



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE BRASILEIRA
NÚCLEO DE PESQUISA EM GASTROENTEROLOGIA

IZABELLA LIGUORI CORSINO VABO

**INCIDÊNCIA DE EPISÓDIO DEPRESSIVO EM PACIENTES COM HEPATITE C
CRÔNICA TRATADOS COM INTERFERON PEGUILADO E RIBAVIRINA**

JUIZ DE FORA

2015

IZABELLA LIGUORI CORSINO VABO

**INCIDÊNCIA DE EPISÓDIO DEPRESSIVO EM PACIENTES COM HEPATITE C
CRÔNICA TRATADOS COM INTERFERON PEGULADO E RIBAVIRINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira

Orientador: Prof. Dr. Lincoln Eduardo Villela de Castro Ferreira

Co-orientador: Prof. Dr. Fábio Heleno Lima Pace

JUIZ DE FORA

2015

IZABELLA LIGUORI CORSINO VABO

**INCIDÊNCIA DE EPISÓDIO DEPRESSIVO EM PACIENTES COM HEPATITE C
CRÔNICA TRATADOS COM INTERFERON PEGUILADO E RIBAVIRINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof.Dr. Lincoln Eduardo Villela de Castro Ferreira- Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Prof. Dr Fábio Heleno de Lima Pace
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF)

Prof. Dra Kátia Valéria Dias Barbosa
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA)

JUIZ DE FORA-MG

Dedico este trabalho aos meus amados pais, à minha tia, ao meu marido e aos meus futuros filhos, que certamente alegrarão ainda mais a minha caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais pelo amor incondicional, incentivo e presença constante em minha vida, exemplo de luta e perseverança e por me fazer acreditar mais uma vez que para alcançar um objetivo basta ter foco e garra e foi assim que alcancei o tão almejado Mestrado. Tenho muito orgulho de vocês.

Ao meu amor Rafael pelo companheirismo, compreensão, apoio constante, pelas palavras de paz e tranquilidade nos momentos mais difíceis, por transformar a minha vida mais leve e feliz.

A minha Tia Isaura, grande incentivadora da minha vida acadêmica. Obrigada pelas palavras de incentivo sempre.

Aos meus orientadores, Dr. Lincoln e Dr. Fábio, pelos ensinamentos, orientações, paciência e por acreditarem em mim.

Aos médicos do Centro de Referência em Hepatologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, Dra. Kátia Valeria Bastos Dias Barbosa, Dr. Juliano Machado de Oliveira, Dr. Fabio Heleno de Lima Pace e Dr. Aécio Flávio Meirelles de Souza, pelo acolhimento no Centro de Referência em Hepatologia do Hospital Universitário da UFJF, no qual foi possível realizar este estudo.

Ao Fernando Colugnati pela assessoria na estatística da pesquisa.

À Rosely Cobucci, por sua receptividade e colaboração durante o processo de coleta dos dados.

Ao Dr Carlos Roberto Gasparette pela atenção, amizade e carinho.

Aos pacientes do Ambulatório de Hepatologia do HU/CAS, por aceitarem o convite de participarem do estudo, pois sem eles eu não teria concretizado este sonho.

RESUMO

Mundialmente a hepatite C crônica é uma das principais causas de hepatopatia crônica. No mundo ocidental, representa a principal causa de cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e indicação de transplante hepático. Atualmente, o tratamento utilizado consiste na utilização de interferon alfa peguilado e ribavirina associado ou não aos novos inibidores da protease por 24 a 48 semanas dependendo do genótipo e do grau de fibrose hepática. Além da eficácia longe do ideal, o tratamento da hepatite C crônica é repleto de eventos adversos destacando-se os transtornos neuropsiquiátricos, sobretudo o episódio depressivo. No Brasil existem poucos estudos a respeito da incidência deste episódio na terapia dupla. Diante disso, a proposta deste estudo foi verificar a incidência e os fatores associados ao surgimento de episódio depressivo em pacientes com hepatite C crônica submetidos à terapia antiviral com Interferon peguilado alfa 2a ou 2b e ribavirina, além de avaliar o impacto do surgimento deste episódio sobre a resposta virológica sustentada. Foram incluídos 32 pacientes com Hepatite C Crônica, submetidos à terapia dupla em seguimento regular no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia do HU/CAS-UFJF, no período de junho de 2012 a junho de 2014. A HADS (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão) foi utilizada para rastreamento do episódio depressivo, aplicada no baseline e nas semanas 4, 12, 24, 48 e 4 semanas após a interrupção da terapia. O diagnóstico de episódio depressivo foi estabelecido nos pacientes com HADS \geq 9. Estes foram submetidos ao BDI-II (Inventário de Depressão de Beck) para graduação do episódio depressivo em nível mínimo, leve, moderado e grave. Variáveis clínicas, laboratoriais, histológicas e sócio- demográficas de interesse foram obtidas. Destes pacientes, 25% desenvolveram episódio depressivo sendo o pico de incidência observado na semana 12 de terapia antiviral. O episódio depressivo foi moderado em 87% dos pacientes. Não foi possível identificar preditores de episódio depressivo. A taxa de resposta virológica sustentada foi 75% e 67% nos pacientes com e sem episódio depressivo, respectivamente ($p = 0,66$). Os resultados permitem concluir que a incidência de episódio depressivo em portadores de hepatite C Crônica submetidas a terapia antiviral é elevada; não foi possível demonstrar fatores relacionados ao aparecimento deste; a presença de episódio depressivo não influenciou a taxa de resposta virológica sustentada.

Palavras-chave: Episódio Depressivo. Hepatite C Crônica. Interferon.

ABSTRACT

Chronic Hepatitis C is one of the main causes of chronic liver disease around the world. In the west, it represents the leading cause of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and indication of liver transplantation. Currently, the usual treatment consists on the use of pegylated interferon alpha and ribavirin, associated or not with the new protease inhibitors, for 24 to 48 weeks, depending on the genotype and the degree of liver fibrosis. Besides the far from ideal effectiveness, the treatment of chronic Hepatitis C is full of adverse events, of which the neuropsychiatric disorders stand out, especially the depressive episode. In Brazil, there are few studies about the incidence of that episode on double therapy. As such, the goal of this study was to verify the incidence and the factors associated with the appearance of the depressive episode in chronic Hepatitis C patients subjected to antiviral therapy with pegylated Interferon alpha 2a or 2b and ribavirin, as well as to evaluate the impact of the appearance of that episode over the sustained viral response. 112 chronic Hepatitis C patients were included, 80 of which were antiviral treatment-naïve (control group) and 32 subjected to double therapy (treatment group), regularly followed at the Hepatology Clinic of the Gastroenterology Service of HU/CAS-Universidade Federal de Juiz de Fora, between June 2012 and June 2014. The HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) was used for tracking the depressive episode in both groups, being applied at baseline, at weeks 4, 12, 24 and 48 and 4 weeks after interruption of the therapy on the treatment group. The diagnosis of depression was established at patients with HADS \geq 9. These were subjected to BDI-II (Beck Depression Inventory) for gradation of the depressive episode in levels minimum, light, moderate and severe. Clinical, laboratory, histological and sociodemographic variables of interest were obtained. On the treatment group, 25% of the patients developed depressive episode, with the peak incidence observed at week 12 of antiviral therapy. The depressive episode was moderate on 87% of the patients. It was not possible to identify predictors for the depressive episode. The sustained viral response rate was 75% and 67% on patients with and without depressive episode, respectively ($p = 0,66$). The results allow concluding that the incidence of depression on chronic Hepatitis C carriers subjected to antiviral therapy is high and was similar to what the literature describes; it was not possible to demonstrate factors related to the appearance of depression; the presence of depression did not influence the sustained viral response rate.

Keywords: Depressive episode. Chronic Hepatitis C. Interferon.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Risco Acumulado do episódio depressivo de acordo com o sexo.....	40
Figura 2 – Nível de Depressão de acordo com BDI II.....	41
Figura 3- Taxa de resposta virológica sustentada (RVS) de acordo com a presença de episódio depressivo	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição geral da amostra dos pacientes tratados com terapia dupla.....	38
Tabela 2 – Avaliação dos fatores associados com o surgimento do episódio depressivo nos pacientes tratados com terapia dupla.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS

BDI-II	Inventário de Depressão de BECK
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde
DP	Desvio padrão
DSM IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HU/CAS	Hospital Universitário/Centro de Atenção à Saúde
IL-6	Interleucina 6
INF	Interferon
INF	PEGInterferon Peguilado
Nm	Namômetro
OMS	Organização Mundial de Saúde
RNA	Ácido Ribonucléico
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SCL-90	Escala de Avaliação de Sintomas 90-R
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Hepatite C Crônica: aspectos gerais	11
1.2 Hepatite C crônica: aspectos terapêuticos	12
1.3 Hepatite C crônica e episódio depressivo.....	13
1.4 Terapia antiviral na hepatite crônica C e Episódio Depressivo	15
2 OBJETIVOS	18
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1 Casuística	19
3.2 Delineamento do estudo.....	19
3.3- Instrumentos de avaliação para identificação de Episódio Depressivo.....	20
3.3.1 - <i>Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)</i>	20
3.3.2 - <i>Inventário de Depressão de Beck (BDI)</i>	20
3.4 - Análise estatística	21
4 CONCLUSÕES.....	23
REFERÊNCIAS	24
APÊNDICES	27
APÊNDICE A -Artigo.....	27
APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	27
APÊNDICE C – Entrevista	45
ANEXOS	47
ANEXO A – Instrumentos de avaliação	47
ANEXO B - BDI II– Beck Depression Inventory	48
ANEXO C – Comprovante de submissão do artigo	50

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hepatite C Crônica: aspectos gerais

No mundo, estima-se que 170 milhões de indivíduos estejam infectados cronicamente pelo VHC, o que representa cerca de 3% da população mundial. No Brasil, 1,1% a 1,6% dos candidatos à doação de sangue apresenta anticorpo anti-HCV reagente, com variação de 0,36% a 5,6%. A maior prevalência observada foi na região norte e a menor no sul do país. No ocidente, a hepatite C crônica representa a principal causa de cirrose hepática, carcinoma hepatocelular e indicação de transplante hepático (ROSINI, 2003; GOWER, 2014).

