

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno

**Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes Portadores de Hepatite C Crônica em  
Tratamento**

Pelotas  
2018

Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno

**Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes Portadores de Hepatite C Crônica em  
Tratamento**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Saúde e Comportamento.

Orientadora: Gabriele Cordenonzi Ghisleni

Pelotas

2018

**B928a** Bueno, Elza Cristina Miranda da Cunha  
**Avaliação clínica e laboratorial de pacientes portadores de hepatite C crônica em tratamento.** / Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno. – Pelotas: UCPEL, 2018.

111 f.

Tese (doutorado) – Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Pelotas, BR-RS, 2018. Orientadora: Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

1.hepatite c. 2. fibrose hepática. 3. alterações hematológicas. 4. IL28B. I. Ghisleni, Gabriele Cordenonzi, or. II. Título.

CDD 610

Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno

**Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes Portadores de Hepatite C Crônica em  
Tratamento**

Conceito final: \_\_\_\_\_

Aprovado em: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA:

---

Prof(a). Dr(a). Maria Cristina Gonzalez

Universidade Católica de Pelotas

---

Prof(a). Dr(a). Márcio Osório Guerreiro

Universidade Federal de Pelotas/Universidade Católica de Pelotas

---

Prof(a). Dr(a). Danise Senna de Oliveira

Universidade Federal de Pelotas

---

Orientador – Prof(a). Dr(a). Gabriele Cordenonzi Ghisleni

## **Dedicatória**

Ao meu filho Matheus que nasceu durante o período de elaboração deste trabalho.

## Agradecimentos

A Deus, pois sem ele nada seria possível.

À minha orientadora Gabriele Ghisleni pelo carinho, compreensão, dedicação, disponibilidade, empenho e agradável convívio durante o período de Mestrado e após no Doutorado.

Ao meu colega e amigo Lysandro Nader pela amizade, ajuda profissional, apoio e suporte dentro e fora do trabalho durante estes anos.

Ao meu pai, minha mãe, minha sobrinha Luiza e meu esposo Alexandre pelo amor e compreensão.

Aos meus amigos e familiares que souberam entender minhas ausências e me apoiaram durante esta trajetória

À equipe do CAMMI: Estela, Monica, Mariane, Alfredo e Gladis obrigada pela ajuda.

Aos bolsistas do Laboratório de Neurociências da UCPel que ajudaram na coleta e organização do banco de dados: Bruna Farias, Indiara Viegas, William Ribeiro, Andreia Santos, Natalia Carvalho.

Aos pacientes do CAMMI que colaboraram com o estudo e permitiram sua realização.

O amor é paciente, é benigno; o amor não arde em ciúmes,  
Não se ufana, não se ensoberbese,  
Não se conduz inconvenientemente,  
Não procura seus interesses,  
Não se ressentido do mal,  
Não se alegra com a injustiça,  
Mas regozija-se com a verdade;

1 Corintios, cap.13.

## RESUMO

A Hepatite C crônica (HCC) é um preocupante problema de saúde pública, podendo levar o paciente infectado à cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. O tratamento do vírus da Hepatite C (HCV) no Brasil, em pacientes mono infectados, é fornecido conforme o grau de fibrose e genótipo do vírus. É um tratamento dispendioso e em algumas situações apresenta importantes parafeitos. O presente trabalho avaliou pacientes infectados com HCV no pré e durante o tratamento com Peginterferon e Ribavirina e se divide em três partes, divididas por artigos.

No primeiro artigo foi realizado em estudo transversal que avaliou testes não invasivos (APRI, FIB-4 e GPR) em relação à biópsia para avaliação de fibrose hepática avançada conforme os genótipos virais em 94 pacientes no pré-tratamento. A concordância do APRI em relação à biópsia hepática para fibrose avançada apresentou AUROC = 0,67 (IC 95% 0,55-0,79). O index GPR apresenta um AUROC = 0,59 (IC 95% 0,46-0,73) para fibrose avançada, enquanto a FIB-4 apresenta um AUROC = 0,69 (IC 95% 0,58-0,80) para fibrose avançada. Não houve diferença quando comparado os três métodos ( $p=0.306$ ). Houve diferença entre os genótipos quando avaliado o GPR ( $p=0.006$ ) com melhor acurácia relacionada ao genótipo 2 e 3.

No segundo artigo foi realizado um estudo de coorte com 136 pacientes avaliando a influência de fatores sociodemográficos nos parâmetros hematológicos durante as primeiras 12 semanas de tratamento. Os homens apresentaram maiores valores de hemoglobina ao longo do tratamento ( $p = 0,001$ ), enquanto os pacientes mais velhos ( $p = 0,012$ ) e não caucasianos ( $p = 0,008$ ) apresentam valores mais baixos. Os níveis de plaquetas reduziram nos pacientes idosos ( $p = 0,007$ ) e homens ( $p = 0,001$ ) ao longo do tratamento. Em conclusão, fatores sociais como sexo, idade e etnia, mostraram maior impacto nas variáveis hematológicas durante o tratamento da HCC.

No terceiro artigo foi realizado um estudo de coorte que avaliou a associação entre a depressão maior e sintomas depressivos com o polimorfismo (SNP) rs12979860 no gene do IL28B durante as primeiras 12 semanas de tratamento em 90 pacientes. Não houve relação estatisticamente significativa com depressão no pré-tratamento, e ao longo do tratamento. Entretanto, em relação aos sintomas depressivos houve uma associação do alelo-T com maior risco de irritabilidade ( $p=0.021$ ) e tendência para agitação ( $p=0.060$ ) e perda do apetite ( $p=0.072$ ).

**Palavras-chave:** Hepatite C, Fibrose hepática, Alterações hematológicas, IL28B.



## ABSTRACT

Chronic Hepatitis C (CHC) is a worrisome public health problem that can lead the infected patient to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Treatment of Hepatitis C virus (HCV) in Brazil in monoinfected patients is provided according to the degree of fibrosis and genotype of the virus. It is an expensive treatment and in some situations presents important side effects. The objective of this work is to evaluate the patients before and during treatment with Peginterferon and Ribavirin and is divided into three articles.

The first article was a transversal study evaluated noninvasive tests (APRI, FIB-4 and GPR) in relation to liver biopsy to evaluate liver fibrosis according to the viral genotypes in 94 patients in the pre-treatment. The APRI concordance for liver biopsy for advanced fibrosis presented AUROC = 0.67 (95% CI 0.55-0.79). The GPR index represents an AUROC = 0.59 (95% CI 0.46-0.73) for advanced fibrosis, whereas the FIB-4 represents an AUROC = 0.69 (95% CI 0.58-0.80) for advanced fibrosis. No significant difference was found when compared the three tests used ( $p = 0.306$ ). Moreover, when evaluated the tests in relation to the viral genotypes, we found only statistical difference for GPR ( $P = 0.006$ ), with better accuracy for genotype 2-3.

The second article was a Coorte Study evaluated in 136 patients the influence of sociodemographic factors on hematological parameters during the first 12 weeks of treatment. Men had higher hemoglobin levels along the treatment ( $p = 0.001$ ), while older patients ( $p = 0.012$ ) and non-Caucasians ( $p = 0.008$ ) had lower values. Platelet levels decreased in the elderly ( $p = 0.007$ ) and men ( $p = 0.001$ ) along the treatment. In conclusion, social factors such as sex, age and ethnicity showed a greater impact on the hematological variables during CHC treatment.

The third article was a Coorte study evaluated the association between major depression and depressive symptoms and the rs12979860 polymorphism (SNP) in the IL28B gene during the first 12 weeks of treatment in 90 patients. There was no statistically significant relationship with depression in the pre-treatment and during the treatment. However, regarding the symptoms, there was an association of the T-allele with risk for irritability ( $p = 0.021$ ) and a trendy for loss of appetite ( $p=0.072$ ) and agitation ( $p=0.060$ ).

**Key words:** Hepatitis C, Hepatic fibrosis, Hematologic disorders, IL28B.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1-Artigo 1:** Evaluation of noninvasive tests to predict advanced fibrosis..... 55

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1 e 2-Artigo 1-</b> Sociodemographic and clinical characteristics of Hepatitis C patients before treatment.....	<b>56</b>
<b>Tabela 1- Artigo 2-</b> Sociodemographic and clinical characteristics of Hepatitis C patients before treatment.....	<b>68</b>
<b>Tabela 2– Artigo 2-</b> Mean values of laboratorial blood profile during Hepatitis C treatment with peginterferon/ribavirin.....	<b>69</b>
<b>Tabela 3 – Artigo 2-</b> Regression coefficient between socio-demographic characteristics and laboratorial analytics along the Hepatitis C treatment.....	<b>70</b>
<b>Tabela 1- Artigo 3-</b> Sociodemographic and clinical characteristics of Hepatitis C patients according to current depression .....	<b>86</b>
<b>Tabela 2- Artigo 3-</b> Depressive symptoms (BDI 21) in relation to SNP IL28B rs12979860 and Genotypes.....	<b>87</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

AAD	Antivirais de Ação Direta
ALT	Alaninoaminotransferase
AST	Aspartatoaminotransferase
APRI	AST to platelet ratio index
BDI	Inventário de Depressão de Beck
CAMMI	Centro aplicação e monitorização de medicamentos injetáveis
CAPS	Centro de Apoio Psicossocial
DNA	Ácido desoxinucleico
FIB-4	Fibrosis 4
GGT	Gamaglutamyltransferase
GPR	Gamaglutamyltransferase platelet ratio
HCV	Virus da Hepatite C
HCC	Hepatite C crônica
IFN	Interferon
IL28B	Interleucina 28B
IP	Inibidores de Protease
LSN	Limite superior do normal
MINI	Mini Internacional Neuropsychiatric Interview
PegIFN	Inteferon peguilado/Peginterferon
PCR	Reação em cadeia de polimerase
RNA	Ácido desoxiribonucleico
RVR	Resposta Viroológica Rápida
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SNP	Polimorfismo de troca única
UFPel	Universidade Federal de Pelotas

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>14</b>
<b>PROJETO.....</b>	<b>16</b>
<b>1 IDENTIFICAÇÃO.....</b>	<b>17</b>
1.1 Título .....	17
1.2 Titulação .....	17
1.3 Orientador .....	17
1.4 Instituição .....	17
1.5 Curso .....	17
1.6 Linha de pesquisa .....	17
1.7 Data .....	17
<b>2 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>20</b>
<b>4 HIPÓTESES .....</b>	<b>21</b>
<b>5 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>22</b>
<b>6 MÉTODO .....</b>	<b>31</b>
6.1 Delineamento e Participantes.....	31
6.2 Procedimentos e instrumentos.....	31
6.3. Análise dos dados.....	33
6.4. Aspectos éticos.....	34
6.5. Cronograma.....	34
6.6. Orçamento .....	35
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>35</b>

<b>8 ARTIGO 1.....</b>	<b>42</b>
<b>9 ARTIGO 2.....</b>	<b>57</b>
<b>10 ARTIGO 3.....</b>	<b>71</b>
<b>11 CONSIDERAÇÕES FINAIS OU CONCLUSÃO.....</b>	<b>88</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>90</b>
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido .....	91
Anexo B: Questionário e Instrumentos.....	93
Anexo C: Carta de aprovação no comitê de ética.....	107

