Sim, mas não no último ano (2)
- C. Sim, durante o último ano (4)

ANEXO C: PRIME - MÓDULO DE HUMOR

Nas últimas 2 semanas, você teve algum dos seguintes problemas quase todos os dias?		
1. Dificuldade para começar a dormir ou continuar dormindo, ou dormindo demais?	Sim ()	Não ()
2. Sentir-se cansado ou tendo pouca energia?	Sim ()	Não ()
3. Pouco apetite ou comendo demais?	Sim ()	Não ()
4. Pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?	Sim ()	Não ()
5. Sentindo-se “para baixo”, deprimido ou sem esperanças?	Sim ()	Não ()
6. Sentindo-se mal em relação a você mesmo – ou que você é um fracasso ou tem deixado sua família “para baixo”?	Sim ()	Não ()
7. Dificuldade em se concentrar em coisas, como ler um jornal ou assistir televisão?	Sim ()	Não ()
8. Estar mais inquieto ou irrequieto do que era, movimentando-se além do usual? Se não: e o oposto – movimentando-se ou falando tão lentamente que outras pessoas poderiam ter notado? Considere Sim se sim a uma das questões ou se durante a entrevista foi observado retardo ou agitação psicomotora.	Sim ()	Não ()
9. Nas últimas 2 semanas, você tem pensado que seria melhor morrer ou se ferir de alguma maneira? Se sim: fale-me a respeito.	Sim ()	Não ()
Existem 5 ou mais respostas Sim de # 1 à # 9 (um dos quais para # 4 ou # 5)?	Sim () DISTÚRBIO DEPRESSIVO MAIOR	Não ()

ANEXO D: INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO BECK
BDI

Instruções: 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) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta 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.

1. 0. Não me sinto triste.
1. Eu me sinto triste.
2. Estou sempre triste e não consigo sair disso.
3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
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.
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.
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.
5. 0. Não me sinto especialmente culpado.
1. Eu me sinto culpado às vezes.
2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3. Eu me sinto sempre culpado.
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.
7. 0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1. Estou decepcionado comigo mesmo.
2. Estou enojado de mim.
3. Eu me odeio.

8. 0. Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1. Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
2. Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3. Eu me culpo por tudo de mal que acontece.
9. 0. Não tenho quaisquer ideias de me matar.
1. Tenho ideias de me matar, mas não as executaria.
2. Gostaria de me matar.
3. Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0. Não choro mais que o habitual.
1. Choro mais agora do que costumava.
2. Agora, choro o tempo todo.
3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0. Não sou mais irritado agora do que já fui.
1. Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.
2. Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3. Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.
12. 0. Não perdi o interesse nas outras pessoas.
1. Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
2. Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
3. Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0. Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
1. Adio minhas decisões mais do que costumava.
2. Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
3. Não consigo mais tomar decisões.
14. 0. Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
1. Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2. Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3. Considero-me feio.
15. 0. Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
1. Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
2. Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
3. Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0. Durmo tão bem quanto de hábito.
1. Não durmo tão bem quanto costumava.
2. Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

- 17.** 0. Não fico mais cansado que de hábito.
1. Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2. Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
- 18.** 0. Meu apetite não está pior do que de hábito.
1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2. Meu apetite está muito pior agora.
3. Não tenho mais nenhum apetite.
- 19.** 0. Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1. Perdi mais de 2,5 Kg.
2. Perdi mais de 5,0 Kg.
3. Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()

- 20.** 0. Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1. Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2. Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
- 21.** 0. Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1. Estou menos interessado por sexo que costumava.
2. Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3. Perdi completamente o interesse por sexo.