O HCV pertence à família *Flaviviridae* e é do gênero *Hepacivirus*. É um vírus envelopado com diâmetro entre 55 e 65 nm. A análise das sequências genéticas do HCV permite a sua classificação em 06 genótipos principais e diversos subtipos. No Brasil, prevalece o genótipo 1 assim como nos EUA. Atualmente, a principal forma de transmissão do VHC é o uso de drogas intravenosas uma vez que o rastreamento do VHC, a partir de 1992, em candidatos à doação de sangue diminuiu drasticamente o número de casos associados à transfusão sanguínea. A aquisição por via sexual em indivíduos sem comportamento sexual de risco é rara. A transmissão vertical é pouco frequente, entretanto em gestantes coinfetadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) há um aumento do risco de transmissão o que se deve possivelmente à maior carga viral do VHC encontrada neste grupo de pacientes. Estima-se que 30% dos pacientes não apresentam fator de risco identificável e nestes casos a aquisição é denominada comunitária ou esporádica (SANTOS *et al*, 2008; VAN DE LAAR *et al*, 2010)

Após infecção aguda, geralmente assintomática, a maioria dos indivíduos desenvolve infecção crônica uma vez que a resposta imunológica deflagrada pelo hospedeiro é incapaz de eliminar espontaneamente o vírus. Na maior parte dos casos, a Hepatite C crônica é assintomática, sendo comum o surgimento de manifestações clínicas em indivíduos com doença hepática avançada. A probabilidade de evolução para estágios avançados de fibrose hepática é variável. Fatores ligados ao hospedeiro, tais como o sexo, idade no momento da aquisição do VHC, obesidade e resistência insulínica interferem diretamente no processo de fibrogênese induzido pelo VHC. De um modo geral, 15% a 20% dos portadores de

Hepatite C crônica desenvolverão cirrose hepática em média 20 a 30 anos após a aquisição do vírus (LAUER; WALKER,2001).

O diagnóstico é estabelecido por meio de exames sorológicos e de biologia molecular. O rastreamento do VHC é feito através da pesquisa do anticorpo anti-HCV e sua presença pode significar infecção resolvida ou infecção atual. O exame de biologia molecular é utilizado para detectar a presença do ácido nucleico (RNA) do vírus e confirmar infecção atual pelo VHC. Nos pacientes candidatos à terapia antiviral é necessário a determinação do genótipo do VHC e a determinação da carga viral, fatores importantes na determinação da chance de resposta após a instituição da terapia antiviral (LAUER; WALKER,2001).

1.2 Hepatite C crônica: aspectos terapêuticos

Com o objetivo de erradicar o VHC de forma sustentada e impedir a evolução da Hepatite C Crônica para cirrose hepática e suas complicações, a terapia antiviral é recomendada para pacientes com evidência de doença progressiva. A terapia antiviral avançou significativamente nos últimos anos e o melhor conhecimento da estrutura do VHC e do seu mecanismo de replicação permitiu o desenvolvimento de novas drogas com sítios diferentes de ação como os inibidores da protease, recentemente aprovados no Brasil. Atualmente, o tratamento mais utilizado se fundamenta na utilização do Interferon alfa peguilado (IFN-PEG) e ribavirina associado ou não aos novos inibidores da protease. A duração do tratamento e a chance de resposta virológica sustentada dependem do Genótipo do VHC. Assim a duração do tratamento é de 48 semanas para o genótipo 1 e 24 semanas para os genótipos 2 e 3. No Brasil, os inibidores da protease estão recomendados para pacientes infectados pelo genótipo 1 do VHC com fibrose hepática avançada. A resposta virológica sustentada (RVS) é definida pela pesquisa negativa do HCV-RNA 24 semanas após o término do tratamento. A terapia dupla é capaz de promover a eliminação sustentada do VHC em 40% a 50% dos indivíduos infectados pelo genótipo 1 e 80% daqueles acometidos pelos genótipos 2 e (MANNING *et al.*,2001; ASSELAH; MARCELLIN,2011).

Além da eficácia longe da ideal, o tratamento da Hepatite C crônica é repleto de eventos adversos destacando-se os transtornos neuropsiquiátricos principalmente depressão, disfunção tireoidiana, citopenias e sintomas semelhantes aos da gripe. A ocorrência de eventos adversos pode resultar em menor

probabilidade de RVS, pois pode ocasionar impacto negativo na adesão e motivar redução das doses utilizadas (FRIED *et al.*, 2002).

1.3 Hepatite C crônica e episódio depressivo

De acordo com Tillmann(2004), cerca de 50% dos pacientes com infecção pelo VHC apresentam sintomas neuropsiquiátricos tais como: fraqueza, fadiga, irritabilidade, alterações na atenção e concentração, ansiedade, depressão, independente da gravidade da doença hepática. A etiologia desses sintomas ainda não está claramente compreendida, mas há a hipótese de que esteja relacionada com o efeito direto do VHC no cérebro ou o efeito neurotóxico da inflamação sistêmica relacionados com o VHC (TILLMANN, 2004).

A primeira evidência significativa do VHC na determinação de alterações da função cerebral foi produzida Forton *et al* (2001). Utilizando ressonância magnética com espectroscopia ele evidenciou alterações na substância branca do lobo frontal e gânglios da base que não foram encontradas em controles sadios pareados por idade e nem em portadores de Hepatite B crônica. Posteriormente, o mesmo grupo observou alterações significativas na capacidade de concentração e memória entre 27 portadores de Hepatite C crônica com replicação viral quando comparados com controles e pacientes com anticorpo anti-HCV reagente sem replicação viral (FORTON *et al.*, 2001).

Fletcher *et al.* (2012) investigaram a presença do HCV RNA no sistema nervoso central e a expressão de receptores de entrada do vírus nas células endoteliais da microvasculatura cerebral em amostras de cérebro *post-mortem* de 10 pacientes coinfectados pelo HCV e HIV. Os autores, além de detectarem o HCV RNA no tecido cerebral, também revelaram que as células endoteliais da barreira hematoencefálica expressavam todos os receptores de entrada do HCV na célula já conhecidos. Sequências da fita negativa do RNA do HCV, evidenciando replicação viral, também já foram detectadas em células da micróglia de estruturas cerebrais, como cerebelo, substância branca e bulbo em três de seis pacientes que morreram de complicações crônicas da hepatite C. Possivelmente, ao atingir o SNC, o VHC desencadeia alterações imunológicas como o aumento de citocinas pró-inflamatórias que exercem influência no desencadeamento de manifestações neuropsiquiátricas. (FORTON; THOMAS; TAYLOR-ROBINSON, 2004; LASKUS *et al.*, 2002; LAWSON; PERRY; GORDON, 1992; RADKOWSKI *et al.*, 2002).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil é o país em desenvolvimento com maior número de pessoas acometidas por depressão. Esta é uma condição frequente, na maioria das vezes recorrente, que ocorre em todas as culturas e níveis socioeconômicos e pode surgir em qualquer período da vida. Estima-se que 10 a 15 % da população brasileira teve ao menos um episódio de depressão durante a vida, especialmente as mulheres. (BROMET *et al.*, 2011).

De acordo com a Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (1993) e do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM V, 2014), o Episódio Depressivo é caracterizado por cinco ou mais dos sintomas seguintes presentes por, pelo menos, duas semanas e que representam mudanças no funcionamento prévio do indivíduo: humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias; acentuada anedonia, apatia, alterações cognitivas, psicomotoras, alterações do sono e do apetite, redução do interesse sexual, retraimento social, ideação suicida e sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. Existe quase sempre uma diminuição da autoestima e da autoconfiança, sentimento de inutilidade e frequentemente ideias de culpabilidade e ou de indignidade, mesmo nas formas leves (CID 10,1993; DSM V, 2014).

A duração de um Episódio Depressivo é variável. Quando não tratado o Episódio Depressivo pode durar 6 meses ou mais. Na maioria dos casos, passado o episódio existe a remissão completa dos sintomas, voltando ao nível normal o funcionamento mental. Trata-se de uma ocorrência geralmente relacionado a alguma vivência traumática ou induzida por substância, droga de abuso, medicamento, outros tratamentos somáticos para a depressão ou exposição a uma toxina (CID 10, 1993).

Estudos sobre a fisiopatologia da depressão em pacientes sem Hepatite C Crônica defendem que há uma deficiência no sistema de monoaminas no sistema nervoso central destes pacientes. As monoaminas representam um grupo de neurotransmissores que incluem: serotonina, dopamina, noradrenalina, entre outros, o que justificaria os sintomas de alteração no humor destes (BELMAKER RH; AGAM G, 2008) .