## APRESENTAÇÃO

Estima-se que três milhões de brasileiros estejam contaminados pelo vírus da Hepatite C (HCV), sendo que o tratamento antiretroviral demanda grandes gastos por parte do Sistema Único de Saúde e traz ainda importante sobrecarga para pacientes e seus familiares. O tratamento do HCV era realizado até o ano de 2015 com Interferon peguilado (PegIFN) e Ribavirina (RBV), e recentemente foram inseridos antivirais de ação direta como novas abordagens farmacológicas no protocolo do Ministério da Saúde, os quais apresentam maiores índices de resposta virológica sustentada (RVS). A indicação do tratamento ao paciente infectado com o HCV depende do grau de fibrose hepática. O padrão ouro ainda é a biópsia, um método invasivo, dispendioso e que traz consigo alguns riscos para a saúde do paciente. Desta forma, a literatura recente tem investigado a necessidade de métodos mais simples e não invasivos para a avaliação de fibrose, como os índices APRI, FIB-4 e GPR que avaliam e estadiam a fibrose através do uso de exames bioquímicos como plaquetas, gamaglutamiltransferase e aspartato aminotransferase. Neste sentido, durante o tratamento da Hepatite C crônica (HCC) é importante a avaliação de características do paciente, como por exemplo, sexo, idade e etnia que possam estar relacionadas a maiores parâmetros como diminuição dos níveis séricos de hemoglobina, leucócitos e plaquetas, podendo antecipar cuidados, otimizando a terapêutica e aumentando as chances de RVS. Outra complicação importante nos pacientes portadores do HCV é a prevalência de transtornos psiquiátricos, sendo o principal deles, a depressão maior no pré-tratamento e relacionada ao uso do PegIFN, podendo ocorrer devido a este agravante, pior aderência ao tratamento, ocasionando interrupções e pior RVS nestes pacientes. É bem descrito na literatura que o tratamento com IFN aumenta os sintomas e a severidade da depressão maior, e após o uso desta medicação nos pacientes com HCV a hipótese citocinérgica da depressão ganhou força na literatura. De grande relevância para o estudo nesta população de pacientes são alterações genéticas no gene que codifica a IL28B, cujos polimorfismos genéticos foram associados à pior RVS durante o tratamento com o PegIFN em pacientes portadores do genótipo 1. Entretanto, poucos estudos avaliaram a possível associação de polimorfismos no gene da IL28B com sintomas ou diagnóstico de depressão maior.

Esta tese faz parte de um estudo que se iniciou para a obtenção do grau de mestra em Saúde e Comportamento da própria doutoranda e o objetivo desta é avaliar o paciente portador de HCC no início do tratamento e ao longo do mesmo, buscando analisar a acurácia dos métodos não invasivos para avaliação de fibrose hepática no pré-tratamento e acompanhar os pacientes durante o

tratamento, avaliando características clínicas ligadas a maior risco de parafeitos, como por exemplo alterações hematológicas que podem ser tão importantes a ponto de causar interrupções na terapia, e transtornos psiquiátricos que também são frequentes durante o tratamento com PegIFN, podendo ter várias causas associadas como polimorfismos genéticos. Este trabalho foi elaborado como um requisito para a obtenção do grau de doutora em Saúde e Comportamento na Universidade Católica de Pelotas.



**PROJETO**

## **1. IDENTIFICAÇÃO**

**1.1 Título:** Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes Portadores de Hepatite C Crônica em Tratamento

**1.2 Doutorando:** Elza Cristina Miranda da Cunha Bueno

**1.3 Orientador:** Gabriele Cordenonzi Ghisleni

**1.4 . Instituição:** Universidade Católica de Pelotas (UCPel) e Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

**1.5 Curso:** Doutorado em Saúde e Comportamento

**1.6 Linha de pesquisa:** Neurociências

**1.7 Data:** 26/03/2018

## 2. INTRODUÇÃO

A história natural da HCC é marcada por uma evolução silenciosa. Os sinais e sintomas são comuns às demais doenças parenquimatosas crônicas do fígado e costumam se manifestar apenas nas fases mais avançadas da doença (MANDELL et al., 2010). Assim, a maioria dos casos são assintomáticos e o diagnóstico da doença geralmente é tardio, ocorrendo décadas após a infecção viral.

Em decorrência da progressão da doença e de suas complicações, que demandam assistência à saúde especializada, a HCC representa um significativo impacto à saúde pública (LAVANCHY et al., 2009). A agressão hepatocelular causada pelo HCV pode resultar em fibrose hepática, cirrose e câncer hepático. Nas fases avançadas da doença, o paciente pode evoluir para óbito (MANDELL et al., 2010). Estima-se que a HCC seja responsável por aproximadamente 700.000 óbitos anuais em consequência de suas complicações, sobretudo a cirrose e o câncer hepático (WHO et al., 2016). Para o diagnóstico sorológico inicial na suspeita de infecção pelo HCV, são utilizados testes de triagem que consistem na detecção de anticorpo, sendo o anti-HCV considerado o principal marcador. O resultado reagente desse marcador deverá ser confirmado por testes moleculares para detecção dos ácidos nucleicos do HCV (HCV-RNA) (MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017).

O tratamento do HCV, quando indicado, é fundamental para evitar a progressão da doença e suas complicações, como câncer e cirrose hepática (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Variáveis clínicas e sociodemográficas dos pacientes com HCV, como idade, sexo, etnia e índice sócio-econômico são medidas importantes a serem consideradas para avaliação, uma vez que podem influenciar durante o tratamento antiviral em relação ao aumento de alterações hematológicas (RAFIQUE et al., 2017, REHMAN et al., 2016).

A literatura tem demonstrado uma associação entre sintomas psiquiátricos, qualidade de vida e HCV, no qual indivíduos portadores do vírus apresentam maior prevalência de sintomas depressivos e ansiosos e pior qualidade de vida em relação à população em geral. Dwight et al. (2000) ressaltam a importância e o impacto que as comorbidades psiquiátricas podem ter na vida das pessoas, sendo possível relacionar esse aspecto com o fato de que os transtornos emocionais podem levar a uma maior exposição a fatores de risco (DWIGHT et al., 2000).

O grau de fibrose hepática tem impacto em relação à gravidade da hepatopatia e tem relação com a resposta ao tratamento do HCV sendo importante o desenvolvimento de métodos simples e efetivos para a realização desta avaliação, como por exemplo, os índices APRI e o GPR, que

utilizam variáveis laboratoriais como aminotransferases, plaquetas e gamaglutamiltransferase para o cálculo, uma vez que a biópsia hepática, considerada o atual método padrão, é cara e possui riscos à saúde do paciente.

Alterações no gene da interleucina-28B (IL28B) se apresentam como um possível fator preditor de RVS sendo também associado com o aumento de sintomas psicossomáticos durante o tratamento nestes pacientes, podendo ser uma forma de identificarmos quais pacientes irão apresentar maior chance de resposta ao tratamento e também maior intensidade de sintomas depressivos.

Este estudo tem como objetivo descrever/avaliar características sócio-demográficas, clínicas, laboratoriais, e psicossociais em pacientes durante o tratamento da HCC. É fundamental a busca de uma melhor compreensão dos fatores associados à HCC, alterações clínicas e psicossociais durante o tratamento e a resposta virológica, buscando oferecer um melhor suporte a estes pacientes promovendo uma maior e melhor aderência ao tratamento, consequentemente aumentando as chances de estes obterem uma RVS e melhorando sua qualidade de vida.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Geral

Este estudo tem como objetivo descrever/avaliar características sócio-demográficas, clínicas, laboratoriais, e psicossociais em pacientes durante o tratamento com Interferon (IFN- $\alpha$ ) convencional ou IFN peguilado (PegIFN) e Ribavirina (RBV) com/sem inibidores de protease (IP) e pacientes em uso de antivirais de ação direta (AAD).

#### 3.2 Específicos

**3.2.1. Artigo 1:** Avaliar o uso do APRI, FIB-4 e GPR como métodos não invasivos para substituição da biópsia hepática para avaliação pré tratamento, bem como avaliar a influência do genótipo viral na relação APRI/FIB-4/GPR/Biopsia hepática.

**3.2.2. Artigo 2:** Estudar a associação das variáveis sócio-demográficas e clínicas com a ocorrência de alterações hematológicas durante o tratamento com PegIFN e RBV.

**3.2.3. Artigo 3:** Avaliar a associação do SNP rs12979860 no gene da IL28B com a resposta virológica nos diferentes genótipos virais e sua associação com depressão e intensidade dos sintomas depressivos.

## 4. HIPÓTESES

**4.1 Hipótese artigo 1:** O APRI, FIB-4 e o GPR apresentarão uma boa relação com a biópsia hepática e podem ser influenciados pelo genótipo viral.

**4.2 Hipótese artigo 2:** Variáveis psicossociais como sexo, etnia e idade possuem influência nas variáveis biológicas/laboratoriais durante o tratamento para o HCV.

**4.3 Hipótese artigo 3:** os pacientes portadores do alelo-C apresentarão maior número de parafeitos e apresentarão maior intensidade de sintomas ao longo do tratamento e diagnóstico de depressão no baseline. O alelo-C do SNP rs12979860 no gene do IL28B será um fator preditivo de resposta virológica durante o tratamento para o HCV para todos os genótipos do vírus.

## 5. REVISÃO DE LITERATURA

Para realizar a busca bibliográfica para a revisão de literatura foram realizadas buscas no Portal CAPES, PubMed, Google acadêmico e as próprias referências dos artigos encontrados. Foram pesquisados artigos nas línguas inglesa e português no período dos últimos 20 anos, com as seguintes palavras-chave e número de artigos encontrados:

APRI and hepatitis c: 433 artigos

FIB-4 and hepatitis c: 298 artigos

GPR and hepatitis c: 0 artigos

GPR: 4 artigos

Depression and hepatitis c: 1109 artigos

Mood disorders and hepatitis c: 331 artigos

BDI and hepatitis c: 72 artigos

IL28B: 72 artigos

Haemoglobin and hepatitis c treatment: 503 artigos

Platelets and hepatitis c treatment: 329 artigos

Leukocytes and hepatitis c treatment: 2661 artigos

Haematological disorders and hepatitis c treatment: 3857 artigos

### 5.1 O Vírus da Hepatite C

O vírus C, da família Flaviviridae, gênero Hepacivirus, é composto por uma cadeia simples de RNA envolta por um envelope de lipídeos. Isolado e identificado em 1989, através de técnicas de biologia molecular, o vírus veio mais tarde a ser discriminado em distintos genótipos, sendo mais comumente encontrados na população brasileira os genótipos 1, 2 e 3. (BUKH et al., 1993, MINISTÉRIO DA SAÚDE 2017).