ANEXO E: MOS SF-36. Medical Outcomes study-short form. (Qualidade de Vida)			
INSTRUÇÕES: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor, tente responder o melhor que puder.			
1. Em geral, você diria que sua saúde é: (CIRCULE UMA)			
Excelente	1		
Muito boa	2		
Boa	3		
Ruim	4		
Muito ruim	5		
2. Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora? (CIRCULE UMA)			
Muito melhor agora do que há um ano atrás.	1		
Um pouco melhor agora do que há um ano atrás.	2		
Quase a mesma coisa do que há um ano atrás.	3		
Um pouco pior agora do que há um ano atrás.	4		
Muito pior agora do que há um ano atrás.	5		
3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você tem dificuldades para fazer essas atividades? Neste caso, quanto? (CIRCULE UM NÚMERO EM CADA LINHA)			
ATIVIDADES	Sim, dificulta muito.	Sim, dificulta um pouco.	Não, não dificulta de modo algum.
<i>A) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar de esportes árduos</i>	1	2	3
<i>B) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer casa.</i>	1	2	3
<i>C) Levantar ou carregar mantimentos.</i>	1	2	3
<i>D) Subir vários lances de escada.</i>	1	2	3
<i>E) Subir um lance de escadas.</i>	1	2	3
<i>F) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se.</i>	1	2	3
<i>G) Andar mais de 1 Km.</i>	1	2	3
<i>H) Andar vários quarteirões.</i>	1	2	3
<i>I) Andar um quarteirão.</i>	1	2	3
<i>J) Tomar banho ou vestir-se.</i>	1	2	3
4. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguinte problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física?			
CIRCULE UM NÚMERO EM CADA LINHA	SIM	NÃO	
<i>A) Você diminuiu a quantidade de tempo que dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?</i>	1	2	
<i>B) Realizou menos tarefas do que gostaria?</i>	1	2	
<i>C) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades?</i>	1	2	
<i>D) Teve dificuldade para fazer seu trabalho ou outras atividades (p.ex.: necessitou de um esforço extra)?</i>	1	2	

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)?						
CIRCULE UM NÚMERO EM CADA LINHA					SIM	NÃO
A) Você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?					1	2
B) Realizou menos tarefas do que gostaria?					1	2
C) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz?					1	2
6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferem nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo? (CIRCULE UMA)						
De forma nenhuma					1	
Ligeiramente					2	
Moderadamente					3	
Bastante					4	
Extremamente					5	
7. Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas? (CIRCULE UMA)						
Nenhuma					1	
Muito leve					2	
Leve					3	
Moderada					4	
Grave					5	
8. Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto trabalho fora ou dentro de casa)? (CIRCULE UMA)						
De maneira alguma					1	
Um pouco					2	
Moderadamente					3	
Bastante					4	
Extremamente					5	
9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente.						
CIRCULE UM NÚMERO PARA CADA LINHA	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	N U N C A
A) Quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade, cheio de força?	1	2	3	4	5	6
B) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
C) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6

<i>D) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?</i>	1	2	3	4	5	6
<i>E) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?</i>	1	2	3	4	5	6
<i>F) Quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?</i>	1	2	3	4	5	6
<i>G) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?</i>	1	2	3	4	5	6
<i>H) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?</i>	1	2	3	4	5	6
<i>I) Quanto tempo você tem se sentido cansado?</i>	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram em suas atividades sociais (como visitar amigos, parente, etc...)? (CIRCULE UMA)

Todo o tempo	1
A maior parte do tempo	2
Alguma parte do tempo	3
Uma pequena parte do tempo	4
Nenhuma parte do tempo	5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

CIRCULE UM NÚMERO PARA CADA LINHA	Definitivamente VERDADEIRO	A maioria das vezes VERDADEIRO	Não sei	A maioria das vezes FALSO	Definitivamente FALSO
<i>A) Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas.</i>	1	2	3	4	5
<i>B) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço</i>	1	2	3	4	5
<i>C) Eu acho que a minha saúde vai piorar</i>	1	2	3	4	5
<i>D) Minha saúde é excelente</i>	1	2	3	4	5

ANEXO F: Questionário sobre Qualidade de Vida nas Doenças Hepáticas (LDQOL 1.0)

INSTRUÇÕES: Estas questões são sobre **SINTOMAS** ou problemas de saúde que você pode ter ou não. Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você experimentou cada um dos seguintes sintomas? (Sejam causados por sua doença hepática ou qualquer outro problema).