Para Dunlop e Nemeroff(2007) a maioria dos serotoninérgicos,dopaminérgicos e noradrenérgicos estão localizados no

mesencéfalo e tronco cerebral e projetam para grandes áreas de toda a anatomia do cérebro. O que sugere que os sistemas monoaminérgicos estão envolvidos na regulação de uma gama de funções cerebrais, incluindo atenção, humor, cognição, sono e apetite. Muitas destas funções têm demonstrado ser prejudicadas em pacientes com depressão.

Em estudo publicado por Cullen *et al.* (2007) no qual foram incluídos 694 portadores de Hepatite C Crônica verificou-se que 25% dos pacientes apresentavam transtorno depressivo antes do início do tratamento e 41% desenvolveram depressão durante o tratamento (CULLEN *et al.*,2007).

1.4 Terapia antiviral na hepatite crônica C e episódio Depressivo

O Interferon é uma citocina pró-inflamatória utilizada para o tratamento de doenças virais crônicas, distúrbios auto-imunes e neoplasias. Os mecanismos pelos quais o IFN propicia o desenvolvimento de depressão ainda permanecem insuficientemente compreendidos. O Interferon possivelmente acarreta um aumento da concentração de cortisol e interleucina- 6 (IL-6) e altera os níveis de triptofano e serotonina, neurotransmissor fundamental nas alterações do humor (WICHERS *et al.*,2005,2007)

É possível que o HCV torne os sistemas neuroquímicos vulneráveis à ação do INF e interleucinas por ele moduladas o que justificaria a maior frequência de depressão em pacientes com hepatite C crônica tratados com INF. (WICHERS *et al.*,2005,2007).

É sabido que a terapia com IFN é associada ao surgimento de eventos neuropsiquiátricos, sobretudo o transtorno depressivo. De acordo Lotrich *et al.* (2007) transtorno depressivo maior foi identificado em 39% dos pacientes eutímicos (sem antecedentes de depressão nos últimos seis meses) após 3 meses de tratamento com INF alfa. (LOTRICH *et al.*,2007). Dell'Osso *et al.* (2007) constataram o surgimento de transtorno depressivo maior em 12% dos portadores de Hepatite C Crônica sem antecedentes psiquiátricos tratados com IFN. (DELL'OSSO *et al.*,2007). Em 2008, em estudo realizado por Fontana *et al.*, verificou-se a presença de transtorno depressivo segundo o *Beck Depression Inventory* e do *Composite International Diagnostic Interview* em 23% dos pacientes na 24ª semana e 42% ao final de 48 semanas de terapia entre 201 pacientes submetidos à terapia antiviral

com IFN e ribavirina (FONTANA *et al.*,2008). Em 2010, um estudo feito com 325 pacientes infectados com HCV, 35% desenvolveram depressão maior durante a terapia antiviral (LEUTSCHER; LAGGING; BUHL,2010).

A incidência de transtornos neuropsiquiátricos constitui uma das principais causas de interrupção da terapia, principalmente o transtorno depressivo, o que pode resultar em menor resposta virológica e pior prognóstico em longo prazo. Além disso, a presença deste transtorno é claramente associada à piora dos índices de qualidade de vida. (BONDINI *et al.*,2007).

No estudo realizado por Raison *et al* (2005),os pacientes que desenvolveram um maior aumento de sintomas depressivos durante o tratamento com Interferon Peguilado alfa 2b e ribavirina foram menos propensos a mostrar a resposta virológica no final do tratamento. Os sintomas depressivos foram avaliados em 102 pacientes infectados pelo VHC no início do estudo e após 4, 8, 12 e 24 semanas de peguilado IFN-alfa-2b mais ribavirina usando a Escala de Auto Avaliação de Depressão de Zung. A RVS foi encontrada em 34% dos pacientes.

Para os pacientes que apresentam depressão durante a terapia antiviral é recomendado o uso de antidepressivos para o controle do transtorno e para impedir a interrupção precoce do tratamento. Pesquisas têm demonstrado que o uso dos antidepressivos têm sido efetivos durante o tratamento da terapia antiviral, permanecendo em discussões o seu uso como profilaxia da depressão antes do paciente iniciar o tratamento da Hepatite Crônica C (HAUSER, 2002). Em estudo prospectivo de 39 pacientes no qual foram incluídos portadores de hepatite C crônica tratados com Interferon e Ribavirina, 33% dos pacientes desenvolveram um episódio depressivo maior durante o tratamento antiviral, sendo que 85% dos pacientes que desenvolveram depressão responderam ao tratamento antidepressivo, permitindo que os pacientes completassem todo o curso do tratamento (HAUSER,2002).

No estudo realizado com 59 pacientes com hepatite C crônica submetidos a tratamento com interferon durante 12 semanas ,a depressão foi avaliada usando o DSM-IV e SCL-90, destes 32% dos pacientes apresentaram depressão, sendo que os 19 pacientes com depressão maior apresentaram uma diminuição significativa da depressão após o tratamento com o antidepressivo utilizado (Qi M. *et al*,2013).

A partir do que foi descrito é de suma importância avaliar a incidência de episódio depressivo em portadores de Hepatite C Crônica submetida à terapia antiviral com IFN-PEG e ribavirina e verificar o impacto desta na chance de resposta virológica sustentada. Cabe ressaltar que, no Brasil, estudos prospectivos com o objetivo de determinar a incidência de transtornos neuropsiquiátricos, principalmente depressão em pacientes com Hepatite C Crônica tratados com IFN-PEG e ribavirina são escassos.

2 OBJETIVOS

Em pacientes com Hepatite C Crônica submetidos à terapia antiviral com Interferon peguilado e ribavirina:

- Verificar a incidência e os fatores associados ao surgimento de Episódio Depressivo.

- Avaliar o impacto do surgimento de Episódio Depressivo sobre a resposta virológica sustentada.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Casuística

Entre junho de 2012 e junho de 2014, pacientes adultos com Hepatite C Crônica em seguimento regular no Ambulatório de Hepatologia do Serviço de Gastroenterologia do HU/CAS-UFJF foram convidados a participar do estudo.

Foram incluídos de modo prospectivo pacientes com Hepatite C crônica encaminhados para tratamento antiviral com Interferon (IFN) alfa peguilado alfa 2a ou 2b associado a ribavirina. As indicações de terapia antiviral têm como base as orientações do Ministério da Saúde do Brasil de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções de julho de 2011. Os critérios de inclusão foram: idade entre 18-70 anos e o diagnóstico de hepatite C crônica estabelecido pela presença do VHC-RNA quantitativo positivo realizado por técnica da PCR (*polimerase chain reaction real time*). Foram excluídos: pacientes sabidamente portadores de depressão, que estivessem em tratamento com psicotrópicos no período de inclusão do estudo; pacientes com diagnóstico de depressão na avaliação pré-tratamento (baseline); portadores de Doença Renal Crônica e Hipotireodismo; coinfectados pelo HIV ou VHB e os indivíduos que não consigam compreender os objetivos do estudo e os instrumentos utilizados, e que se recusem a participar da pesquisa.

3.2 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo de coorte com inclusão prospectiva e consecutiva dos pacientes. O projeto foi enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário/CAS-UFJF, seguindo-se os preceitos da Resolução 196/96. Os pacientes foram informados sobre os objetivos do estudo e, os que aceitaram participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os sujeitos participantes foram incluídos no estudo mediante leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do HU/CAS da UFJF (PLATAFORMA BRASIL: 32574).

3.3- Instrumentos de avaliação para identificação de Episódio Depressivo

3.3.1 - Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) é uma escala de auto-preenchimento, muito utilizada, especificamente desenvolvida para doentes hospitalares em regime de ambulatório, com a finalidade de detectar a existência de ansiedade e depressão. Possui 14 itens, dos quais sete são voltados para identificar a ansiedade (HADS-A) e sete para identificar a depressão (HADS-D). Distingue-se das demais escalas uma vez que, para prevenir a interferência dos distúrbios somáticos na pontuação da escala foram excluídos todos os sintomas de ansiedade e depressão relacionados com doenças físicas, ou seja, não há presença nesta escala de itens como perda de peso, anorexia, insônia, fadiga, dor de cabeça, tontura, pessimismo sobre o futuro. Cada um dos seus itens é pontuado de zero a três, obtendo uma pontuação máxima de 21 pontos para cada paciente. A avaliação da incidência da ansiedade e da depressão é obtida através das respostas aos itens da HADS da seguinte forma: HADS-ansiedade: sem ansiedade de 0 a 8, com ansiedade ≥ 9 ; HADS-depressão: sem depressão de 0 a 8, com depressão ≥ 9 (ZIGMOND; SNAITH,1983).

3.3.2 - Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) é uma medida de auto-avaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como em clínica. Cada questionário contém 21 itens desenvolvidos para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos e de ansiedade cuja intensidade varia de 0 a 3 (CUNHA,2001).

O BDI-II consta de 21 itens, sendo cada um com quatro alternativas em graus crescentes de intensidade de depressão. Os itens do BDI-II referem-se à tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido. Para obter-se o escore total do BDI-II, faz-se necessário somar os escores de cada item, correspondentes às alternativas

assinaladas pelos pacientes. Com isso avalia-se nível mínimo (0-13), leve (14-19), moderado (20-28), grave (29-63) (CUNHA, 2001).