Estima-se que existam entre 1,4 e 1,7 milhões de pessoas cronicamente infectadas pelo HCV no Brasil – número significativamente inferior às estimativas da Organização Mundial da Saúde (LAVANCHY et al., 2008). Grande parte das pessoas com Hepatite C desconhece seu diagnóstico, e poucos sabem como ocorreu a transmissão ou que existe tratamento para a doença. No Brasil, aproximadamente 10 mil casos são notificados a cada ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A história natural e clínica do HCV apresenta predomínio da descoberta da infecção na fase crônica, sendo que a doença aguda sintomática ocorre em menos de 20% dos pacientes (MEDEIROS et al., 2007). A infecção crônica pelo HCV é definida como uma infecção

persistente por um período de pelo menos 6 meses após a exposição ao vírus, sendo que a evolução costuma ser lenta e a progressão da fibrose até cirrose hepática pode levar um período de até 30 anos (DWIGHT et al., 2000). As formas de transmissão e fatores de risco associados ao HCV são contato com sangue e hemoderivados, uso de drogas endovenosas e compartilhamento de seringas, canudos de cocaína, transmissão vertical, transmissão sexual, exposição percutânea a instrumentos de tatuagem, piercings, lâminas de barbear, alicates de unhas, acidentes ocupacionais e etilismo (pelo comportamento de risco) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

O tratamento para este tipo de infecção durante muitos anos foi realizado apenas com IFN convencional ou PegIFN e RBV, associados ou não com IPs, com dose e tempo total de tratamento (24 ou 48 semanas) variando conforme características como peso do indivíduo, genótipo do vírus, grau de fibrose, e valor da carga viral inicial. Em agosto de 2015 foi lançado um novo protocolo pelo Ministério da Saúde para o tratamento da HCC com a introdução de novas medicações denominadas antivirais de ação direta (AADs) (Sofosbuvir, Daclatasvir e Simeprevir), sendo possível encurtar o tempo de tratamento para 12 a 24 semanas (conforme genótipo e grau de fibrose), mantendo o tratamento com PegIFN para pacientes com genótipo 3. O tratamento da HCC visa controlar a progressão da doença hepática por meio da inibição da replicação viral. De forma geral, a redução da atividade inflamatória impede a evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Segundo Medeiros (2007) entre os objetivos do tratamento estão: a RVS, representada pela ausência de expressão viral seis meses após o término da terapia com IFN, além de aumento da expectativa e melhora da qualidade de vida; redução da probabilidade de evolução para insuficiência hepática terminal (necessidade de transplante hepático) e diminuição do risco de transmissão da doença (MEDEIROS et al., 2007).

A avaliação da resposta ao tratamento com PegIFN e RBV é realizada utilizando a cinética viral na 12<sup>o</sup> semana – resposta virológica precoce (RVP) – com a verificação da carga viral, que deverá cair 2log (100 vezes). Caso não ocorra esta diminuição, o tratamento deverá ser suspenso. Vinte e quatro semanas após o término da terapêutica é avaliada a RVS, representada pelo RNA do HCV indetectável. Mais recentemente, tem sido avaliada a resposta virológica rápida (RVR), caracterizada pela diminuição de 2log na carga viral da 4<sup>a</sup> semana de tratamento. Atualmente com os esquemas sem IFN a avaliação da RVS é realizada em 12 semanas após o término do tratamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

O tratamento do HCV com IFN/PegIFN e RBV determina diversas alterações laboratoriais e possíveis reações adversas que necessitam monitoramento clínico e laboratorial



rigoroso a fim de otimizar as doses terapêuticas e a adesão ao tratamento. Os efeitos colaterais comuns são alterações hematológicas, levando a trombocitopenia, leucopenia e anemia. (RAFIQUE et al., 2017; FRANCESCHI et al., 2000) A terapia com PegIFN pode suprimir a medula óssea levando a citopenias (JADOON et al., 2014). Na maioria dos casos ocorre diminuição da contagem de plaquetas devido à terapia de PegIFN e RBV, que em condições graves pode levar a sangramento necessitando interromper a terapia (REHMAN et al., 2016). No entanto, apenas alguns estudos avaliaram os preditores e fatores de risco para redução da hemoglobina, leucócitos e plaquetas com este regime de tratamento (HU et al., 2012; SULKOWSKI et al., 2004).

### ***5.2 Transtornos Psiquiátricos e Hepatite C***

Os transtornos mentais e comportamentais afetam 25% da população geral e 10% da população adulta em algum momento de suas vidas. A prevalência de transtornos mentais no Brasil, identificada nos serviços de saúde primária chega a 35,5%, sendo a depressão unipolar responsável por 15,8% dos casos (BRANCHI E SCHMIDT, 2001). Os critérios para o diagnóstico dos transtornos de humor são subjetivos e consistem basicamente na observação clínica dos sinais e sintomas, altamente variáveis e muitas vezes contrastantes. Assim, dificuldades no diagnóstico e tratamento estão principalmente relacionadas à ausência de um melhor conhecimento das bases biológicas e etiologia destas doenças, associada a uma ausência de marcadores biológicos com valor preditivo ou diagnóstico (BRANCHI E SCHMIDT, 2001).

A terapia com PegIFN/IFN resulta em um aumento significativo nos sintomas depressivos comparando o pré-tratamento até a 16ª semana, com sintomas neurovegetativos e somáticos da depressão incluindo perda de apetite, fadiga e irritabilidade aumentando nas duas primeiras semanas de terapia e persistindo até o final do tratamento (LOFTIS et al., 2013). Além disso, nos últimos anos uma série de trabalhos tem relatado uma clara associação entre a ativação do sistema imunológico e os sintomas psiquiátricos (MIKOVA et al., 2001; TUGLU et al., 2003). Esta relação foi primeiramente demonstrada pela observação durante a manifestação de doenças infecciosas de comportamentos semelhantes aos sintomas observados em pacientes deprimidos, tais como a letargia, sonolência, fadiga, falta de interesse, falta de apetite e concentração (DANTZER et al., 2009). Além disto, se observou que a terapia com citocinas pró-inflamatórias, utilizada no tratamento de certos tipos de câncer, hepatite e de algumas infecções virais também é capaz de produzir sintomas semelhantes aos sintomas depressivos (PAPANICOLAU et al., 1998; YIRMIYA et al., 2000;

CAPURON et al., 2002; SCHIEPERS et al., 2005). Desta forma, muitos estudos vêm tentando relacionar os níveis de citocinas pró-inflamatórias com a gravidade dos sintomas, demonstrando ainda um aumento nas concentrações destas citocinas no plasma de pacientes deprimidos, embora os resultados da literatura sejam ainda bastante controversos (FROMMBERGER et al., 1997; KAESTNER et al., 2005; PACE et al., 2006).

Em função destes achados, diversas teorias têm implicado a depressão como um fenômeno neuroimunológico, passando pela hipótese citocinérgica da depressão, até a chamada teoria macrofágica da depressão. Essas teorias baseiam-se na idéia de que as citocinas pró-inflamatórias atuam mediando alguns dos aspectos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos (DANTZER et al., 2009). Neste contexto, pacientes com HCC em tratamento com PegIFN/IFN têm apresentado alta prevalência de depressão que pode chegar até 40% ao longo do tratamento, estudos demonstram que sintomas depressivos são sérios complicadores do tratamento com IFN com consequências adversas significativas, uma vez que a depressão é um dos efeitos colaterais mais prevalentes durante o tratamento com este medicamento (CUNHA et al., 2015). Dependendo da gravidade dos sintomas depressivos podem ocorrer psicose e ideação suicida, podendo chegar até 18% conforme alguns trabalhos (JANSEN et al., 1994, LUCACIO et al., 2015)

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina podem ser utilizados como primeira escolha para o tratamento de depressão induzida pelo IFN, e como medicações profiláticas em alguns pacientes (BARALDI et al., 2012; MORASCO et al., 2010; JIANG et al., 2013; ALMEIDA et al., 2010). Portanto, a identificação dos fatores de risco e indivíduos em risco de desenvolver efeitos adversos neuropsiquiátricos é de extrema importância para a realização do tratamento bem como aderência dos pacientes, e melhor qualidade de vida.

### ***5.3 IL28B: Preditor de Resposta ao Tratamento e Associação com Transtornos Psiquiátricos***

Em pacientes portadores do HCV, as taxas de resposta à terapia à base de PegIFN/IFN são heterogêneas variando conforme os genótipos do vírus. Os genótipos 2 e 3 tem apresentado uma melhor resposta ao tratamento, com uma RVS observada em 70-80% dos pacientes com 24 semanas de tratamento com PegIFN e RBV, em relação aos indivíduos portadores do genótipo 1. Embora seja bem conhecido que os genótipos 2 e 3 são mais sensíveis ao IFN do que o genótipo 1, os mecanismos pelos quais o genótipo interfere com a

resposta ao tratamento anti-viral permanece especulativo (OBRIEN et al., 2009; LANGE et al., 2011).

O gene que codifica a IL28B está localizado no braço longo do cromossomo 19 (19q13.13) e codifica o IFN-lambda-3 (IFN-l-3), o qual é potencialmente envolvido na via inflamatória (GE et al., 2009). Os polimorfismos genéticos na IL28B, rs12979860 e rs8099917, residem a 3 e 8 quilobases, respectivamente, a montante do gene IL28B codificando o IFN-3, uma citocina relacionada com IFNs do tipo I. Modelos *in vitro* e *in vivo* demonstraram a importância dos IFN-s em vários patógenos virais, tais como o vírus do herpes simplex, citomegalovírus, vírus da imunodeficiência humana, e vírus da hepatite B (STATTERMAYER et al., 2013).

Um estudo em pacientes infectados com o genótipo 1 do HCV revelou que o genótipo CC do polimorfismo de troca única (SNP) rs12979860 no gene da IL28B, foi associado ao aumento de mais de 2 vezes da taxa de RVS (GE et al., 2009). Uma metanálise recente avaliou a RVS em pacientes com o genótipo 2 e 3 do HCV de acordo com dois polimorfismos no gene da IL28B, o rs12979860 e rs8099917, demonstrando que pacientes com os genótipos CC do rs12979860 ou TT do rs8099917 apresentaram um aumento de 13-15% da RVR e de 5% da RVS (SCHEREIBER et al., 2012). Entretanto, as variações no gene da IL28B parecem fracos preditores pré-tratamento da resposta virológica em pacientes com o genótipo 2 e 3 do HCV em relação aqueles com o genótipo 1. Este fato é suportado pela comparação da razão de chances de polimorfismos favoráveis a RVS em pacientes com genótipo 2 e 3 (1.3 e 1.5 para o genótipo CC do rs12979860 e genótipo TT do rs8099917, respectivamente), e naqueles pacientes com genótipo 1 (5.2 para genótipo CC do rs12979860). Assim, de acordo com esta metanálise, as avaliações destes polimorfismos não apresentam impacto clínico para serem utilizados na condução de uma terapia antiviral nos pacientes com genótipo diferente do 1 (SCHEREIBER et al., 2012).