1. SINTOMAS		Todo dia ou quase todo dia	4-5 vezes por semana	2-3 vezes por semana	1 vez por semana	Menos de 1 vez por semana	Nunca
<i>a</i>	<i>Dores musculares</i>	1	2	3	4	5	6
<i>b</i>	<i>Dores no corpo</i>	1	2	3	4	5	6
<i>c</i>	<i>Coceira</i>	1	2	3	4	5	6
<i>d</i>	<i>Tontura</i>	1	2	3	4	5	6
<i>e</i>	<i>Dor de cabeça</i>	1	2	3	4	5	6
<i>f</i>	<i>Perda de apetite</i>	1	2	3	4	5	6
<i>g</i>	<i>Alteração no paladar</i>	1	2	3	4	5	6
<i>h</i>	<i>Inchaço nos pés ou pernas (edema)</i>	1	2	3	4	5	6
<i>i</i>	<i>Inchaço no abdome (ascite)</i>	1	2	3		5	6
<i>j</i>	<i>Alterações na visão</i>	1	2	3	4	5	6
<i>k</i>	<i>Sangramento nasal</i>	1	2	3	4	5	6
<i>l</i>	<i>Sangramento nas gengivas</i>	1	2	3	4	5	6
<i>m</i>	<i>Náusea ou vômito</i>	1	2	3	4	5	6
<i>n</i>	<i>Fezes escuras</i>	1	2	3	4	5	6
<i>o</i>	<i>Aumento da frequência urinária</i>	1	2	3	4	5	6
<i>p</i>	<i>Esgotamento físico</i>	1	2	3	4	5	6
<i>q</i>	<i>Falta de ar</i>	1	2	3	4	5	6

INSTRUÇÕES: Algumas pessoas se incomodam com os **EFEITOS** das doenças hepáticas em sua vida diária, enquanto outras não se incomodam. Quanto cada um dos seguintes efeitos incomodou você, nas últimas 4 semanas, nas seguintes áreas:

2. EFEITOS		Intolerável	Incomoda muito	Moderadamente	Um pouco	Não incomoda	Não se aplica
a	<i>Restrição a líquidos</i>	1	2	3	4	5	6
b	<i>Restrição alimentar</i>	1	2	3	4	5	6
c	<i>Habilidade de executar tarefas domésticas</i>	1	2	3	4	5	6
d	<i>Ir a eventos sociais fora de casa</i>	1	2	3	4	5	6
e	<i>Executar alguma atividade de lazer ou recreação dentro de casa</i>	1	2	3	4	5	6
f	<i>Habilidade de viajar</i>	1	2	3	4	5	6
g	<i>Vida sexual</i>	1	2	3	4	5	6
h	<i>Medicamentos</i>	1	2	3	4	5	6

O QUANTO VOCÊ CONCORDA COM A SEGUINTE AFIRMATIVA:

2. EFEITOS		CONCORDO MUITO	CONCORDO EM PARTE	NÃO SEI AO CERTO	DISCORDO EM PARTE	DISCORDO TOTALMENTE
i	<i>Muito do meu tempo é gasto lidando com minha doença hepática</i>	1	2	3	4	5

QUANTO DO SEU TEMPO NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS...

2. EFEITOS		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
j	<i>A sua doença hepática fez com que perdesse o humor</i>	1	2	3	4	5

INSTRUÇÕES: As questões seguintes são a respeito de problemas de **CONCENTRAÇÃO** que você possa ter.

QUANTO DO SEU TEMPO, NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, VOCÊ ENCONTROU DIFICULDADES EM...

3. CONCENTRAÇÃO		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
a	<i>Concentrar-se na conversa</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Concentrar-se na execução de alguma tarefa</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Executar atividades envolvendo concentração e raciocínio</i>	1	2	3	4	5

QUANTO DO SEU TEMPO, NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, VOCÊ...

4. CONCENTRAÇÃO		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
a	<i>Teve dificuldade em manter a concentração numa atividade prolongada?</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Ficou confuso?</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Reagiu vagarosamente a alguma coisa dita ou feita?</i>	1	2	3	4	5

d	<i>Teve dificuldade em raciocinar ou resolver problemas?</i>	1	2	3	4	5
----------	--	----------	----------	----------	----------	----------

INSTRUÇÕES: As seguintes questões são sobre **MEMÓRIA**:

QUANTO DO SEU TEMPO, NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, VOCÊ EXPERIMENTOU DIFICULDADES EM SE LEMBRAR DE...

5. MEMÓRIA		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
a	<i>Nome de pessoas</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Onde você pôs as coisas</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Alguma coisa que alguém te falou/disse</i>	1	2	3	4	5
d	<i>Algo que você leu recentemente. Ex. o jornal pela manhã</i>	1	2	3	4	5

QUANTO TEMPO DO SEU TEMPO, NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, VOCÊ...

6. MEMÓRIA		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
a	<i>Teve dificuldade com a memória?</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Esqueceu coisas que aconteceram recentemente?</i>	1	2	3	4	5

Questões **SOCIAIS**:

QUANTO DO SEU TEMPO, NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, VOCÊ...