Todos os pacientes foram entrevistados por uma psicóloga numa sala adequada. Os pacientes foram submetidos uma vez antes da terapia a uma entrevista inicial para coleta de dados e a escala HADS. Após 4,12,24 e 48 semanas de tratamento e 4 semanas após o final da terapia a escala HADS foi novamente aplicada. Além disso, os pacientes com diagnóstico de episódio depressivo de acordo com a HADS foram submetidos também a auto-avaliação com o inventário de Beck (BDI-II). Foram incluídos na análise os pacientes com pelo menos 12 semanas de tratamento, sendo que aqueles em que houve interrupção precoce foi realizada avaliação 4 semanas após interrupção da terapia. Os instrumentos de avaliação que foram utilizados no estudo possuem validação da versão em português e permissão para serem utilizados. (MARCOLINO *et al.*,2007; GORENSTEIN; ANDRADE,1996).

Na entrevista inicial foram obtidos dados clínicos (história familiar ou antecedentes pessoais de depressão, antecedentes de terapia antiviral com IFN), demográficos (idade, sexo, cor, grau de escolaridade, profissão, status empregatício) epidemiológicos (modo de infecção), laboratoriais (genótipo, carga viral), histológicos (grau de fibrose e grau de atividade necro-inflamatória de acordo com a classificação de *Metavir*). A análise destas variáveis foi utilizada para verificar os fatores associados ao surgimento da depressão. Além disso, a taxa de resposta virológica sustentada foi comparada nos pacientes com e sem desenvolvimento de episódios de depressão durante a terapia antiviral.

3.4 - Análise Estatística

Para a análise estatística, será utilizado o programa SPSS versão 20.0 para Windows (SPSS Chicago IL USA). As variáveis categóricas serão expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%). Na análise de variáveis categóricas, o teste de Qui-quadrado será utilizado e quando apropriado o de Fisher. As variáveis numéricas serão expressas como média ou mediana e desvio padrão. Será adotado o nível de significância de 0,05 ($\alpha = 5\%$). Níveis descritivos iguais ou inferiores a esse valor serão considerados significantes. Além disso, será realizada a abordagem de análise de sobrevivência. Para comparar as curvas, o teste log-rank e

as curvas de risco acumulado de Kaplan Meier, bem como o modelo de riscos proporcionais de Cox.

4 CONCLUSÕES

A incidência de episódio depressivo em portadores de hepatite C Crônica é elevada.

Nesta amostra, fatores ligados ao hospedeiro e ao vírus não se associaram ao surgimento de episódio depressivo.

O episódio depressivo não influenciou a taxa de resposta virológica sustentada.

REFERÊNCIAS

- ASSELAH,T; MARCELLIN, P. New direct-acting antivirals combination for the treatment of chronic hepatitis C. **Liver Int.** v.31,p.68-77,2011
- BELMAKER RH; AGAM G. Major depressive disorder. **N Engl J Med.** v.358, p.55–68,2008.
- BONDINI, S.et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis B. **Liver International.** v.27, p.1119-1125, 2007.
- BROMET,E.et al. Cross-national epidemiology of DSM IV major depressive episode. **BMC Medicine,** v.9,16p,2011.
- Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas.** Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- CULLEN, R.et al. Depression and Sustained Virologic Response in Hepatitis C Patients. **Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy** Chicago University of New Mexico Hospital Albuquerque, Sept. 2007
- CUNHA, J. A. **Manual da versão em português das Escalas Beck.** São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.
- DELL'OSSO,O.L.et al. Subthreshold mania as predictor of depression during interferon treatment in HCV patients without current or lifetime psychiatric disorders. **J Psychosom Res.** v.62,p.349-355,2007.
- DUNLOP, B.W;NEMEROFF, C.B.The role of dopamine in the pathophysiology of depression. **Arch Gen Psychiatry.**v.64,p.327-337,2007.
- FLETCHER, N.F. et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. **Gastroenterology,** v. 142, n. 3, p. 634-643, Mar. 2012.
- FONTANA, R.J. et al. Changes in Mood States and Biomarkers During Peginterferon and Ribavirin Treatment of Chronic Hepatitis C: **American Journal of Gastroenterology.** USA: University of Michigan, 2008.
- FORTON, D.M. et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. **Lancet,** v.358, p.38-39, 2001.
- FORTON, D.M.; THOMAS, H.C.; TAYLOR-ROBINSON, S.D. Central nervous system involvement in hepatitis C virus infection. **Metab Brain Dis,** v. 19, n. 3-4, p. 383-391, Dec. 2004.
- FRIED, M.W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med,** v.347, p.975-982, 2002.
- GOLDEN, J; O'DWYER, AM; CONROY ,RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. **Gen Hosp Psychiatry,** v 27, p.431–438,2005

GOREINSTEIN, C; ANDRADE, L. Validation of a Portuguese version of the Beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in Brazilian subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.29: 453-457, 1996 .

GOWER,E.et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. **Journal of Hepatology**,v.61,p.45-57,2014.

HAUSER, P.et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C.**Mol Psychiatry**, v.7, p.942-7, 2002.

LAUER,G.M;WALKER,B.D.Hepatitis C virus infection. **N.Engl J Med**; v.345,p.41-52,2001.

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

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

LEUTSCHER, PD; LAGGING, M; BUHL,MR. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. **Hepatology**,;v.52,n.2,p.430–435,2010.

LOTRICH,F.E.et al. Depression following pegylated interferon alpha: characteristics and vulnerability. **J Psychosom Res**,v.63,p.131-135,2007.

MANNS,M.P.et al.Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C:a randomised Trial. **Lancet**, v.358,p 958-65, 2001.

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM V. 5ed. Artmed, 2014.

MARCOLINO, J.A.M. et al. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Estudo da Validade de Critério e da Confiabilidade com Pacientes no Pré-Operatório. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. v.57, n.1, p.52-62, 2007.

Qi M. et al. Escitalopram for intervention of psychiatric adverse events during peginterferon-alfa-2a and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. **Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao**. V.33,n.7, p.1012-6,2013.

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

RAISON C.L.et al. Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. **Brain Behav Immun**. V.19, p. 23-7,2005.

ROSINI, N et al. Seroprevalence of HbsAg, AntiHBc and AntiHCV in Southern Brazil,1999-2001.**Braz J Infect Dis**, v. 7,n.4,p.262-7,2003.

SANTOS,R. M. et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. **Alimentary Pharmacology Therapeutics**, v.27, p.257-265, 2008.

TILLMANN HL.Hepatitis C virus infection and the brain.**Metab Brain Dis**,v.19,p.351-356,2004.

VAN DE LAAR, TJ, et al. Acute hepatitis C in HIV infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. **AIDS** v.24,p.1799–1812,2010.

WICHERS, M.C. et al. I do and interferon- alpha induced depressive symptoms a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. **Mol.Psychiatry**. v.10, p.538-544,2005.

_____. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. **J Psychosom Res**.v.62,p.207-214,2007.

ZIGMOND,A.S; SNAITH,R.P.The hospital anxiety and depression scale. **Psychiatr Scand**,p 361-370, 1983

APÊNDICES

APÊNDICE A -Artigo

Title: Depressive Episode Incidence in Patients with Chronic Hepatitis C treated with Pegylated Interferon and Ribavirin

Izabella Liguori Corsino Vabo - Reference Center in Hepatology, University Hospital at Federal University of Juiz de Fora/MG

Lincoln Eduardo Villela de Castro Ferreira- Digestive Endoscopy Department, University Hospital at Federal University of Juiz de Fora/MG

Fábio Heleno Lima Pace- Reference Center in Hepatology, University Hospital at Federal University of Juiz de Fora/MG

Conflicts of interest: The authors declare no conflicts of interest.

Corresponding Author:

Izabella Liguori Corsino Vabo

Rua Eugenio do Nascimento s / nº Bairro: Dom Bosco

CEP 36038330

Juiz de Fora / MG Brazil

E-mail: bellaliguori@hotmail.com

Contact number: (032) 99416612

ABSTRACT

Introduction

The effectiveness of antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C is far from ideal and presents several adverse events. Among such events, there is the depressive episode that can even lead to treatment discontinuity.

Aims

Analyze the incidence of depressive episodes in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon (IFN-PEG) and ribavirin, as well as the possible factors associated with its occurrence and its impact on patients' sustained virological response.

Methods

People with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy were interviewed at the baseline, at the 4th, 12th, 24th and 48th treatment weeks and 4 weeks after the end of it, using the HADS scale for tracking the depressive episode. Patients with HADS ≥ 9 were subjected to Beck Depression Inventory (BDI-II) to grade the episode. Clinical, sociodemographic, laboratorial and histological variables were obtained to identify factors related to the onset of depression. The sustained virological response rate (negative HCV-RNA six months after end of therapy) was compared among patients with and without depressive symptoms.

Results

The study comprised 32 patients, most men (59%) with mean age of 54 ± 11.13 years old. Genotype non-1 was prevalent (56%) and 81% of the patients were non-cirrhotic. The depressive episode was diagnosed in 25% of the patients and the peak incidence was found in the 12th treatment week. The depressive episode was moderate in 87% of the patients and only one patient abandoned the treatment. None of the analyzed factors was associated with depressive episode onset. A trend was observed in female patients ($p = 0.08$). The sustained virological response rate was of 75% and 67% in patients with and without depressive episode, respectively ($p = 0.66$).

Conclusion

The incidence of depressive episodes in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy was of 25% and the 12th treatment week was the most critical one. The presence of depressive episode did not affect the sustained virological response rate.