Já o estudo de Rangnekar e Fontana sugere que variantes no gene da IL28B aumentam as chances de conseguir RVR em caucasianos e asiáticos independente do genótipo do HCV. Os resultados deste estudo demonstram que a IL28B pode ser útil para estratificar as chances de RVS em pacientes com genótipo 2 e 3 que não atingiram a RVR. Dados anteriores sugerem que pacientes com o genótipo 2 e 3 e baixa carga viral que alcançam RVR podem ser candidatos para um tratamento de curta duração com 12 a 16 semanas (MANGIA et al., 2005; VON WAGNER et al., 2005). Portanto, a IL28B pode desempenhar um papel importante no aconselhamento individualizado de pacientes que vão receber terapia antiviral. Uma meta-análise recente demonstra que variantes no gene da IL28B são significativamente associadas

com RVS em pacientes caucasianos com genótipo 2 e 3 tratados com PegIFN e RBV por 24 semanas (RANGNEKAR et al., 2013).

A terapia à base de IFN é complicada por efeitos secundários adversos que vão desde sintomas psiquiátricos severos (incluindo depressão maior e comportamento suicida) (JANSSEN et al., 1994), a neutropenia, a perda de apetite e fadiga (FRIED et al., 2002). Alguns trabalhos associaram o desenvolvimento dos efeitos secundários psiquiátricos com a diminuição da eliminação viral (MADDOCK et al., 2005; RAISON et al., 2009), e é possível que tanto a depuração viral como riscos para efeitos secundários possam compartilhar influências semelhantes (LOFTIS et al., 2004; 2005). Risco de efeitos colaterais durante o tratamento podem ser influenciados por polimorfismos genéticos, incluindo os que afetam o sistema da serotonina (KRAUS et al., 2007; LOTRICH et al., 2009), outras citocinas, tais como IL-6, o receptor para o IFN- $\alpha$  (YOSHIDA et al., 2005), e fosfolipase A2 (SU et al., 2010). É importante prever e prevenir estes efeitos adversos para a conclusão bem-sucedida do tratamento e para o alcance de uma melhor qualidade de vida. Um estudo avaliou a associação entre IL28B e depressão maior encontrando que a perda de energia, piora da qualidade do sono e mudança no apetite eram maiores nos pacientes com alelo-C. Também foi visto que o genótipo C/C está associado a doença hepática mais severa, porém sem significância estatística (LOTRICH et al., 2011). Portanto, é importante explorar polimorfismos na IL28B que além de sua influência sobre a RVS, possam estar relacionados com depressão, fadiga, problemas de sono, e / ou alterações no apetite, a fim de aumentar o conhecimento em relação a estas alterações genéticas e melhorar o atendimento ao paciente e o seu tratamento.

#### ***5.4. Escore APRI e Avaliação de Fibrose Hepática***

A fibrose é o acúmulo excessivo de proteínas da matriz extracelular resultantes de doença hepática crônica; quando existente em fase avançada, induzida por inflamação crônica, eventualmente progride para cirrose e carcinoma hepatocelular. Sendo assim, o prognóstico e tratamento de doenças hepáticas dependem do grau de fibrose hepática (EL RIHIM et al., 2013; VERGINIOL et al., 2014). A HCC é a causa mais comum de cirrose, carcinoma hepatocelular e a indicação principal para o transplante hepático nos Estados Unidos e em muitos países ocidentais. A cirrose e suas complicações são responsáveis por mais de 40.000 mortes por ano nos Estados Unidos (LIN et al., 2011). Estimar o prognóstico, orientar as decisões e o estadiamento preciso da fibrose hepática é de alta importância clínica e para pesquisas relacionadas à hepatologia.

Atualmente, a biópsia hepática é o padrão ouro para a avaliação de fibrose. Porém este procedimento possui algumas limitações importantes como o fato de ser um método invasivo, apresentar altas taxas de complicações, variabilidade na interpretação entre patologistas (até 20 %), e ainda evidência de que os erros de amostragem (até 25-40%) continuam sendo um problema no estadiamento da fibrose em alguns pacientes. Além disso, a capacidade de obter uma amostra adequada para avaliação (possuir pelo menos 10 espaços portas) não é garantida (EL RIHIM et al., 2013; LIN et al., 2011; WAI et al., 2003), e os pacientes são relutantes em relação à realização de várias biópsias repetidas com a finalidade de avaliar a progressão da doença (SHAHEEN et al., 2007). A biópsia é usada para avaliar o grau e estágio da lesão hepática utilizando vários métodos diferentes, incluindo o sistema METAVIR, o Batts-Ludwig, a Associação Internacional para o Estudo do Fígado, e os sistemas de pontuação de Ishak. Mesmo com uma boa amostra de tecido hepático (25 mm ou mais de comprimento), o erro de classificação do METAVIR pode ser próximo a 25% (FERENCINI et al., 2014).

Dessa forma, é cada vez mais importante o surgimento de abordagens não invasivas para avaliar o grau de fibrose hepática em pacientes com HCC. Na atualidade existem métodos pouco invasivos que incluem sintomas e sinais clínicos, exames laboratoriais de rotina, marcadores séricos de fibrose e inflamação, ensaios quantitativos de função hepática e exames de imagem radiológica. No entanto, atualmente, nenhum destes testes ou marcadores é preciso e confiável na avaliação da fibrose hepática (WAI et al., 2003). Vários estudos surgiram para avaliar métodos não invasivos para a avaliação da fibrose hepática. Idealmente o teste deve ser simples, facilmente disponível, barato, confiável e preciso na previsão da fibrose (LIN et al., 2011). Em 2003 Wai et al publicou um estudo no qual validou o índice conhecido como APRI Score (AST to platelet ratio index) que estabelece a relação entre os níveis de aminotransferases e contagem de plaquetas que são parâmetros simples, baratos e disponíveis nos locais mais remotos. (VIANA et al., 2009). O escore APRI é um marcador bioquímico indireto de fibrose hepática, com base nos parâmetros laboratoriais de rotina, refletindo alterações na função hepática (LIN et al., 2011). É importante estudar se existem fatores associados à HCC que podem de alguma forma, influenciar a relação entre a fibrose avaliada por biópsia hepática e o APRI, sendo o genótipo viral um importante fator a ser considerado pela sua importância no tratamento do HCV.

O FIB-4 (Fibrosis 4) foi originalmente descrito em um estudo realizado em pacientes coinfectados com HCV-HIV utilizando a classificação histológica de ISHAK (VALLET-PICHARD et al., 2007), os estudos atualmente disponíveis mostram resultados contraditórios

em relação a acurácia do teste (GOKCAN et al., 2016; VEZOZZO et al., 2017; DE OLIVEIRA et al., 2016; WANG et al., 2015).

Ainda em relação a métodos indiretos para a avaliação da fibrose hepática, recentemente Lemoine realizou um estudo utilizando a gammaglutamiltransferase e plaquetas (GPR) para avaliação de fibrose avançada e cirrose em pacientes portadores de Hepatite B crônica (HBC) no oeste Africano obtendo uma correlação positiva com o escore Metavir. Há poucos estudos utilizando este escore como ferramenta para avaliação dos pacientes com HCV, é importante a avaliação deste teste com potencial de se transformar em mais um recurso de avaliação não invasiva de fibrose apresentando boa acurácia e baixo custo (LEMOINE et al., 2016).

Como a literatura ainda não é clara em relação ao teste que apresenta melhor acurácia para prever grau de fibrose, principalmente fibrose avançada e os resultados apresentados pelos estudos apresentam dados conflitantes, é necessária a realização de mais trabalhos a fim de avaliar qual o teste mais adequado para a avaliação de fibrose hepática entre utilizados atualmente.

### 5.10 Quadro resumo com os principais artigos utilizados

<b>Título Autor Ano Local do estudo</b>	<b>Delineamento do estudo População</b>	<b>Características do estudo</b>	<b>Resultados</b>	<b>Comentários</b>
Interferon Peguilado e Depressão na Hepatite C. Medeiros, LPJ (2007) Rio de Janeiro	Avaliados 40 artigos de revisão publicados de 2002-2007.	Pacientes em tratamento com PegIFN e RBV	O uso do IFN na Hepatite C aumenta os sintomas depressivos.	Avaliados 24 estudos, com ênfase em 5.
Depression, fatigue and functional disability in patients with chronic hepatitis C Dwight, MM LA, USA,2000	Estudo transversal com 50 pacientes com hepatite C crônica	Aplicado MAF fatigue questionnaire e BDI	Depressão em 28% dos pacientes e a severidade foi associada com desabilidade funcional	Fadiga e desabilidade não teve associação importante com a doença hepática
IL28B Polymorphism Is Associated with Both Side Effects and Clearance of Hepatitis C During Interferon-alpha Therapy Lotrich FE, Loftis JM Pittsburgh, Pennsylvania, 2011	133 pacientes foram avaliados prospectivamente durante o tratamento do HCV.	Pacientes com hepatite C crônica foram avaliados usando o BDI e avaliação do polimorfismo na IL28B	Observou-se que o alelo C da IL28B tem associação com RVS e sintomas somáticos durante o tratamento	
The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa Lemoine et al Paris, France /London UK /Gambia Africa,2015	Estudo transversal comparando um novo índice (GPR) com biópsia hepática, Fibroscan, APRI e FIB-4 em 135 pacientes com Hepatite B Crônica	Foram avaliados três grupos de pacientes: pacientes em Gambia e outros dois grupos para validação: um na França e outro em Senegal.	GPR apresentou melhor acurácia que os índices APRI e FIB-4 para prever fibrose avançada nos pacientes com Hepatite B Crônica.	
Hematologic adverse effects and efficacy monitoring in chronic Hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin combination Therapy Rafique et al Lahore, Pakistan 2017	Estudo observacional que avaliou a incidência de efeitos adversos hematológicos em 288 pacientes usando PegIFN e RBV	A avaliação foi realizada através de contato direto com os pacientes, equipe médica e avaliação do registro em prontuários.	Reduções importantes nos valores de hemoglobina foram encontrados nas semanas 4,8 e 12 de terapia.	Presença de anemia foi maior no sexo masculino

## 6. METODOLOGIA

### 6.1 *Delineamento e Participantes*

Foi realizado um estudo de coorte com seguimento de 12 semanas para cada paciente durante o tratamento da HCC. Os pacientes foram selecionados a partir de uma amostra de conveniência no Ambulatório de Gastroenterologia – CAMMI (centro de aplicação e monitorização de medicamentos injetáveis) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Foi incluído no estudo todo paciente com indicação de tratamento conforme Protocolo de Tratamento de Hepatites Virais do Ministério da Saúde de 2011 e suplementos de 2012, 2013 e o novo protocolo de 2015. Os indivíduos que abandonaram o estudo foram incluídos nas análises iniciais. O estudo foi realizado em um período de aproximadamente 96 meses.

A adesão ao tratamento foi acompanhada diretamente através do contato com estes pacientes semanalmente através dos profissionais da área de saúde que atendem no serviço do CAMMI.

***Critérios de inclusão:*** foi incluído todo paciente monoinfectado pelo HCV independente do grau de fibrose hepática e conforme os protocolos do Ministério da Saúde correspondendo aos anos de 2011-2015.

***Critérios de exclusão:*** portadores de coinfeção HCV/HBV ou HCV/HIV, pacientes que não iniciaram o tratamento por apresentarem intercorrências clínicas significativas no pré tratamento.