7. SOCIAIS		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
a	<i>Isolou-se das pessoas?</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Foi carinhoso com as pessoas?</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Irritou-se com as pessoas?</i>	1	2	3	4	5
d	<i>Pediu coisas não razoáveis a seus amigos ou membros da família?</i>	1	2	3	4	5
e	<i>Foi uma pessoa muito comunicativa?</i>	1	2	3	4	5

PREOCUPAÇÃO com a doença:

QUANTO DO SEU TEMPO, NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, VOCÊ...

8. PREOCUPAÇÃO		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
a	<i>Sentiu-se desencorajado em virtude de sua doença hepática?</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Sentiu-se frustrado em virtude de sua doença hepática?</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Preocupou-se com sua doença hepática?</i>	1	2	3	4	5

d	<i>Sentiu-se depreciado em virtude de sua doença hepática?</i>	1	2	3	4	5
----------	--	----------	----------	----------	----------	----------

INSTRUÇÕES: O próximo conjunto de perguntas é sobre suas funções **SEXUAIS** e seu grau de satisfação com elas.

9. SEXUAIS - A perda do interesse sexual é hoje um problema para você?

<i>Não é um problema</i>	1
<i>Um pouco problemático</i>	2
<i>Moderadamente problemático</i>	3
<i>Muito problemático</i>	4

10. SEXUAIS - Quanto a doença hepática interferiu nos seus relacionamentos sexuais:

<i>Nunca</i>	1
<i>Raríssimas vezes</i>	2
<i>Algumas vezes</i>	3
<i>A maior parte do tempo</i>	4
<i>O tempo todo</i>	5

11. SEXUAIS - Você manteve alguma relação sexual nas últimas 4 semanas?

<i>Sim</i>	1	(CONTINUE NA PRÓXIMA QUESTÃO)
<i>Não</i>	2	(PULE PARA A QUESTÃO 14)

12. SEXUAIS - Quão problemático foi para você cada um dos seguintes itens nas 4 últimas semanas:

HOMENS: RESPONDER DE (A) a (C) / MULHERES: RESPONDER DE (D) a (F)

12. SEXUAIS		SEM PROBLEMA	PEQUENA DIFICULDADE	COM ALGUMA DIFICULDADE	MUITA DIFICULDADE
A	<i>Dificuldade em conseguir ou manter ereção</i>	1	2	3	4
B	<i>Dificuldade em atingir o orgasmo</i>	1	2	3	4
C	<i>Habilidade de satisfazer sexualmente a parceira</i>	1	2	3	4
D	<i>Lubrificação inadequada</i>	1	2	3	4

E	<i>Dificuldade em atingir o orgasmo</i>	1	2	3	4
F	<i>Habilidade de satisfazer sexualmente o parceiro</i>	1	2	3	4

13. SEXUAIS - De um modo geral, qual seu grau de satisfação com suas funções sexuais nas últimas 4 semanas?

Muito satisfeito	1
Satisfeito	2
Nem satisfeito nem insatisfeito	3
Insatisfeito	4
Muito insatisfeito	5

14. SONO

POR QUANTO TEMPO, NAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS, VOCÊ...

14. SONO		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
a	<i>Dormiu o suficiente para se sentir descansado pela manhã?</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Sentiu sonolência durante o dia?</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Teve dificuldade de se manter acordado durante o dia?</i>	1	2	3	4	5
d	<i>Cochilou (5 minutos ou mais) durante o dia?</i>	1	2	3	4	5
e	<i>Dormiu a quantidade de tempo que necessita?</i>	1	2	3	4	5

15. ISOLAMENTO

QUANTO DO SEU TEMPO, NAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, VOCÊ...

15. ISOLAMENTO		TODO O TEMPO	A MAIOR PARTE DO TEMPO	ALGUMAS VEZES	RARÍSSIMAS VEZES	NUNCA
a	<i>Não teve companhia</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Não teve ninguém com quem contar</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Sentiu-se abandonado</i>	1	2	3	4	5
d	<i>Sentiu-se isolado dos outros</i>	1	2	3	4	5
e	<i>Conseguiu encontrar companhia quando precisou</i>	1	2	3	4	5

16. ESPERANÇA

QUANTO VOCÊ CONCORDA COM AS SEGUINTE AFIRMATIVAS:

16. ESPERANÇA		CONCORDO MUITO	CONCORDO EM PARTE	NÃO SEI AO CERTO	DISCORDO EM PARTE	DISCORDO TOTALMENTE
a	<i>Agora planejo menos o futuro do que antes da doença hepática</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Tenho grande fé no futuro</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Meu futuro parece sombrio</i>	1	2	3	4	5

d	<i>Encaro o futuro com esperança</i>	1	2	3	4	5
----------	--------------------------------------	----------	----------	----------	----------	----------

O QUANTO VOCÊ CONCORDA COM AS SEGUINTE AFIRMATIVAS:

17. ESPERANÇA		CONCOR DO MUITO	CONCORD O EM PARTE	NÃO SEI AO CERT O	DISCORD O EM PARTE	DISCORDO TOTALMENT E
a	<i>Algumas pessoas me evitam por causa de minha doença</i>	1	2	3	4	5
b	<i>Sinto vergonha de minha aparência</i>	1	2	3	4	5
c	<i>Evito me expor em virtude de minha doença hepática</i>	1	2	3	4	5
d	<i>Algumas pessoas sentem-se incomodadas quando estão comigo por causa de minha doença hepática</i>	1	2	3	4	5
e	<i>Minha doença faz com que eu me sinta deslocado em público</i>	1	2	3	4	5
f	<i>Sinto-me prejudicado e incompleto em virtude de minha doença hepática</i>	1	2	3	4	5

ANEXO G: Carta de aprovação pela Comissão de Normas Éticas.
--

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0382/11

Título: DEPRESSÃO, SINTOMAS DEPRESSIVOS, DÉFICITS COGNITIVOS E QUALIDADE DE VIDA DURANTE O TRATAMENTO DA HEPATITE CRÔNICA C.

Pesquisador Responsável: Dr. Alberto Queiroz Farias

Pesquisador Executante: Mary Ellen Dias Barbosa

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 31/08/2011 o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 01 de Setembro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Referências

8. REFERÊNCIAS

1. WHO Consultation. **Global surveillance and control of hepatitis C**. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6:35-47.
2. Lavanchy, D. The global burden of hepatitis C. Review. **Liver Int** 2009; 29 Suppl 1:74-81.
3. Focaccia, R; da Conceição, OJ; Sette Junior, H, *et al*. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. **Braz J Infect Dis** 1998; 2: 269-84.
4. NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C: 2002. **NIH Consens State Sci Statements** 2002; 19: 1-46. Review.
5. Silva, CM; Costi, C; Krug, LP, *et al*. High proportion of hepatitis C virus genotypes 1 and 3 in a large cohort of patients from Southern Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 2007; 102: 867-70.
6. Marcellin, P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. **Liver Int** 2009; 29 Suppl 1: 1-8. Review.
7. Bruno, S; Facciotto, C. The natural course of HCV infection and the need for treatment. **Ann Hepatol** 2008; 7: 114-9. Review.

8. Ascione, A; Tartaglione, T; Di Costanzo, GG. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. **Dig Liver Dis** 2007; 39 Suppl 1: S4-7. Review.

9. Wilkins, T; Malcolm, JK; Raina, D; Schade, RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. **Am Fam Physician** 2010 1; 81: 1351-7. Review.

10. Zignego, AL.; Craxì, A. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. **Clin Liver Dis** 2008; 12: 611-36. Review.

11. Fried, MW; Shiffman, ML; Reddy, KR, *et al.* Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med** 2002; 347: 975-82.

12. Sherman, M; Shafran, S; Burak, K, *et al.* Management of chronic hepatitis C: consensus guidelines. **Can J Gastroenterol** 2007; 21 Suppl C: 25C-34C.

13. Zeuzem, S; Poordad, F. Pegylated-interferon plus ribavirin therapy in the treatment of CHC: individualization of treatment duration according to on-treatment virologic response. **Curr Med Res Opin** 2010; 26: 1733-43.

14. Brasil, Ministério da Saúde. **Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral C**. Portaria nº 34/SVS/MS de 28 de setembro de 2007. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/protocolo_hepatite_c_julho_2011.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2014.

15. Perry, W; Hilsabeck, RC; Hassanein, TI. Cognitive dysfunction in chronic hepatitis C: a review. **Dig Dis Sci** 2008; 53: 307-21.

16. Constant, A; Castera, L; Dantzer, R, *et al.* Mood alterations during Interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. **J Clin Psychiatry** 2005; 66: 1050-57.