Keywords: Depressive episode; Chronic hepatitis C; Interferon

Introduction

It is estimated that 170 million people are chronically infected by Hepatitis C Virus (HCV) worldwide and this virus is the leading cause of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and for the indication for liver transplantation ¹. According to the Brazilian Hepatology Society report, its prevalence in Brazil, in 1999, was between 1% and 1.9% ¹. Intravenous drug use is nowadays the main contamination route, after the significant reduction in the number of cases related to blood transfusion and blood products ². It is estimated that 15% to 20% of patients with chronic hepatitis C develop liver cirrhosis 20 to 30 years after the infection onset¹.

Antiviral therapy is recommended for patients with evidence of progressive disease. Currently, in Brazil, the therapy is based on the use of pegylated interferon (IFN) alpha 2a or 2b and ribavirin associated or not with the protease inhibitors for 24 to 48 weeks depending on the genotype and fibrosis stage. The dual therapy is capable of promoting sustained HCV elimination in 40% to 50% of the patients infected by genotype 1 and in 80% of those affected by genotypes 2 and 3 ³⁻⁴. In addition to the inadequate efficacy, the current therapy is associated with the emergence of multiple adverse events such as thyroid dysfunction, cytopenias, flu-like symptoms and neuropsychiatric disorders, especially depressive episodes ⁵.

The mechanism by which the INF triggers the depressive episode is uncertain, but it possibly causes increase in the concentration of cortisol and interleukin-6 (IL-6) and changes tryptophan and serotonin levels, which are key neurotransmitters in the genesis of mood changes ⁶⁻⁷. Moreover, it is possible that HCV makes the neurochemical systems vulnerable to the action of INF and interleukins modulated by it ⁶⁻⁷.

The depressive episode onset during treatment may compromise adherence, quality of life and reduce the chances of eradicating the virus ⁷. According to the literature, 15% to 44% of patients treated with pegylated interferon and ribavirin develop neuropsychiatric disorders ¹³⁻¹⁵. According to Schaefer *et al.* (2012), Interferon-induced depression is the most important adverse event and it may lead to early therapy discontinuity ⁸.

Therefore, the current study aims to prospectively evaluate the incidence of depressive episodes and the factors associated with their occurrence in patients with Chronic Hepatitis C undergoing antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in a hepatology clinic of a public university hospital, as well as to investigate the relation between the presence of depressive episodes and the sustained virological response rate.

Methods

A prospective cohort study was conducted and it consecutively included patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy with pegylated interferon alpha 2a or 2b and ribavirin, served in the Gastroenterology Service Hepatology Clinic of the HU/CAS - Federal University of Juiz de Fora, from June 2012 to June 2014. Patients with depressive symptoms detected at the baseline, patients with chronic kidney disease, hypothyroidism and co-infected with HIV and HBV were excluded from the study.

Patients underwent clinical evaluation and were interviewed by the same psychologist immediately prior to treatment initiation (baseline) in order to obtain the clinical, laboratorial, histological and sociodemographic variables of interest (family history or personal history of depression, history of treatment with IFN, age, gender, color, educational level, profession, employment status, mode of infection acquisition, genotype and HCV viral load and degree of fibrosis, for histology according to *Metavir* classification). The sustained virological response (SVR) was considered the negative RNA-HCV results 24 weeks after the end of the treatment.

Patients were subjected to Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) - in its translated and validated version for the Brazilian population - to identify depressive episodes and - in the presence of it - the Beck Depression Inventory was applied in order to grade the episode (BDI -II)⁹⁻¹². HADS was applied at the baseline, in the 4th, 12th, 24th and 48th treatment weeks and 4 weeks after the end of the treatment. HADS consists of 14 items, seven of them for identifying anxiety (HADS-A) and seven for screening depressive symptoms (HADS-D) and it just takes into account the psychic symptoms⁹⁻¹⁰. Patients with HADS-D ≥ 9 ⁹⁻¹⁰ were considered as having depressive episode. Patients with HADS-D ≥ 9 underwent self-assessment using Beck Inventory (BDI-II). The BDI-II consists of 21 items and it was

used in order to grade the depressive episode levels as minimum (0-13), mild (14-19), moderate (20-28) and severe (29-63)¹¹⁻¹². The analysis just included patients with at least 12 weeks of treatment. The grading scales were applied to patients with early therapy termination four weeks after therapy interruption.

The study was approved by the Ethics Research Committee of the University Hospital at the Federal University of Para / MG. All participants were included in the study after reading and signing the Informed Consent Form.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS software version 20.0 for Windows (SPSS Chicago IL USA). Categorical variables were expressed as absolute (n) and relative (%) frequency. The chi-square test was used and, when it was appropriate, the Fisher's test was used to analyze the categorical variables. Numerical variables were expressed as mean or median and standard deviation. The significance level of 0.05 ($\alpha = 5\%$) was adopted. Descriptive levels equal to or less than this value were considered significant. Furthermore, the survival analysis approach was used. The log-rank test, the cumulative risk curves by Kaplan Meier as well as the proportional hazards model by Cox were used to compare the curves.

Results

Thirty-two (32) out of the 40 initially selected patients were included in the study. Eight patients were excluded from it because they did not attend the scheduled assessments. The mean age was 54 ± 11.7 years old and 59% of the patients were male, 69% of them were married and 62% of them had active working life. Blood transfusion and/or blood products were the most common HCV contamination routes (34.4%), whereas 22% of the patients were infected through injected and/or inhaled drugs. Fifty-three percent (53%) of the studied population showed at least one comorbidity mainly represented by diabetes mellitus type II and arterial Hypertension. Most patients (56%) were infected by genotypes 2 and 3 and 81% of them showed no evidence of liver cirrhosis. The treatment lasted 12, 24 and 48 weeks in 16%, 50% and 34% of patients, respectively, with mean duration of 30 weeks. Early therapy discontinuity occurred in 5 (16%) patients due to adverse events. One out of these five patients discontinued the therapy due to depression.

The sustained virological response rate was of 19% in patients with genotype 1 and 50% in patients with genotype non-1 (Table 1).

The presence of depressive episode occurred in 25% of the patients. The peak incidence was observed in the 12th therapy week. According to the BDI, 87% of the episodes were considered moderate. Among depressed patients, 50% were female and 50% were married. Most of them was employed (75%), and showed no liver cirrhosis (75%). There was a tendency of association between depressive episode and female gender ($p = 0.08$), this result was highlighted since regarding the general population, depression is more prevalent in women (Figure 1). None of the analyzed variables was associated with the onset of depressive episodes (Table 2). Only one patient remained depressed four weeks after the end of the treatment. It is noteworthy that five patients diagnosed with depressive episode, according to HADS, received antidepressants after week 12, as recommended by the assisting physicians who were unaware of the results from the applied scales. The sustained virological response rate was of 75% in patients with depressive episode and 67% in those without depressive episodes ($p = 0.66$) (Figure 2).

Discussion

Results from the current study show that the incidence of depressive episodes in Brazilian patients with chronic hepatitis C treated with PEG IFN alpha and ribavirin, which showed no depression at the time they were included in the treatment is high; a fact that is consistent with previously published studies. The present study included just patients without depressive symptoms (HADS-D <9) at the baseline in order to reliably associate depressive episodes with antiviral therapy.

The emergence of depressive episode related to the use of IFN, although its mechanism is still not fully elucidated, is common among in-treatment patients with chronic hepatitis C. A study by Lotrich *et al.* (2007) comprised 23 patients and used the Structured Clinical Interview for DSM IV (SCID) and self-report questionnaires to evaluate them. The authors identified depressive episode in 39% of the euthymic patients (with no history of depression in the past six months) after 3 months of therapy with pegylated IFN alpha¹³. Fontana *et al.* (2008) related the presence of depressive disorder among 201 individuals with chronic hepatitis C, according to the *Beck Depression Inventory* and the *Composite International Diagnostic Interview*, in

23% of the patients in the 24th week and in 42% of them in the 48th week of antiviral therapy with PEG IFN and ribavirin ¹⁴. In Brazil, a prospective study performed by Medeiros *et al.* (2014) included 50 patients with chronic hepatitis C treated with PEG IFN and ribavirin. These patients were evaluated using the Beck Depression Inventory (BDI) and the Population Screening Depression Scale (CES-D) and 46% of them showed depression ¹⁵. The present study found that 25% of the patients were diagnosed with depressive disorder at week 12, according to the HADS scale.

Since the depressive episode onset may jeopardize treatment continuity, it is important to determine the moment when its presence is more frequent. According to the literature, this moment may vary, but it preferably falls in the first half of the treatment. The current study found that the peak incidence occurred at week 12. Beratis *et al.* (2005) identified the presence of depression in 31% of the patients in the fourth treatment week whereas Martins-Santos *et al.* (2008) reported that over 90% of depressed individuals developed depression during treatment with PEG-IFN within the first 12 weeks ¹⁶⁻¹⁷. Hauser *et al.* (2002) used the BDI and found that the frequency of depression was higher between 6 and 22 weeks of treatment ¹⁸. A recent study published by Medeiros *et al.* (2014) found that the emergence of depression peaked in the 24th treatment week ¹⁵. Therefore, it is recommended that the assistant medical team is attentive to the development of depressive episodes, especially in the first half of the antiviral therapy.

It was not possible to identify the predictive emergence of depressive symptoms in the studied sample. A study by Araújo (2012), who included patients that were not undergoing antiviral therapy, found that age was the only variable associated with the emergence of depressive disorder, which was more common in patients under the age of 60 ¹⁹. Pavlovic *et al.* (2011) conducted a study with 74 patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy with pegylated interferon for 24 weeks and identified depressive symptoms in 34% of them. However, it was not possible to identify factors associated with the onset of these symptoms ²⁰.