### 6.2 *Procedimentos e Instrumentos*

#### 6.2.1. *Questionário e Instrumentos*

Foi aplicado um questionário sócio-demográfico e instrumentos diagnósticos para avaliação de transtornos de humor, qualidade de vida (SF-36), escala de eventos estressores e uso de substâncias (ASSIST) para avaliação destes pacientes em três momentos diferentes: o primeiro foi antes do início do tratamento quando da entrada do paciente no serviço de Gastroenterologia, o segundo foi na 4ª semana e o terceiro na 12ª semana. Foram utilizados módulos do Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI), para diagnóstico de depressão e suicídio, episódio hipomaníaco, e transtorno de ansiedade generalizada e o Inventário de depressão de Beck (BDI) para avaliação da intensidade dos sintomas depressivos.



Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI) – entrevista diagnóstica padronizada breve que avalia os transtornos de humor. Esta entrevista de curta duração, entre 15 e 30 minutos de aplicação, é destinada à utilização na prática clínica e de pesquisa, e objetiva classificar os entrevistados de acordo com os critérios do DSM-IV e do CID-10. Com este instrumento se detecta a presença de episódio depressivo. A versão utilizada neste estudo foi a do MINI 5.0 em português, desenvolvida para utilização em cuidados primários e em ensaios clínicos. O instrumento é constituído por módulos diagnósticos independentes que objetivam reduzir o tempo de entrevista. A aplicação estruturada em questões dicotômicas é de fácil compreensão. Todas as seções diagnósticas iniciam por questões que exploram critérios obrigatórios, o que permite a exclusão de diagnóstico em caso de respostas negativas.

Inventário de Depressão de Beck (BDI) – foi utilizado para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos, sendo instrumento aplicado inicialmente em pacientes psiquiátricos, passando a ser amplamente utilizado na área clínica como também na de pesquisa, em pacientes não psiquiátricos e na população em geral (CUNHA 2001). Consiste em uma escala de auto-relato com 21 itens, cada um com quatro alternativas, às quais são atribuídos escores de 0 a 3, subentendendo graus crescentes de depressão. A soma dos itens fornece um escore total, correspondente à intensidade da depressão.

### ***6.2.2. Avaliação Laboratorial e Bioquímica:***

Foram avaliados dados laboratoriais dos pacientes através de exames realizados de rotina durante o tratamento. Os dados estão presentes no prontuário e são eles: valores de hemoglobina, leucócitos, plaquetas, aspartato aminotransferase (AST), alaninoaminotransferase (ALT), gamaglutamiltransferase (GGT), glicemia, grau de fibrose, genótipo, carga viral pré e durante o tratamento.

### ***6.2.3. Cálculo do APRI e do GPR***

Foram utilizadas as seguintes fórmulas para a avaliação do APRI, GPR e FIB-4:

**APRI:  $\text{AST/AST (LSN) /plaquetas (10}^9\text{/L) } \times 100$**

**GPR:  $\text{GGT/ GGT (LSN) /plaquetas (10}^9\text{/L) } \times 100$ .**

**FIB-4 =  $(\text{idade } \times \text{AST (IU/L)}) / (\text{plaquetas (10}^9\text{/L) } \times (\text{ALT (IU/L)})^{1/2})$**

#### **6.2.4 Extração de DNA Bucal:**

Foi coletada amostra de saliva, o material necessário para análise foi obtido através de coletas realizadas com o auxílio de um abaixador de língua de madeira, previamente umedecido em água mineral sem gás. Foi feita a raspagem na cavidade oral, na região malar, para obtenção de células esfoliadas da mucosa bucal. A primeira raspagem foi desprezada. O DNA foi extraído através do Kit PUREGENE™ Gentra Systems e armazenado o DNA a 4°C, ou a -20°C ou -80°C para longo tempo de armazenamento.

#### **6.2.5 Análise de polimorfismos**

Após a extração, o DNA total foi quantificado por espectrofotometria e armazenado a -20°C até a análise molecular. Os polimorfismos foram genotipados utilizando-se o ensaio de discriminação alélica por PCR em tempo real no termociclador *7500 Fast Real-Time PCR System* (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). *Primers* e sondas do tipo *TaqMan MGB* foram designados utilizando-se o software *Primer Express v3.0* e a sequência consenso do gene obtida a partir do *GeneBank* ([HTTP://www.ncbi.nlm.nih](http://www.ncbi.nlm.nih)). As reações de PCR foram realizadas utilizando-se o tampão *TaqMan Genotyping Master Mix* (Applied Biosystems), 900nmol/l de cada *primer*, 200nmol/l cada sonda (VIC e FAM) e 2ng de DNA, conforme determinações do fabricante. Os resultados foram analisados no software *System Sequence Detection v.1.4* (Applied Biosystems). Foi avaliado um polimorfismo no gene da IL28B, o SNP rs12979860 que codifica os alelos C e T, havendo 3 genótipos possíveis o CC, CT e TT. Esta análise foi realizada através do apoio do laboratório Antonello.

### **6.3 Análise de dados**

As análises foram realizadas no pacote estatístico STATA 14.0 utilizando o teste do  $X^2$  para comparação entre variáveis categóricas. ANOVA ou Teste T foram utilizados para comparação de variáveis quantitativas entre os grupos. Análises de regressão logística e análises multivariadas de efeito misto foram aplicadas para avaliar a relação de cada variável analisada com a ocorrência e/ou gravidade dos sintomas psiquiátricos. Os resultados foram apresentados como n (%) ou média  $\pm$  desvio padrão. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

#### 6.4 Aspectos éticos

Foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Número 466/12. Todos os pacientes que aceitaram participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi assegurado o direito à confiabilidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. Os pacientes poderiam apresentar um leve desconforto psicológico ao responder o questionário. Todo o paciente que apresentou diagnóstico de depressão, ansiedade ou risco de suicídio foi encaminhado para o CAPS (Centro de Apoio Psicossocial) ou para o Serviço de Psiquiatria da UFPel.

#### 6.5 Cronograma

Atividades	2014	2015	2016	2017
Revisão bibliográfica				
Submissão ao Comitê de ética				
Qualificação do Projeto				
Coleta de dados				
Digitação dos Questionários				
Análise estatística				
Elaboração do artigo				
Defesa de dissertação				

## 6.6 Orçamento

Item	Quantidade	Custo Unitário (R\$)	Custo Total (R\$)
<b>MATERIAL DE CONSUMO</b>			
Tubos vacutainer para coleta 4ml	1 cx (100 un)	37,80	37,80
Luvas em látex Cx. c/100Un	3 caixas	21,00	63,00
Xerox questionários	1000 cópias	0,20	200,00
Ponteiras plásticas	4 pacotes com 1000	100,00	400,00
Swab e escovinha	200	120,00	240,00
Plásticos em geral			600,00
SNP genotyping Assay	1	1300,00	1300,00
Kit extração de DNA	1 cx(100un)	1400,00	1400,00
Total em material de consumo			4240,8
<b>MATERIAL PERMANENTE</b>			
Total em material permanente			0,00
<b>TOTAL</b>			<b>4240,80</b>

## 7. REFERÊNCIAS

Almeida AG, Guindalini C, Batista-Neves S, Oliveira IR, Miranda-Scippa A, Quarantini LC. Can antidepressants prevent interferon-alpha-induced depression? A review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry* 2010; (32)401-405.

Baraldi, S, Hepgul, N, Mondelli, V, Pariante CM. Symptomatic treatment of interferon-alpha-induced depression in hepatitis C. A systematic review. *J of clin psychopharmacology* 2012; 32(4)531-543.

Branchi, I, Schimidt, MV. In search of the biological basis of mood disorders: exploring out of the mainstream. *Psychoneuroendocrinology* 2001; 36: 305-7.

Bukh, J; Purcell, R. H.; Miller, R. H. At Least 12 Genotypes of Hepatitis C Virus Predicted by Sequence Analysis of the Putative E1 Gene of Isolates Collected Worldwide. *Proceedings*

of the National Academy of Sciences of the United States of America 1993; [S.l.], v. 90, n. 17, p. 8234-38.

Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behavior Immunology* 2002; V 16, 575-80.

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

Cunha ECM, Behrendorf MF, Bavaresco V, Zambrano DN, Bellini J, Kaster MP, Spessato B, Ghisleni G. Genotype 1 of hepatitis C virus increases the risk of major depression: a 12-week prospective study. *General Hospital Psychiatry* 2015; (37): 283–287.

Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunology and Allergy Clinics North America* 2009; V 29 247-64.

De Oliveira, El-Bacha I, Vianna MV, Parisi ER. Utility and Limitations of APRI and FIB-4 to Predict Staging in a Cohort of on Select Outpatients with Hepatitis C. *Ann of Hepatol* 2016; 15 (3): 326-332.

Dwight, M; kowdley, KV; Russo, JE; Ciechanowski, PS. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J of Psychosomatic Research* 2000; V. 59p 311-317.

El Rihim A, Omar KF, Fathlah W, El Attan, Hafez HA, Ibrahim W. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: A systematic review and metanalysis. *Arab J of Gastroenterol* 2013; 44-50.

Franceschi L, Fattovich G, Turrini, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, Noventa F, et al. Hemolytic Anemia Induced by Ribavirin Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: Role of Membrane Oxidative Damage. *Hepatology* 2000; 31:997-1004.

Ferenci P, Aires R, Beavers KL, Curescu M, Ferreira PR, Gschwantler Mel tal. Predictive value of FIB-4 and APRI versus METAVIR on sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C patients. *Hepatol Int* 2014; 8:83–93.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2002; V 347 (13), 975-982.

Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fräulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6 (IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and

after remission. *European Archives Psychiatry Clinical Neurosciences* 1997; V 247, 228-233.

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461:399–401.

Gökcan H, Kuzu UB, Öztaş E, Saygılı F, Öztuna D, Suna N, Tenlik I, Akdoğan M, Kaçar S, Kılıç ZMY, Kayaçetin E. The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 156-64.

Hu CC, Weng CH, Lin CL, Tien HC, Kuo YL, Chien CH et al. Predictors of Changes in Hemoglobin Levels in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Ribavirin Plus Pegylated Interferon- $\alpha$ . *Renal Failure* 2012; 34(4): 429–434.

Jadoon SA, Ahmed A, Jadoon HA. Effect of Standard interferon and Ribavirin on haemoglobin level in Hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014; 26 (4):510–2.

Janssen H, Brouwer J, van der Mast R, Schalm S. Suicide associated with alfa-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *J Hepatol.* 1994; 21:241–243.

Jiang HY, Deng M, Zhang YH, Chen HZ, Chen Q, Ruan B. Specific serotonin reuptake inhibitors prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C: A meta-analysis. *Clin gastroenterol and hepatol* (in press), 2013.

Kaestner F, Hettich M, Peters M, Sibrowski W, Hetzel G, Ponath G, Arolt V, Cassens U, Rothermundt M. Different activation patterns of proinflammatory cytokines in melancholic and non-melancholic major depression are associated with HPA axis activity. *J of Affective Disorders* 2005; V 87, p 305-311.

Kraus MR, Al-Taie O, Schefer A, Pfersdorff M, Lesch KP, Scheurlen M. Serotonin-1A receptor gene (HTR1A) variation predicts interferon-induced depression chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007; 132:1279–1286.

Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2011; 55: 692–701.

Lavanchy, D. Chronic Viral Hepatitis as a Public Health Issue in the World. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, [S.l.], v. 22, n. 6, p. 991-1008, 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691808000826>>. Acesso em: 27 jul. 2017.

Lemoine M, Shimakawa Y, Nayagam S, Khalil M, Suso P, Lloyd J, Goldin R et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and

cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut* 2015; 0:1–8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309260.

Lin ZH, Yong-Ning X, Quan-Jiang D, Qin W, Xiang-Jin J, Shin-Hui Z, Sun Y Xuan S. Performance of the aspartate-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C related fibrosis: an up to date meta-analises. *Hepatology* 2011; V3N3, 726-736.

Loftis JM, Hauser P, Rifai MA. The association between viral clearance and depression in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha and ribavirin. *Brain Behav Immun* 2005; 19:271–272.

Loftis JM, Socherman RE, Howell CD, Whitehead AJ, Hill JA, Dominitz JA, Hauser P. Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci Lett* 2004; 365:87–91.

Loftis, JM, Patterson, AL, Wilhelm, CJ, McNett, H, Morasco BJ, Huckans, M, Morgan T, Saperstein, S, Asghar, A, Hauser, P. Vulnerability to somatic Symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: a 16-week prospective study. *J psychosomatic research* 2013; 74:57-63.

Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M, Pollock BG. Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 344–348.

Lotrich FE, Loftis JM, Ferrell R, Rabinovitz M, and Hauser P. IL28B Polymorphism Is Associated with Both Side Effects and Clearance of Hepatitis C During Interferon-Alpha Therapy. *J Interferon & Cytokine research* 2011; V 31- 3.

Lucacio LA, Dumitrasco DI. Depression and suicide ideation in chronic hepatitis C patients untreated and treated with interferon: prevalence, prevention, and treatment. *Annals of Gastroenterology* 2015; 28: 440-447.

Maddock C, Landau S, Barry K, Maulayah P, Hotopf M, Cleare A, Norris S, Pariante CM. Psychopathological symptoms during interferon-alpha and ribavirin treatment: effects on virologic response. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 332–333.

Mandell, Douglas and Bennett's. PRINCIPLES AND PRACTICE OF INFECTIOUS DISEASES. 7th Edition Elsevier. Philadelphia. 2010.

Mangia A, Santoro R, Minerva N et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352: 2609–2617.

Medeiros LPJ; Lima MBC, Mello CEB, Vianna LMA. Interferon Peguilado e Depressão na Hepatite C. *Cadernos Brasileiros de Medicina*, 2007; Vol XX (N1,2,3,4) 35-46.

- Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *European Neuropsychopharmacol* 2001; 11:203-8.
- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Co-Infecções. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2011.
- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Co-Infecções. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2013.
- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Co-Infecções. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2015.
- Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Co-Infecções. Serie A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2017.
- Morasco BJ, Loftis JM, Indest DW, Ruimy S, Davison JW, Felker B, Hauser P. Prophylactic antidepressant treatment in patients with hepatitis C on antiviral therapy: A Double-blind, placebo-controlled Trial, *Psychosomatics* 2010; .51(5)410-408.
- O'Brien TR. Interferon-alfa, interferon lambda and hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1048–50.
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim CM. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 2006; V 163, 1630-3.
- Papanicolau DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Annals Internal Medicine* 1998; V 128: 127-37.
- Rafique G, Bukhsh A, Gul A, Khiljee S, Ashraf M and Omer MO. Hematologic adverse effects and efficacy monitoring in chronic Hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin combination therapy. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017; 30(1): 011-016
- Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwinw BJ, Vogt GJ, Massung BS, Miller AH. Activation of CNS inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol psychiatry* 2009; 15; 65 (4): 296-303.
- Rangnekar AS and Fontana RJ. IL-28B polymorphisms and the response to antiviral therapy in HCV genotype 2 and 3 varies by ethnicity: a meta-analysis. *J of Viral Hepatitis*, 2013; 20. 377–384.



- Rehman AU, Ali F, Ali M Alam I, Khan AW. Changes in Hematological Parameters with Pegylated Interferon in Chronic Hepatitis C Virus Infected Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17 (5), 2485-2490.
- Schreiber J, Moreno C, Garcia B, Louvet A, Trepo E, Henrion J, Thabu D, Mathurin P, Deltenre P. Meta-analysis: the impact of IL28B polymorphisms on rapid and sustained virological response in HCV-2 and -3 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 353–362.
- Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry* 2005; V 29, p 201-17.
- Shaheen and Myers. Diagnostic Accuracy of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for the Prediction of Hepatitis C–Related Fibrosis: A Systematic Review. *Hepatology* 2007; V46, N3.
- Stattermayer AF, Stauber R, Hofer H, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer MT, Zinober K *et al.* Impact of *IL28B* Genotype on the Early and Sustained Virologic Response in Treatment-Naïve Patients With Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol and Hepatol* 2011; V9, N4.
- Su K-P, Huang S-Y, Peng C-Y, Lai H-C, Huang C-L, Chen Y-C, Aitchison KJ, Pariante CM. Phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 genes influence the risk of interferon- $\alpha$ -induced depression by regulating polyunsaturated fatty acids levels. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 550–557.
- Sulkowski M. S, Wasserman R, Brooks L, Ball L and Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus Infection. *J Viral Hepat*, 2004; 11: 243– 250.
- Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and treatment response and major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2003; 170:429-33.
- Verginiol J, Bouvisier J, Contzac C, Bertrouts S, Foucher J, Angel C, Chermak F, Hubert F, Menouche W, Obert F, Ledinghen V, Cales P. Evolution of non invasive tests of liver fibrosis is associates with prognosis in patients with chronic hepatitis c. *Hepatology* 2014; V08, N1, 65-76.
- Viana MSVB; Takei K; Yamaguti DC; Guz B, Strauss E. Use of AST platelet ratio index (APRI Score) as an alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic hepatitis C. *Annals of Hepatology* 2009; 8(1): 26-31.

Von Wagner M, Huber M, Berg T et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522–527.

Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram H and Lok ASF. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2003; V 38, N2.

Wang CC, Liu CH, Lin CL, Wang PC, Tseng TC, Lin HH et al. Fibrosis index based on four factors better predicts advanced fibrosis or cirrhosis than aspartate aminotransferase /platelet ratio index in chronic hepatitis C patients *J of the Formosan Medical Association* 2015; 114, 923-928.

Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.

Vezozzo DCP, Andrade A, Mazo DFC, Nunes V, Guedes AL, Ragazzo TG et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World J Hepatol* 2017; 18- 9(8): 436-442.

WHO (World Health Organization). Hepatitis. Atualização de 28 ago 2016b. Disponível em: <<http://www.who.int/hepatitis/en>>. Acesso em 28 ago. 2016.

Yirmiya R, Pollak Y, Morag M, Reichenberg A, Barak O, Avitsur R, Shavit Y, Ovadia H, Weidenfeld J, Morag A, Newman ME, Pollmächer T. Illness, cytokines, and depression. *Annals of New York Academy Sciences* 2000; V 917, p 478-87.

Yoshida K, Alagbe O, Wang X, Woolwine B, Thornbury M, Raison CL, Miller AH. Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of Interferon induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings. *Neuropsychobiology* 2005; 52:55–61.

**ARTIGO 1**

**ARTIGO 1****Are FIB-4, APRI and GPR good predictors for liver fibrosis in Hepatitis C patients according to virus genotypes?**

Elza Cristina Miranda da Cunha<sup>1,2\*</sup>, Bruna Brandão Farias<sup>1</sup>, Natalia Xavier Carvalho<sup>1</sup>, Christian Loret de Mola<sup>3</sup>, Lysandro Alsina Nader<sup>2</sup>, Gabriele Ghisleni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Neurociências Clínicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil.

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Brazil

**\* Corresponding Author**

Elza Cristina Miranda da Cunha (ecmirandacunha@gmail.com)

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Centro de Ciências da Vida e da Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Rua Gonçalves Chaves 373

96015560

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Phone: +55 53 2128 8031

FAX: +55 53 2128 8229

**Running head:** Non-invasive markers and hepatic fibrosis

**Disclosures**

The authors of this paper do not have any potential conflict of interests in connection with this manuscript.

**Funding**

None declared

**Abstract**

**Background:** Chronic Hepatitis C is the most common cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The accurate staging of hepatic fibrosis becomes a clinical priority to better estimate the prognosis and guide management decisions for patients infected with hepatitis C virus. Noninvasive approaches based on routine and low cost tests to assess liver fibrosis have been used toward increase the possibility of clinical use in the daily practice. **Methods:** This study is a convenience cohort where 94 chronic Hepatitis C patients were followed-up by 12 weeks during the antiviral therapy. All patients underwent liver biopsy and through laboratory data, the values for noninvasive methods, APRI, FIB-4 and GPR, were calculated to assess the accuracy of the tests in relation to liver biopsy, also considering the viral genotypes. **Results:** The concordance of APRI in relation to liver biopsy for advanced fibrosis was AUROC=0.67 (CI 95% 0.55-0.79). The GPR method represent an AUROC=0.59 (CI 95% 0.46-0.73) for advanced fibrosis, while FIB-4 represent an AUROC=0.69 (CI 95% 0.58-0.80) for advanced fibrosis. No statistically significant difference was found between the tests ( $p = 0.306$ ). When we evaluated the tests in relation to the genotypes we found statistical difference in GPR ( $P = 0.006$ ). **Discussion:** In conclusion the results showed no good accuracy for all index evaluated in our population, as considered in the literature as the reference value. Further studies with different populations are necessary to better clarify the accuracy of these noninvasive methods to clinical practice.

**Key Words:** Hepatic fibrosis; advanced fibrosis; Liver biopsy; Hepatitis C treatment; Cirrhosis

## 1. Introduction

Estimated global prevalence of chronic Hepatitis C (CHC) ranging between 2-3% and 1.38% in Brazil and CHC is the most common cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma, and the leading indication for liver transplantation in the United States and many Western countries [1-3]. Chronic viral hepatitis and liver cirrhosis are responsible for a significant burden in Brazil affecting mainly men and individuals in their productive years [3].

The prognosis and management of chronic liver diseases depend on the liver fibrosis degree [4, 5]. Therefore, the accurate staging of hepatic fibrosis becomes a clinical priority to better estimate the prognosis and guide management decisions for patients infected with Hepatitis C virus (HCV). Treatment should be indicated for patients with advanced fibrosis ( $F \geq 3$ ) because of the risk of evolution to cirrhosis and its associated complications [6, 7].

Currently, liver biopsy is the gold standard for this purpose. Unfortunately, as an invasive method, this procedure have some limitations due complications for the patients, variability in pathological interpretation (as high as 20%), and sampling error (up to 25%) that remains a problem in accurate fibrosis staging for individual patients. [8]. Nowadays, noninvasive approaches to assess histology in CHC patients have been established, however, none of these tests or markers alone is accurate or reliable in predicting in particular, liver fibrosis [9].