17. Loftis, JM; Hauser, P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. **Journal of Affective Disorders** 2004; 82: 175-90.
18. Raison, CL; Broadwell, SD; Borisov, AS, *et al.* Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alfa and ribavirin for hepatitis C. **Brain, Behavior and Immunity** 2005; 19: 23-7.
19. Asnis, GM; La Garza, R. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: A review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment approaches. **J Clin Gastroenterol** 2006; 40: 322-35.
20. Horsmans, Y. Chronic hepatitis C, depression and interferon [editorial]. **Journal of Hepatology** 2005; 42: 788-89.
21. Mulder, RT; Ang, M; Chapman, B, *et al.* Interferon treatment for chronic hepatitis C. Interferon treatment is not associated with a worsening of psychiatric symptoms in patients with hepatitis C. **Journal of Gastroenterology and Hepatology** 2000; 15: 300-3.
22. Botega, NJ; organizador. **Prática Psiquiátrica no Hospital Geral: interconsulta e emergência.** Porto Alegre: Artes Médicas; 2002.
23. DSM-IV-TR™. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais.** Trad. Cláudia Dornelles, 4 ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2002.
24. Kramer, L; Hofer, H; Bauer, E, *et al.* Relative impact of fatigue and subclinical cognitive brain dysfunction on health-related quality of life in chronic hepatitis C infection. **AIDS** 2005; 3:S85-92.
25. McAndrews, MP; Farcnik, K; Carlen, P, *et al.* Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. **Hepatology** 2005; 41: 801-8.

26. Forton, DM; Thomas, HC; Murphy, CA, *et al.* Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. **Hepatology** 2002a; 35: 433-9.
27. Hilsabeck, RC; Perry, W; Hassanein, TI. Neuropsychological impairment in patients with chronic hepatitis C. **Hepatology** 2002; 35: 440-6.
28. Hilsabeck, RC; Hassanein, TI; Carlson, MD, *et al.* Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. **J Int Neuropsychol Soc** 2003; 9: 847-54.
29. Forton, DM; Taylor-Robinson, SD; Thomas, HC. Reduced quality of life in hepatitis C- is it all in the head? **J Hepatol** 2002b; 36: 435-8.
30. Meyers, CA; Albitar, M; Estey, E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. **Cancer** 2005; 104: 788-93.
31. McAfoose, J; Baune, BT. Evidence for a cytokine model of cognitive function. **Neurosci Biobehav Rev** 2009; 33: 355-66.
32. Smith, A; Tyrrell, D; Coyle, K; Higgins, P. Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report. **Psychopharmacology (Berl)** 1988; 96: 414-16.
33. Pavol, MA; Meyers, CA; Rexer, JL, *et al.* Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alfa therapy for leukemia. **Neurology** 1995; 45: 947-50.
34. Fleck, MPA. Avaliação de Qualidade de Vida. *In*: Fraguás Júnior, R; Figueiró, JAB. **Depressões em medicina interna e em outras condições médicas. Depressões secundárias.** São Paulo: Atheneu; 2000. p. 33-43.

35. The WHOQOL Group. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. **Soc Sci Med** 1995; 41: 1403-9.
36. Younossi, ZM; Guyatt, G. Quality of life assessments and chronic liver disease. **Am J Gastroenterol** 1998; 93: 1037-41.
37. Teixeira, MCD; Sá Ribeiro, MFG; Strauss, E. A new insight into the differences among non-cirrhotic and cirrhotic patients using the liver disease quality of life instrument (LDQOL). **Annals of Hepatology** 2005; 4: 264-71.
38. Hollander, A; Foster, GR; Weiland, O. Health-related quality of life before, during and after combination therapy with interferon and ribavirin in unselected Swedish patients with chronic hepatitis C. **Scandinavian Journal of Gastroenterology** 2006; 41: 577-85.
39. Gutteling, JJ; Man, RA; Busschbach, JJV; *et al.* Overview of research on health-related quality of life in patients with chronic liver disease. **The Journal of Medicine** 2007; 65: 227-34.
40. Guyatt, GH; Feeny, DH; Patrick, DL. Measuring health-related quality of life. **Ann Intern Med** 1993; 118: 622-9.
41. Nita, ME; Campino, ACC; Secoli, SR, *et al.* **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed, 2010.
42. Unal, G; de Boer, JB; Borsboom, GJ, *et al.* A psychometric comparison of health-related quality of life measures in chronic liver disease. **J Clin Epidemiol** 2001; 54: 587-96.