As for the sustained virological response, it is possible that the depressive episode onset affects the chance of permanently eradicating HCV. One of the justifications for this fact is that the depressive episode possibly compromises the adherence to therapy, which is critical for achieving SVR. The adherence rate was not systematically checked in the current study, but it was always valued and

encouraged during the consultations, throughout the treatment. The SVR rate was of 75% in patients with depressive episode and 67% in those without depression ($p = 0.66$). Therefore, the development of depressive episodes did not influence the sustained virological response rate. It is noteworthy that 62% of the patients with depressive episode, who were diagnosed according to HADS, received antidepressant after the 12th therapy week, as recommended by the assistant medical team who did not know the results from HADS scale. Such fact may have contributed to the maintenance of SVR rates in patients who developed depression, but it highlights the importance of applying specific questionnaires for diagnosing depressive episodes, since a significant number of patients did not receive specific treatment.

Although the current study prospectively showed that the incidence of depressive episodes in treated patients is significant, it should be noticed that further studies with larger samples are needed in order to confirm the results. The small number of treated patients and the predominance of genotypes 2 and 3 in this group occurred because the study period met the prospect of releasing new drugs (Boceprevir and Telaprevir) for patients with genotype 1 who, therefore, were awaiting the triple therapy to be put available.

In conclusion, it is recommended that patients undergoing antiviral therapy with pegylated interferon should be systematically evaluated in search for depressive episode, especially in the first 12 weeks of therapy, since the depressive episode affects a significant number of treated patients. The presence of depressive disorder has no negative impact on the sustained virological response rate.

REFERENCES

1Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10:553-62.

2Modabbernia A, Poustchi H, Malekzadeh R. Neuropsychiatric and psychosocial issues of patients with hepatitis C infection: a selective literature review. *Hepat Mon*. 2013; 13:e8340

3Manns MP,Mc Hutchison JG,Gordon SC, et al.Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C:a randomised trial. *Lancet*.2001;358: 958-65.

4Asselah T, Marcellin P. New direct-acting antivirals combination for the treatment of chronic hepatitis C.*Liver Int*. 2011;31:68-77.

5Fried 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.

6 Wichers MC,Koek GH, Robaey G, et al. IDO and interferon- alpha induced depressive symptoms a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol.Psychiatry*. 2005; 10:538-44.

7Wichers MC,Koek GH, Robaey G, et al. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res*.2007; 62: 207-14.

8Schaefer M, Capuron L,Friebe A, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2012;57:1379-90.

9Marcolino JAM,Mathias LAST,Filho LP, et al. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Estudo da Validade de Critério e da Confiabilidade com Pacientes no Pré-Operatório. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007; 57: 52-62.

10Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*.1983;67: 361-70.

11 Gorenstein C,Andrade L . Validation of a Portuguese version of the Beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in Brazilian subjects. *Braz J Med Biol Res*.1996;29: 453-57.

12Cunha, J A. Manual da versão em português das Escalas Beck. 2001.São Paulo: Casa do Psicólogo

13 Lotrich FE, Rabinovitz M, Gironda P, et al. Depression following pegylated interferon alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res.* 2007; 63:131-35.

14 Fontana RJ, Kronfol Z, Lindsay KL, et al. Changes in Mood States and Biomarkers During Peginterferon and Ribavirin Treatment of Chronic Hepatitis C. *AMJ Gastroenterol.* 2008;103:2766-75.

15 Medeiros LPJ, Kayo M, Medeiros RBV, et al. Interferon-induced depression in patients with hepatitis C: an epidemiologic study. *Rev Assoc Med Bras.* 2014; 60.

16 Beratis S, Katrivanou A, Georgiou S, et al. Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon –alpha treatment. *J Psychosom Res,* 2005; 58: 15-18.

17 Martins –Santos R, Díez-Quevedo C, Castellví P, et al. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis c. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27:257-65.

18 Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry.* 2002;27:942-7.

19 Araújo RF. Prevalência do Transtorno Depressivo Maior em pacientes com Hepatite C Crônica e características psicométricas de instrumentos diagnósticos para o rastreamento de quadros depressivos [dissertação]. Belo Horizonte: UFMG, 2012.

20 Pavlovic Z, Delic D, Nadja P, et al. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. *Psychiatria Danubina.* 2011;23:370-377.

Table 1 – General sample description (N=32)

Variables	Patients
Gender	Male (59%)
Age	>50 years old (53%)
Marital Status	Married (69%)
Educational Level	Finished High School (34%)
Race	White (53%)
Contamination Mode	Blood transfusion (34%)
Employment Status	Employed (62%)
Comorbidities	Yes (53%)
Family History of Depression	No (78%)
History of Depression	No (94%)
Genotype	No 1 (56%)
Viral Load	>600.000(73%)

Source: Prepared by the author

Table 2 – Evaluation of factors associated with the emergence of Depressive Episode (n=32)

Variables	With no Depression (n=24)	With depression (n=8)	P Value	P log-rank
Gender	%	%		
Female (13)	8(61.5)	5(38.5)	0.36	0.08
Male (19)	16(84.2)	3(15.8)		
Age				
Up to 50 years	12(50)	3(37.5)	0.54	0.16
>50 years	12(50)	5(62.5)		
Marital Status				
Single	6(25)	4(50)	0.19	0.76
Married	18(75)	4(50)		
Race				
White	12(50)	5(62.5)	0.54	0.94
Non White	12(50)	3(37.5)		
Epidemiology				
Non-Parenteral	10(41.7)	4(50)	0.68	0.74
Parenteral	14(58.3)	4(50)		
Employment Status				
Employed	14(58.3)	6(75)	0.40	0.66
Retired	10(41.7)	2(25)		
Family History of Depression				
No	20(83.3)	5(62.5)	0.22	0.41
Ye	4(16.7)	3(37.5)		
History of Depression				
No	23(95.8)	7(87.5)	0.40	0.49
Yes	1(4.2)	1(12.5)		
VHC Genotype				
Genotype 1	11(45.8)	3(37.5)	0.68	0.69
Genotype non-1	13(54.2)	5(62.5)		

Source: Prepared by the author

Figure 1- Depressive episode accumulated risk according to gender (n=32)