Therefore, many efforts has been focused on the evaluation of noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis, particularly, simple, inexpensive and readily available tests, that could be reliable and accurate in predicting liver fibrosis [1]. In this context, the most important tests that have arised are the Fibrosis-4 (FIB-4), aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI), and the more recently test used for chronic Hepatitis B, the gama-glutamyltransferase to platelet ratio index (GPR) [10]. These models are based on routine and low cost tests and can increase the possibility of clinical use in the daily practice [2, 9, 10]. The current literature still brings conflicting data regarding these tests, showing positive as well as negative results [9, 11-15]. Regarding GPR, there are still few studies evaluating its usefulness in predicting hepatic fibrosis in patients with HCV [10, 16, 17]. Moreover, the literature is also scarce on the evaluation of these indirect markers of hepatic fibrosis according to viral genotype on hepatic fibrosis, since genotype is related to the severity of the liver condition, being reasonable to speculate that it might also play an important role in liver fibrosis.

Therefore, the aim of this study is evaluate the accuracy of these tests to predict advanced fibrosis in patients with CHC, especially GPR, which has been little studied in this population of patients. Here, we also aim to evaluate the influence of the viral genotype on these markers, increasing or decreasing the chance of a correct patient classification by their degree of fibrosis as the result of these tests.

## **2. Methods**

### **2.1. Sample and study design**

This is a cross-sectional study nested to a cohort of convenience CHC patients followed-up by 12 weeks during the antiviral therapy. The diagnosis of CHC was established by the presence of HCV antibody on ELISA, and confirmed by the presence of HCV ribonucleic acid HCV RNA (HCV RNA), using qualitative polymerase chain reaction assays.

The study was performed from February 2013 to May 2016, in Gastroenterology Outpatient Clinic - Injectable Medication Monitoring and Application Center - in Medicine Faculty of Federal University of Pelotas (UFPel), Rio Grande do Sul, Brazil. The sample consisted of 94 patients with treatment indication according to the Treatment Protocol of Viral Hepatitis of the Health Ministry (2011-2015) [7, 18]. The treatment was based in drugs used for the CHC in Brazil, Peginterferon in association with Ribavirin (mean dose of 13 mg/kg/day) for 24 to 48 weeks depending on the virus genotype, viral load and fibrosis degree. The recommendation for CHC treatment in Brazil, which prioritize  $F \geq 3$  patients according to the 2015 Brazilian Protocol for HCV treatment [7]. A socio-demographic questionnaire was applied at the baseline, before the beginning of the antiviral therapy.

Inclusion criteria: patients older than 18 years, mono-infected with C virus and liver biopsy evaluated by the Metavir System. Exclusion criteria: patients under 18 years of age, co-infected and patients without biopsy evaluated by the Metavir System

All ethical principles established by the National Health Council in Resolution No. 466/12 were respected. All patients who agree to participate in the research provided a written informed consent. The study was approved by the Catholic University's Ethics Committee (151.642 and 658087).

## 2.2. Laboratorial data

Laboratorial information such as the biochemical analysis, degree of fibrosis, virus genotype and viral load values were obtained from the medical records in UFPel Hospital along the antiviral therapy. The following laboratory variables were studied: aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyltransferase (GGT) and platelet count. Taking into account that genotypes 2 and 3 have similar treatment indication for CHC and genotype 1 demonstrates a worse disease prognosis as well as a poorer response to Interferon treatment, all analysis were conducted considering the effects of genotype 2/3 in relation to genotype 1. The liver biopsy, the reference standard for assessing fibrosis, was evaluated using the METAVIR scoring system. Fibrosis was staged on a 0–4 scale: F0 = no fibrosis, F1 = mild fibrosis, F2 = moderate fibrosis, F3 = moderate–severe fibrosis and F4 = cirrhosis, according to the METAVIR scoring system. These definitions represented at least significant fibrosis and influenced the management of the patients in terms of treatment indications. High viral load was defined by values above 600,000 IU/mL and low viral load by less than 600,000 IU/mL.

## 2.3. FIB-4, APRI and GPR scores

The formulas for GPR, APRI, and FIB-4 are as follows:

$$\text{FIB-4} = (\text{age (years)} \times \text{AST (IU/L)}) / (\text{platelet count (10}^9\text{/L)} \times (\text{ALT (IU/L)})^{1/2});$$

$$\text{APRI} = (\text{AST (IU/L)} / \text{ULN of AST}) / \text{platelet count (10}^9\text{/L)} \times 100;$$

$$\text{GPR} = (\text{GGT (IU/L)} / \text{ULN of GGT}) / \text{platelet count (10}^9\text{/L)} \times 100.$$

The results obtained were used to plot three ROC (Receiver Operating Characteristic) curves to determine the best cutoff points for advanced hepatic fibrosis (F3 and F4). The value used as the upper limit of normality (ULN) for AST was 40 for men and 37 for women, and 50 for GGT according to the reference value used at the UFPel Hospital. The cutoff points used by the Ministry of Health protocol in Brazil for the evaluation of advanced fibrosis was 2.0 for APRI and 3.25 for FIB-4.

## 2.4. Statistical Analysis

Socio-demographic and clinical characteristics of CHC patients were described by simple frequencies. Variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or number and percentage. ROC and area under the curve (AUROC) were used to analyze the accuracy of the non-invasive tests APRI, FIB-4 and GPR for disease staging. The



discriminant ability of each test was obtained calculating the sensitivity and specificity. The analyses were performed in STATA 14 and p values  $\leq 0.05$  are considered statistically significant.

### 3. Results

From 94 patients that participated in the study, the average age of patients was 54.2 ( $\pm 11.2$ ) years, 53 (56.4%) were male, 50 (53.2%) were married, 80 (85.1%) were white, 71 (75.5%) were performing the first treatment for CHC, 56 (59.6%) had genotype 1, 28 (29.8%) had advanced fibrosis (F3-F4), and 12 (12.8%) were cirrhotic as METAVIR system (Table 1 and Table 2).

The mean of platelets were  $173516.12 \pm 64161,07 \text{ mm}^3$ , GGT  $86.97 \pm 75.60$  UI/ml, AST  $80.07 \pm 76,20$  UI/ml, and ALT  $78,98 \pm 61,66$  UI/ml. Regarding viral pretreatment, 56 (59.6%) have a high viral load and 34 (36.2%) low.

No statistically significant difference was found between the tests APRI, FIB4 and GPR ( $p = 0.306$ ).

When evaluated GPR and Liver Biopsy AUROC = 0.59 (CI 95% 0.46-0.73) and cutoff point 0.02 (60.61% sensitivity/specificity 61.40%) for advanced fibrosis (Figure 1). When evaluated GPR according to genotypes of CHC, for genotype 1 (N = 52) the AUROC = 0.55 (CI 95% 0.37-0.74), and for genotype 2-3 (N = 38) AUROC = 0.64 (CI 95% 0.42-0.84), there was a statistically significant difference between the genotypes ( $p=0.006$ ) (data not shown).

The concordance of APRI in relation to Liver Biopsy AUROC = 0.67 (CI 95% 0.55-0.79) and cutoff point 1.46 (60.61% sensitivity / specificity 68.42%) for advanced fibrosis (Figure 1). When evaluated the APRI according to genotypes of HCV, for genotype 1 (N = 52) AUROC = 0.60 (CI 95% 0.43-0.78), and for genotype 2-3 (N = 38) AUROC = 0.77 (CI 95% 0.62-0.92), without statistically significant difference between the genotypes ( $p=0.355$ ) (data not shown).

When evaluated FIB-4 liver biopsy AUROC = 0.69 (CI 95% 0.58-0.80) and cutoff point 2.77 (66.67% sensitivity/specificity 64.91%) for advanced fibrosis (Figure 1). When evaluated FIB-4 according to genotypes of HCV, for genotype 1 (N = 52) AUROC = 0.61 (CI 95% 0.44-0.78), and for genotype 2-3 (N = 38) AUROC = 0.83 (CI 95% 0.69-0.96), without statistically significant difference between the genotypes ( $p=0.099$ ) (data not shown).

#### 4. Discussion

Considering the limitations and risks of biopsy, there is great interest, in develop and validate the use of quick, safe and accurate method of noninvasive biochemical markers to detect hepatic fibrosis among patients with chronic liver disease, since liver biopsy should no longer be considered mandatory [1,2]. Moreover, we have an interest in determinate and comprehend possible confounding factors such as virus genotypes on the fibrosis progression, to better estimate the method validity.

APRI, a tool with limited expense, is based on routinely performed inexpensive laboratory parameters, and is potentially the pattern tool since most CHC-infected patients reside in regions with limited healthcare resources, where the prevalence of CHC tends to be higher [1,19]. In time in which the number of fibrosis markers is growing readily, many clinicians, patients, researchers, and policy makers are confused about the best measure. The definition of a perfect diagnostic tool is if the AUROC is 1, excellent if the AUROC is greater than 0.90 and good if the AUROC is greater than 0.80 [1]. In this study, the APRI for advanced fibrosis and cirrhosis, presented inferior results with AUROC of 0.67 and no differences between the genotypes were demonstrated, although the genotypes 2/3 seems to have a slightly better result (AUROC 0.77). Our results corroborate with previous studies where the AUROC of APRI has inferior values to those considered as a good index (80%), such as the data presented for an Asiatic population where 302 CHC and Chronic hepatitis B patients with advanced hepatic fibrosis were evaluated showing APRI value AUROC=0.71 [13]. Other study evaluating 120 patients with CHC and advanced fibrosis in Turkey obtaining a value of AUROC=0.67 [14]. Furthermore, El Sayed (2011) evaluating 113 patients with CHC in Egypt finding an AUROC for APRI = 0.63 in adults [15].

In the original study of APRI analysis for CHC-related fibrosis, consecutive treatment-naive CHC patients who underwent liver biopsy over a 25-month period were divided into 2 sequential cohorts: training set (n=192) and validation set (n=78). The AUROC of APRI for predicting significant fibrosis and cirrhosis were 0.80 and 0.89, respectively, in the training set [9]. However, a systematic review and meta-analysis comparing APRI with liver biopsy showed an AUROC accuracy of 0.77 for the diagnosis of significant fibrosis, less than previously described [1]. Another systematic review, also showed a modest accuracy of APRI for significant fibrosis (AUROC= 0.76) [19]. Based on these major predictive values, Shahenn (2007) concluded that the APRI could be used

to prevent the biopsy in approximately half of patients. Subsequently, numerous studies have attempted to externally validate these findings, but results have been yet controversial, with some of them showing lower accuracy of APRI in predicting fibrosis while considering different staging systems (the Scheuer system vs. the Ishak system) [20-22].

Differences in patient populations, including the prevalence of significant fibrosis, and reference ranges for AST, may explain these discrepancies [2, 19]. In fact, the AST-ULN variability is highly associated with the variance of metabolic risk factors between the different control groups. This variability induces a spectrum effect, which could cause misleading interpretations of APRI performance for the staging of fibrosis, comparisons of APRI with other non-invasive tests, and estimation of false positive rate [23].