43. Gralnek, IM; Hays, RD; Kilbourne, A, *et al.* Development and evaluation of the liver disease quality of life instrument in persons with advanced, chronic liver disease - the LDQOL 1.0. **Am J Gastroenterol** 2000; 95: 3552-65.
44. Almeida, OP. Mini Exame do Estado Mental e o Diagnóstico de Demência no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr** 1998; 56 (3B): 605-12.
45. Brucki, SMD; Nitrini, R; Caramelli, P, *et al.* Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr** 2003; 61: 777-81.
46. Ferenci, P; Lockwood, A; Mullen, K, *et al.* Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: filial report of the working party at the 11th world congresses of gastroenterology, Vienna, 1998. **Hepatology** 2002; 35: 716-21.
47. Babor, TF; Higgins-Biddler, JC; Saunders, JB, *et al.* **Audit – The alcohol use disorders identification test.** Guidelines for use in primary care. Second edition. World Health Organization, 2001.
48. Gayotto, LCC; Comitê SBP/SBH. Visão histórica e consenso nacional sobre a classificação das hepatites crônicas. **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva** 2000; 19: 137-40.
49. Bajaj, JS; Saeian, K; Verber, MD, *et al.* Inhibitory control test is a simple method to diagnose minimal hepatic encephalopathy and predict development of overt hepatic encephalopathy. **Am J Gastroenterol** 2007; 102: 754-60.
50. Fraguas Jr, R; Henriques Jr, SG; De Lucia, MS, *et al.* The detection of depression in medical setting: A study with PRIME-MD. **Journal of Affective Disorders** 2006; 91: 11-17.

51. Sptizer, RL; Kroenke, K; Linzer, M, *et al.* Health-Related Quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the Prime-MD 1000 study. **JAMA** 1995; 274: 1511-17.

52. Cunha, JA. **Manual da versão em português das Escalas Beck**. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

53. Gorestein, C; Andrade, L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. **Rev Psiq Clin** 1998; 25: 245-50.

54. Lezak, M. **Neuropsychological Assesment**. 4a. ed. New York. Oxford University Press. 2004.

55. Spreen, O; Strauss, E. **A compendium of neuropsychological tests- administration, norms and commentary**. New York and Oxford: Oxford University Press; 1991.

56. Duncan, MT. Obtenção de dados normativos para desempenho no teste de Stroop num grupo de estudantes do ensino funda-mental em Niterói. **J Bras Psiquiatr** 2006; 55: 42-8.

57. Butler, M; Retzlaff, P; Vanderploeg, R. Neuropsychological test usage. **Professional Psychology: Research and Practice** 1991; 22: 510-12.

58. Crowe, SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on Parts A and B of the Trail Making Test. **J ClinPsychol** 1998; 54: 585-91.

59. Brandt, J; Benedict, RH. Hopkings Verbal Learning Test-Revised. **Psychological Resources**, 2001.

60. Wechsler, DA. **Manual for the Wechsler adult intelligence scale**. London, National Foundation for Educational Research, 1997.

61. Ringe, WK; Saine, KC; Lacritz, LH, *et al.* Dyadic Short Forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale—III. **Assessment** 2002; 9: 254-60.
62. Ciconelli, RM; Ferraz, MB; Santos, W, *et al.* Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol** 1999; 39: 143-50.
63. Ware, JE; Sherbourne, CD. The MOS 36 Item Short-Form Health Survey (SF-36). 1. Conceptual framework and item selection. **Med Care** 1992; 30: 473-83.
64. Brunner, E; Munzel, U. The Nonparametric Behrens-Fisher Problem: Asymptotic Theory and a Small Sample Approximation. **Biometrical Journal** 2000; 42: 17 -25.
65. Neubert, K; Brunner, E. **A Studentized Permutation Test for the Nonparametric BehrensFisher Problem**. Computational Statistics and Data Analysis. 2006.
66. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <<http://www.R-project.org/>>. Acesso em: 20 out. 2014.
67. Sarkar, S; Schaefer, M. Antidepressant pretreatment for the prevention of interferon alfa-associated depression: a systematic review and meta-analysis. **Psychosomatics** 2014; 55: 221-34.
68. Calil, HM; Pires, MLN. Aspectos gerais das escalas de avaliação de depressão. **Rev Psiq Clin** 1998; 25: 240-44.
69. Loftis, JM; Patterson, AL; Wilhelm, CJ, *et al.* Vulnerability to somatic symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: a 16-week prospective study. **Journal of psychosomatic research** 2013; 74: 57-63.