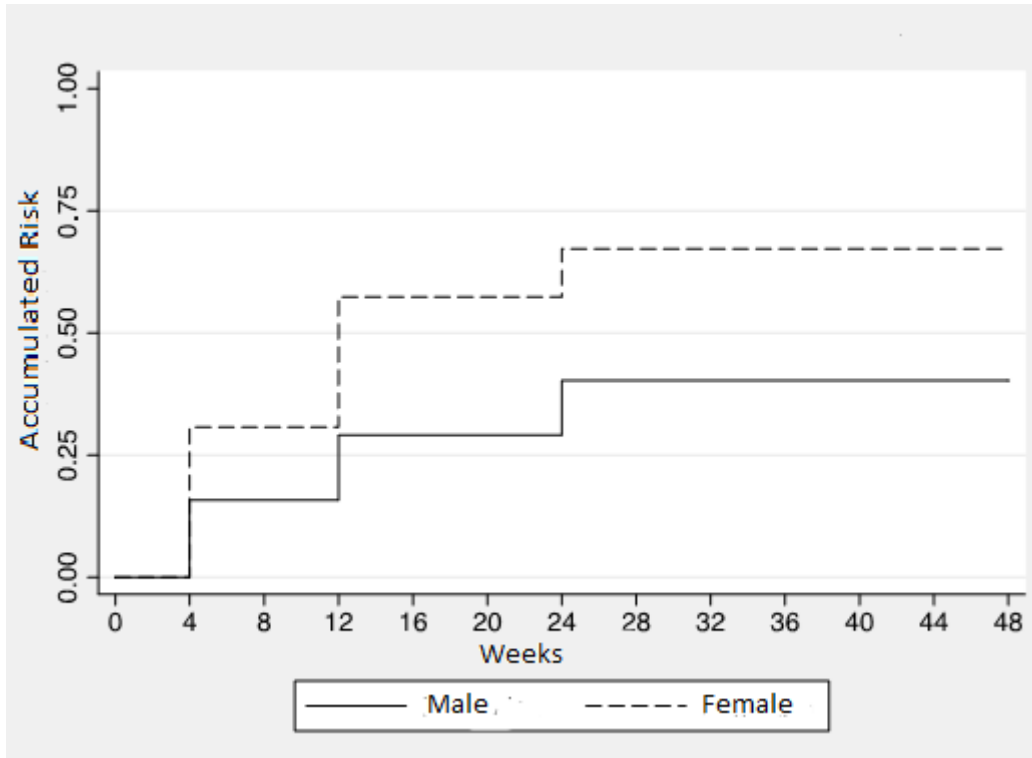


Figure 2- Depression level according to the BDI-II

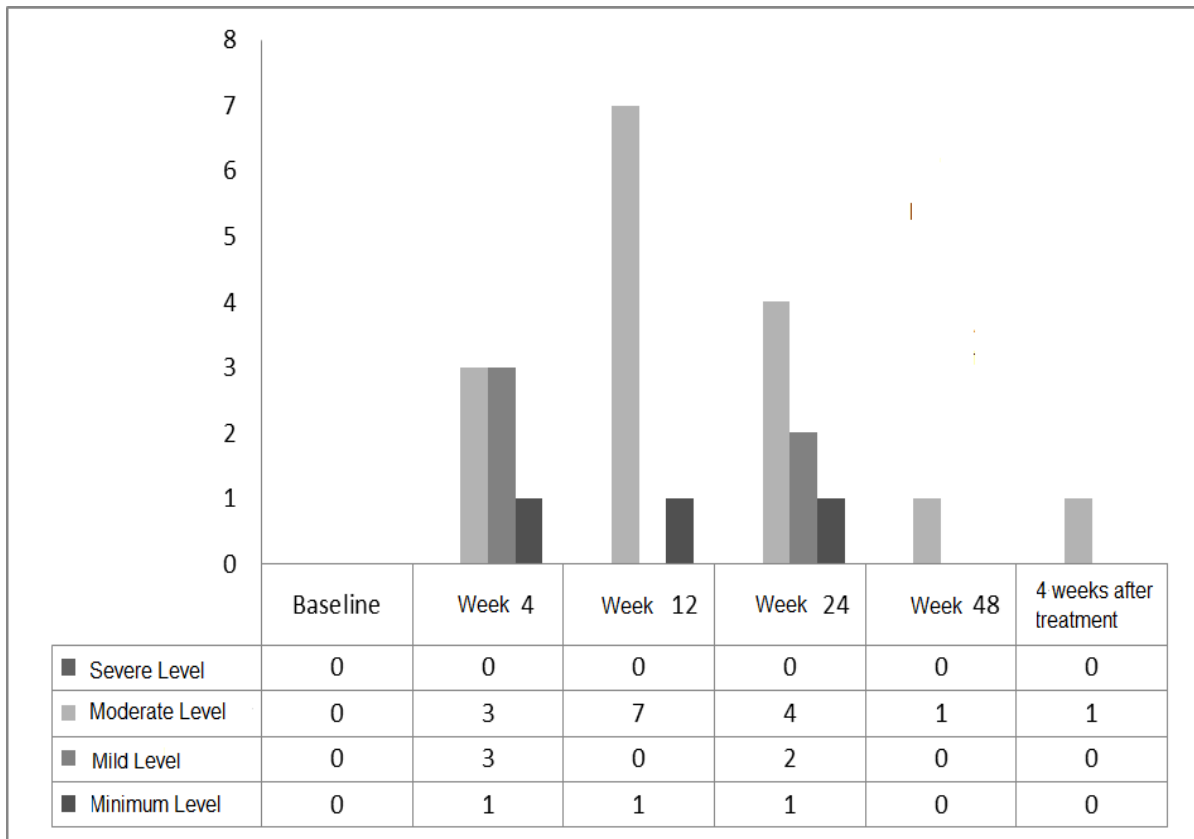
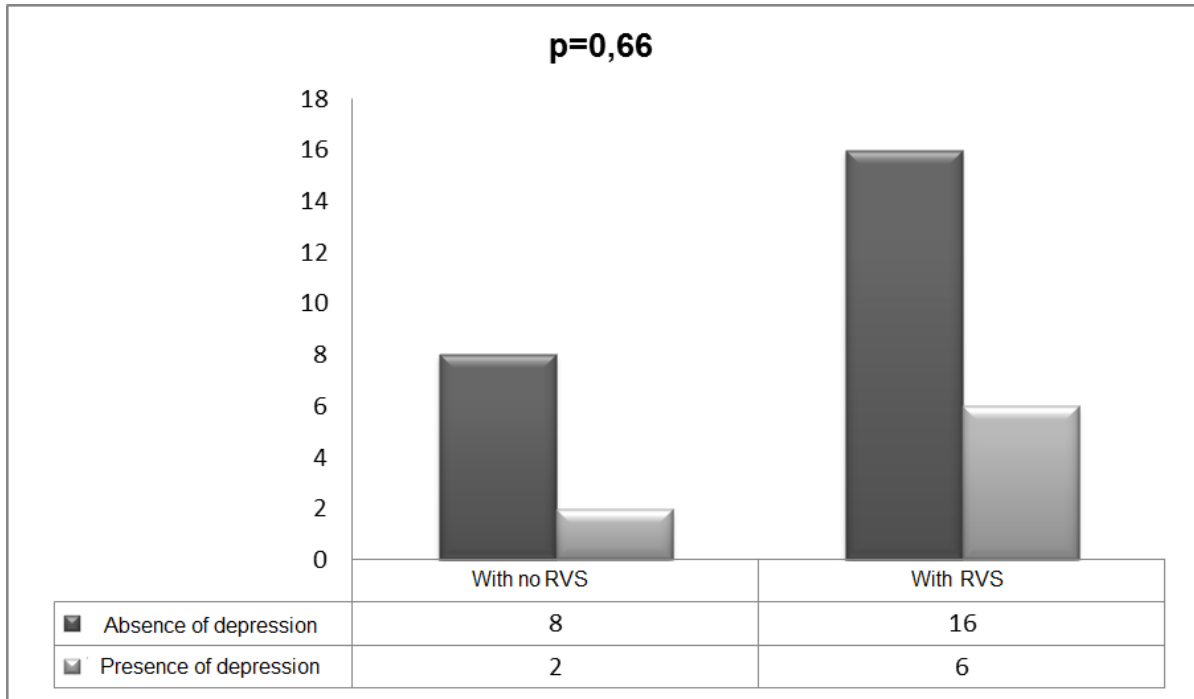


Figure 3 - Sustained virological response rate (SVR) according to the presence of depressive episode (n=32)



APÊNDICE B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CENTRO DE REFERÊNCIA EM HEPATOLOGIA

/ UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: IZABELLA LIGUORI CORSINO VABO

ENDEREÇO: Eugenio do Nascimento s/nº, Bairro Dom Bosco.

CEP 36038330

FONE: 99416612

E-MAIL: bellaliguori@hotmail.com

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“Incidência de Episódio Depressivo em Pacientes com Hepatite C Crônica tratados com Interferon Peguilado e Ribavirina ”**. Neste estudo pretendemos verificar a incidência de Episódio Depressivo nos pacientes com vírus HCV, em tratamento com Interferon Alfa Peguilado associado ou não a Ribavirina, do Ambulatório de Hepatologia do HU/CAS da Universidade Federal de Juiz de Fora. Para tanto será necessário que o Sr(a) forneça todas as informações à respeito dos sintomas psicológicos que vem apresentando antes do início do tratamento, depois de 4, 12, 24, 48 semanas após o início do tratamento, bem como 4 semanas após o final do tratamento. Tais informações serão coletadas durante o seu tratamento através de uma entrevista inicial, bem como dois questionários padronizados (HADS e BDI).

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e constará de dois questionários contendo respectivamente 14 e 21 perguntas que deverão ser respondidas sem minha interferência ou questionamento e não determinará qualquer risco ou desconforto.

Sua participação não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento a respeito do Episódio Depressivo em tratamento da Hepatite C Crônica, que em futuros tratamentos poderão beneficiar outros pacientes proporcionando uma melhor qualidade de vida destes quando em tratamento.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

É garantida sua liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro de Referência em Hepatologia e a outra será fornecida a você.

Eu, _____, portador do documento de identidade, _____ autorizo minha participação na pesquisa “**Incidência de Episódio Depressivo em pacientes com Hepatite C Crônica tratados com Interferon Peguilado e Ribavirina**”, sendo informado (a) dos objetivos do estudo de maneira clara e detalhada. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Desta forma, declaro que concordo em participar do estudo acima referido.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 200 .

Nome do Participante: _____

Assinatura: _____

Nome da Testemunha: _____

Assinatura: _____

Nome do Pesquisador: _____

Assinatura: _____

Em caso de dúvidas a respeito dos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa-HU/CAS

Hospital Universidade Unidade Santa Catarina

Rua Catulo Brevigueri, s/n
Bairro Santa Catarina

Prédio da Administração Sala 27
CEP.36036-110

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

APÊNDICE C – Entrevista

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

SERVIÇO DE HEPATOLOGIA-CAS/HU

Pesquisa: Incidência de Episódio Depressivo em pacientes com Hepatite C Crônica tratados com Interferon Peguilado e Ribavirina

ENTREVISTA INICIAL

Data da entrevista: ___/___/___

Nome do paciente: _____

Sexo: feminino masculino Data de Nascimento: ___/___/___

Cor: _____ Grau de escolaridade: _____ Profissão: _____

End: _____ Tel: _____

MC: _____ Genótipo: _____ Carga viral: _____

Grau de fibrose: _____ Grau de atividade inflamatória: _____

Antecedentes cirúrgicos?

Sim Não De que tipo? _____ Quando? _____

Recebeu transfusão de sangue e/ou hemoderivados?

Sim Não Quando? _____ Quantas vezes? _____

Usuário de droga injetável, inalável e/ou pipada.

Sim Não Qual? _____ Quando? _____

Colocou tatuagem?

Sim Não Quando? _____

E piercing?

Sim Não Quando? _____

Acupuntura?

Sim Não Quando? _____

Profissional da saúde?

Sim Não Ocupação: _____ Tempo: _____

Foi submetido à hemodiálise?

Sim Não Quando? _____

Frequentou manicure, podólogo, consultório odontológico sem material esterilizado ou pessoal?

Sim Não Quando? _____

Homo Hetero Bissexualismo Uso de preservativos Sim Não

Promiscuidade sexual (>3 parceiros em 6m)

Sim Não

DST:

Sim Não Qual? _____

Presença de comorbidades?

Sim Não Qual? _____

Histórico familiar de ansiedade:

Sim Não Grau de Parentesco: _____

Histórico familiar de depressão:

Sim Não Grau de Parentesco: _____

História anterior de Ansiedade?

Sim Não Há quanto tempo? _____

História anterior de depressão?

Sim Não Há quanto tempo? _____

Uso de medicações psicotrópicas:

Sim Não Qual? _____ Há quanto tempo? _____

Tipo de tratamento:

Interferon Peguilado associado à Ribavirina

Início do tratamento: ____/____/____

Assinatura do Pesquisador

ANEXOS

ANEXO A – Instrumentos de avaliação

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

Instruções: Leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

<p>A 1) Eu me sinto tenso ou contraído: 3() A maior parte do tempo 2() Boa parte do tempo 1() De vez em quando 0() Nunca</p> <p>D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes 0() Sim, do mesmo jeito que antes 1() Não tanto quanto antes 2() Só um pouco 3() Já não sinto mais prazer em nada</p> <p>A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer: 3() Sim, e de um jeito muito forte 2() Sim, mas não tão forte 1() Um pouco, mas isso não me preocupa 0() Não sinto nada disso</p> <p>D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas: 0() Do mesmo jeito que antes 1() Atualmente um pouco menos 2() Atualmente bem menos 3() Não consigo mais</p> <p>A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações: 3() A maior parte do tempo 2() Boa parte do tempo 1() De vez em quando 0() Raramente</p> <p>D 6) Eu me sinto alegre: 3() Nunca 2() Poucas vezes 1() Muitas vezes 0() A maior parte do tempo</p> <p>A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado: 0() Sim, quase sempre 1() Muitas vezes 2() Poucas vezes 3() Nunca</p>	<p>D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas: 3() Quase sempre 2() Muitas vezes 1() De vez em quando 0() Nunca</p> <p>A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago: 0() Nunca 1() De vez em quando 2() Muitas vezes 3() Quase sempre</p> <p>D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência: 3() Completamente 2() Não estou mais me cuidando como deveria 1() Talvez não tanto quanto antes 0() Me cuido do mesmo jeito que antes</p> <p>A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum: 3() Sim, demais 2() Bastante 1() Um pouco 0() Não me sinto assim</p> <p>D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir: 0() Do mesmo jeito que antes 1() Um pouco menos do que antes 2() Bem menos do que antes 3() Quase nunca</p> <p>A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico: 3() A quase todo momento 2() Várias vezes 1() De vez em quando 0() Não sinto isso</p> <p>D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa: 0() Quase sempre 1() Várias vezes 2() Poucas vezes 3() Quase nunca</p>
--	---

ANEXO B - BDI II– Beck Depression Inventory

Nome do paciente:**Data da aplicação:**

Instruções: Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Leia cada grupo de afirmações com atenção, e escolha em cada grupo **a afirmação** que melhor descreve como você tem se sentido **nas últimas duas semanas, incluindo hoje**. Circule o número ao lado da afirmação que escolheu. Se várias afirmações no grupo forem igualmente válidas, circule o número mais alto desse grupo. Não escolha mais de uma afirmação por grupo, inclusive no item 16 (Mudanças no padrão de sono) e no item 18 (Mudanças no apetite).

<p>1-Tristeza 0 Não me sinto triste 1 Sinto-me triste grande parte do tempo 2 Estou sempre triste 3Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar</p> <p>2-Pessimismo 0Não estou desanimado/a quanto ao meu futuro 1Sinto-me mais desanimado/a quanto ao meu futuro do que antes 2Não tenho esperanças de que as coisas darão certo para mim 3Sinto que não há esperanças para o meu futuro e que só irá piorar</p> <p>3-Fracasso no passado 0Não me sinto um fracasso 1Fracassei mais do que deveria 2Quando penso no meu passado, vejo muitos fracassos 3Sinto que sou um fracasso total como pessoa</p> <p>4-Perda de prazer 0As coisas de que eu gosto me dão tanto prazer quanto antes 1Não aprecio as coisas tanto quanto antes 2As coisas de que eu gostava antes me dão muito pouco prazer 3As coisas de que eu gostava antes não me dão nenhum prazer</p> <p>5-Sentimentos de culpa 0Não me sinto muito culpado/a 1Sinto-me culpado/a em relação a muitas coisas que fiz ou deveria ter feito 2Sinto-me bastante culpado/a na maior parte do tempo 3Sinto-me sempre culpado/a</p>	<p>6-Sentimentos de punição 0Não sinto que estou sendo castigado/a 1Sinto que posso ser castigado/a 2Acho que vou ser castigado/a 3Sinto que estou sendo castigado/a</p> <p>7-Descontentamento consigo mesmo/a 0Sinto o mesmo de sempre em relação a mim mesmo/a 1Perdi a confiança em mim mesmo/a 2Estou decepcionado/a comigo mesmo/a 3Não gosto de mim mesmo/a</p> <p>8-Autocrítica 0Não me critico ou me culpo mais do que normalmente 1Sou mais crítico/a em relação a mim mesmo/a do que costumava ser 2Eu me critico por todos os meus defeitos 3Eu me culpo por todas as coisas ruins que acontecem</p> <p>9-Pensamentos ou desejos suicidas 0Não penso em me matar 1Penso em me matar, mas não o faria 2Eu gostaria de me matar 3Eu me mataria se tivesse oportunidade</p> <p>10-Choro 0Não choro mais do que costumava 1Choro mais do que costumava 2Choro por tudo e por nada 3Sinto vontade de chorar, mas não consigo</p>
---	---

<p>11-Agitação 0 Não estou mais inquieto/a ou agitado/a do que normalmente 1 Sinto-me mais inquieto/a ou agitado/a que normalmente 2 Sinto-me tão inquieto/a ou agitado/a que é difícil ficar parado/a 3 Sinto-me tão inquieto/a ou agitado/a que preciso ficar me movimentando ou fazendo algo</p> <p>12-Perda de interesse 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou atividades 1 Tenho menos interesse pelas outras pessoas ou coisas do que antes 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas ou coisas 3 É difícil me interessar por qualquer coisa</p> <p>13-Indecisão 0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Acho mais difícil tomar decisões do que normalmente 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões do que antes 3 Tenho dificuldade em tomar qualquer tipo de decisão</p> <p>14-Sentimento de inutilidade 0 Não sinto que sou inútil 1 Não me considero tão vaidoso/a e útil como antes 2 Sinto-me mais inútil em comparação com as outras pessoas 3 Sinto-me absolutamente inútil</p> <p>15-Perda de energia 0 Tenho a mesma energia de sempre 1 Tenho menos energia do que costumava ter 2 Não tenho energia suficiente para fazer muitas coisas 3 Não tenho energia suficiente para fazer nada</p> <p>16-Mudanças no padrão de sono 0 Não senti nenhuma mudança no meu padrão de sono ----- 1a Durmo um pouco mais do que normalmente 1b Durmo um pouco menos do que normalmente ----- 2a Durmo muito mais do que normalmente 2b Durmo muito menos do que normalmente ----- 3a Durmo a maior parte do dia 3b Desperto 1 a 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir</p>	<p>17-Irritabilidade 0 Não estou mais irritável do que normalmente 1 Estou mais irritável do que normalmente 2 Estou muito mais irritável do que normalmente 3 Estou sempre irritável</p> <p>18-Mudanças no apetite 0 Não senti nenhuma mudança no meu apetite ----- 1a Tenho um pouco menos apetite do que normalmente 1b Tenho um pouco mais apetite do que normalmente ----- 2a Tenho muito menos apetite do que antes 2b Tenho muito mais apetite do que normalmente ----- 3a Não tenho nenhum apetite 3b Sinto vontade de comer a toda hora</p> <p>19-Dificuldade de concentração 0 Consigo me concentrar tão bem quanto antes 1 Não consigo me concentrar tão bem quanto normalmente 2 Tenho dificuldade em manter a atenção em qualquer coisa durante muito tempo 3 Sinto que não consigo me concentrar em nada</p> <p>20-Cansaço ou fadiga 0 Não me sinto mais cansado/a ou fatigado/a do que normalmente 1 Fico mais cansado/a ou fatigado/a com mais facilidade do que normalmente 2 Sinto-me cansado/a ou fatigado/a demais para fazer muitas das coisas que costumava fazer 3 Sinto-me cansado/a ou fatigado/a demais para fazer a maioria das coisas que costumava fazer</p> <p>21-Perda de interesse por sexo 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Tenho menos interesse por sexo do que antes 2 Tenho muito menos interesse por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo</p>
--	---

ANEXO C – Comprovante de submissão do artigo

Arquivos de Gastroenterologia - Manuscript ID AG-2015-0036

From: secretariaarqgastr@hospitaligesp.com.br

To: bellaliguori@hotmail.com

CC: bellaliguori@hotmail.com, lincoln@gedcenter.com.br, fabiohlpace@gmail.com

Subject: Arquivos de Gastroenterologia - Manuscript ID AG-2015-0036

Body: 09-May-2015

Dear Mrs. VABO:

Your manuscript entitled "Depressive Episode Incidence in Patients with Chronic Hepatitis C treated with Pegylated Interferon and Ribavirin" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Arquivos de Gastroenterologia.

Your manuscript ID is AG-2015-0036.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/ag-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Arquivos de Gastroenterologia.

Sincerely,
Arquivos de Gastroenterologia Editorial Office