70. Kessler, R; Greenberg, P; Mickelson, K, *et al.* The Effects of Chronic Medical Conditions on Work Loss and Work Cutback. **J Occup Envir Med** 2001; 43: 218-25.

71. Navinés, R; Castellví, P; Moreno-España, J, *et al.* Depressive and anxiety disorders in chronic hepatitis C patients: reliability and validity of the patient health questionnaire. **Journal of affective disorders** 2012; 138: 343-51.

72. Carta, MG; Angst, J; Moro, MF, *et al.* Association of chronic hepatitis C with recurrent brief depression. **Journal of affective disorders** 2012; 141: 361-66.

73. Forton, DM; Allsop, J.; Cox, IJ, *et al.* A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection. **AIDS** 2005; 19 suppl 3: S53-S63.

74. Laskus, T; Radkowski, M; Adair, DM, *et al.* Emerging evidence of hepatitis C virus neuro-invasion. **AIDS** 2005; 19 suppl 3: S140-S44.

75. Afonso, AM; Jiang, J; Penin, F, *et al.* Non-random distribution of hepatitis C virus quasispecies in plasma and peripheral blood mononuclear cell subsets. **J Virol** 1999; 73:9213-9221.

76. Cribier, B; Schmitt, C; Bingen, A, *et al.* In vitro infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus. **J Gen Virol** 1995; 76: 2485-91.

77. Okuda, M; Hino, K; Korenaga, M, *et al.* Differences in hypervariable region 1 quasispecies of hepatitis C virus in human serum, peripheral blood mononuclear cells, and liver. **Hepatology** 1999; 29: 217-22.

78. Sansonno, D; Iacobelli, AR; Conracchiulo, V, *et al.* Detection of hepatitis C virus (HCV) proteins by immunofluorescence and HCV RNA genomic sequences by non-isotopic in situ hybridization in bone marrow and peripheral blood mononuclear cells of chronically HCV-infected patients. **Clin Exp Immunol** 1996; 103: 414-21.
79. Flugel, A; Bradl, M; Kreutzberg, GW, *et al.* Transformation of donor-derived bone marrow precursors into host microglia during autoimmune CNS inflammation and during the retrograde response to axotomy. **J Neurosci Res** 2001; 66: 74-82.
80. Meyerhoff, DJ; Bloomer, C; Cardenas, V, *et al.* Elevated subcortical choline metabolites in cognitively and clinically asymptomatic HIV+ patients. **Neurology** 1999; 52: 995-1003.
81. Wilson, CJ; Finch, CE; Cohen, HJ. Cytokines and cognition – the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. **J Am Geriatrics Soc** 2002; 50: 2041-56.
82. Lee, BN; Dantzer, R; Langley, KE, *et al.* A cytokine-based neuroimmunologic mechanism of cancer-related symptoms. **Neuroimmunomodulation** 2004; 11: 279-92.
83. Weissenborn, K; Krause, J; Bokemeyer, M, *et al.* Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. **J Hepatol** 2004; 41: 845-51.
84. McAndrews, MP; Farcnik, K; Carlen, P, *et al.* Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. **Hepatology** 2005; 41:801-8.
85. Forton, DM; Taylor-Robinson, SD; Thomas, HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2006; 19: 333-38.

86. Gochee, PA; Powell, EE; Purdie, DM, *et al.* Association between apolipoprotein E epsilon4 and neuropsychiatric symptoms during interferon alpha treatment for chronic hepatitis C. **Psychosomatics** 2004; 45: 49-57.
87. Aoki, N; Xing, Z. Use of cytokines in infection. **Expert Opin Emerg Drugs** 2004; 9: 223-36.
88. Blass, JP. Brain metabolism and brain disease: is metabolic deficiency the proximate cause Alzheimer's dementia? **J Neurosci Res** 2001; 66: 851-56.
89. Hsu, PC; Federico, CA; Krajden, M, *et al.* Health utilities and psychometric quality of life in patients with early- and late-stage hepatitis C virus infection. **Journal of Gastroenterology and Hepatology** 2012; 27: 149-57.
90. Bonkovsky, HL; Woolley, JM, The Consensus Interferon Study Group. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. **Hepatology** 1999; 29: 264-70.
91. Amodio, P; Salari, L; Montagnese, S, *et al.* Hepatitis C virus infection and health-related quality of life. **World J Gastroenterol** 2012; 18: 2295-99.