Lemoine et al., (2015), identified a new serum fibrosis model based on the GPR, in a cohort of 135 chronic hepatitis B patients in Gambia (West Africa), and then assessed its diagnostic accuracy in two external validation cohorts. The results showed that GPR is more accurate than APRI and FIB-4 in West Africa, but not superior to APRI and FIB-4 in France [10]. Qiang Le (2016), in the large sample size retrospective study, found that GPR does not show advantages than APRI and FIB-4 in identifying significant fibrosis, severe fibrosis, and cirrhosis in Chronic hepatitis B patients in China [17]. In the context that few studies have been evaluated GPR in CHC, and considering the complexity of the pathophysiology of liver cirrhosis, it is of greatly importance the reproduction of these data in different populations, since it is unlikely that a single biomarker will reliably reflect the disease process. In our study, when evaluated for advanced fibrosis and cirrhosis, the GPR presented poor accuracy as a predictor (AUROC = 0.59), even when stratified by genotypes where genotype 2/3 presented a slightly better result with AUROC=0.64 than genotype 1 with AUROC = 0.55. ( $p=0.006$ ). According to the results depicted in this manuscript, GPR can not be used for clinical practice as a good tool for the confirmation of advanced fibrosis and cirrhosis when other clinical signs and examinations are not decisive. Further studies are required to test this index in other populations with greater sample size. To date, this is the first study to evaluate GPR in CHC patients in the Brazilian population, according to the authors' knowledge.

The FIB-4 was originally described in a study with co-infection HCV/HIV patients using the ISHAK classification, showing an AUROC = 0.71 [24]. Further studies evaluating FIB-4 founded AUROCs = 0.81-0.87 to predict advanced fibrosis [2, 12, 25, 26]. Our results corroborate with previous studies, showing an AUROC = 0.69 similar to

the results found in Gokcan's work which presented an AUROC = 0.68 [14]. When we evaluated the values of FIB-4 index according to genotypes, we found that genotype 1 presented an AUROC = 0.61 while genotypes 2/3 have an AUROC = 0.83. In this way, although our study has been evaluated a small number of patients, we can suggest that the FIB-4 analysis for genotypes 2/3 (AUROC=0.83) can better rated the patients in relation to advanced fibrosis when compared to the genotype 1 (AUROC=0.61) (p=0.099).

In this study, when we evaluated the three tests in the attempt to identify a noninvasive test for the detection of advanced fibrosis and cirrhosis, we verify, although with no significant statistically results that the FIB-4 (AUROC = 0.69) presents similar results of APRI (AUROC = 0.67) and slightly better accuracy when compared to GPR (AUROC = 0.59) (p=0.306). However, none of these indexes has AUROC = 0.80, considered in the literature as the reference value for a good test. However, stratified analysis as mentioned in this manuscript, we found differences in relation to the viral genotypes in GPR test (p=0.006). Amorin et al., 2012 comparing the APRI with the FIB-4 respectively, did not found significant differences regarding the superiority of the methods (0.79 vs 0.81, P = 0.57), as well as De Oliveira et al., (2016) (APRI = 0.80 and FIB-4=0.83) [2, 25]. Gokcan (2016) also described no statistical significance between values of the FIB-4 test (AUROC = 0.70-0.68) and APRI (AUROC = 0.67-0.72) [14]. However, a meta-analysis showed lower performances of APRI compared to FIB-4 [27].

In conclusion, our study showed for the first time a comparative analysis of these three methods, APRI, GPR and FIB-4, for patients with CHC in Brazil. In addition, due the significant role of the viral genotypes of CHC for treatment decisions, response, and time of treatment, we assess the in this study, the influence of viral genotype in the accuracy of this tests. Here, we found association between viral genotypes and advanced fibrosis in the relationship of GPR. Importantly, the small sample size of our study represent an limitation in the evaluation of this parameters of accuracy for the three methods tested. In this view, future studies including these tests should be consider different populations, higher sample size and clinical characteristics of patients such asviral genotypes, which may allow the refinement of its use in the clinical practice.

#### **Acknowledgements:**

This study was supported by CNPq and CAPES Brazil.

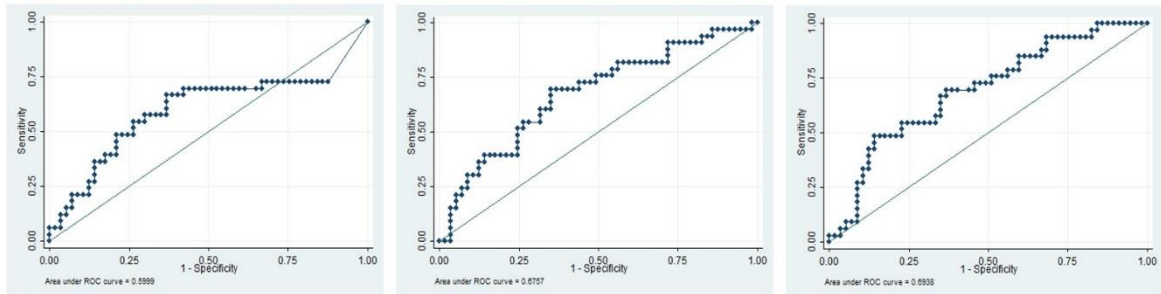
## 5. References:

- [1] Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, Wang Q, Jiang XJ, Zhan SH et al. Performance of the Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio Index for the Staging of Hepatitis C-Related Fibrosis: An Updated Meta-Analysis. *Hepatology* 2011; 53 (3)726-736.
- [2] Amorin TGF, Staub GJ, Lazarotto C, Siva AP, Manes J, Ferronato MG et al. Validation and Comparison of simple non invasive models for prediction of liver fibrosis in chronic hepatitis c. *Ann Hepatol.* 2012; 11(6)855-861.
- [3] Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Portugal FB, Flor LS, Campos MR et al. Burden of Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis in Brazil-the Brazilian Global Burden of Disease Study. *Ann Hepatol.* 2017; 16(6): 893-900.
- [4] El Rihim AYA, Omar RF, Fathalah W, El Attar I, Hafez HA, Ibrahim W. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Arab J of Gastroenterol* 2013; 14:44–50.
- [5] Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, Bertrais S, Foucher J, Angel C et al. Evolution of Noninvasive Tests of Liver Fibrosis Is Associated With Prognosis in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2014; 60 (1):65-76.
- [6] Viana MSVB, Takei K, Yamaguti DCC, Guz B, Strauss E. Use of AST platelet Ratio Index (APRI score) as alternative to liver biopsy for treatment indication in chronic Hepatitis C. *Ann Hepatol* 2009; 8(1): 26-31.
- [7] Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Tratamento de Hepatite Viral C e Coinfecções. Ministério da Saúde. Governo do Brasil 2015.
- [8] Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;4 9:1335–1374.
- [9] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram H et al. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38(2)518-526.
- [10] Lemoine M, Nayagam Y, Khalil M, Suso P, Lloyd J, Goldin R, Ndow HFNG et al. The gamma-glutamyl transpeptidase to platelet ratio (GPR) predicts significant liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic HBV infection in West Africa. *Gut* 2015; 0:1–8. Doi: 10.1136/gutjnl-2015-309260.
- [11] Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Bayrak M, Aktas B, Ozdogan O. Noninvasive assessment of liver fibrosis with the aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI): Usefulness in patients with chronic liver disease. *Hepat Mon.* 2011; 11 (2):103-107.

- [12] Wang CC, Liu CH, Lin CL, Wang PC, Tseng TC, Lin HH et al. Fibrosis index based on four factors better predicts advanced fibrosis or cirrhosis than aspartate aminotransferase /platelet ratio index in chronic hepatitis C patients *J of the Formosan Medical Association* 2015; 114, 923-928.
- [13] Bang CS, Kang HI, Choi GH, Kim SB, Lee W, Song H. The Performance of Serum Biomarkers for Predicting Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *Korean J Gastroenterol* 2017; 69 (5); 298-307.
- [14] Gökcan H, Kuzu UB, Öztaş E, Saygılı F, Öztuna D, Suna N, Tenlik I, Akdoğan M, Kaçar S, Kılıç ZMY, Kayaçetin E. The predictive value of noninvasive serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 156-64.
- [15] El-Sayed R, Fahmy M, El Koofy N, El-Raziky M, El-Hawary M, Helmy H et al. Can aspartate aminotransferase to platelet ratio index replace liver biopsy in chronic hepatitis C? *Tropical Gastroenterology* 2011; 32(4):267–272.
- [16] Q. Li, W. Li, Huang L. Chen. The gamma-glutamyl transpeptidase-to-Platelet ratio predicts liver fibrosis and cirrhosis in HBeAg-positive chronic HBV infection patients with high HBV DNA and normal or mildly elevated alanine transaminase levels in China. *J Viral Hepat* 2016; 1–8 doi: 0.1111 /jvh.12563.
- [17] Li Q, Song J, Li IHX, Zhuo Q, Li W, Chen C, Lu C, et al. The Gamma-Glutamyl-Transpeptidase to Platelet Ratio Does not Show Advantages than APRI and Fib-4 in Diagnosing Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients with Chronic Hepatitis B. *Medicine* 2016; 95(16). DOI: 10.1097/MD.0000000000003372
- [18] Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Tratamento de Hepatite Viral C e Coinfecções. Ministério da Saúde. Governo do Brasil 2011.
- [19] Shaheen AAM and Myers RP. Diagnostic Accuracy of the Aspartate Aminotransferaseto-Platelet Ratio Index for the Prediction of Hepatitis C–Related Fibrosis: A Systematic Review. *Hepatology* 2007; 46(3)912-921.
- [20] Lackner C, Struber G, Liegl B, Leib S, Ofner P, Bankuti C et al. Comparison and Validation of Simple Noninvasive Tests for Prediction of Fibrosis in Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(6):1376-1382.
- [21] Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699.
- [22] Murawaki Y, Koda M, Okamoto K, Mimura K, Kawasaki H. Diagnostic value of serum type IV collagen test in comparison with platelet count for predicting the fibrotic stage in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16:777-781.

- [23] Perazzo H, Pais R, Munteano M, Ngo Y, Monneret D, Bismut FI et al. Variability in definitions of transaminase upper limit of the normal impacts the APRI performance as a biomarker of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: “APRI c’est fini?”. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2014.04.006>
- [24] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007; 46(1):32-6.
- [25] De Oliveira, El-Bacha I, Vianna MV, Parisi ER. Utility and Limitations of APRI and FIB-4 to Predict Staging in a Cohort of on Select Outpatients with Hepatitis C. *Ann Hepatol* 2016; 15 (3): 326-332.
- [26] Vezozzo DCP, Andrade A, Mazo DFC, Nunes V, Guedes AL, Ragazzo TG et al. Concordance of non-invasive mechanical and serum tests for liver fibrosis evaluation in chronic hepatitis C. *World J Hepatol* 2017 ;18- 9(8): 436-442
- [27] Houot, M, Ngo Y, M. Munteanu, S. Marque, T. Poynard. Systematic review with meta-analysis: direct comparisons of biomarkers for the diagnosis of fibrosis in chronic hepatitis C and B. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 16–29.

**Figure 1.** Evaluation of noninvasive tests to predict advanced fibrosis



**Legends:** AUROC curves of A) GPR; B) APRI; and C) FIB-4 for distinguishing /predicting severe liver fibrosis (F3-F4) according Metavir System.



**Table 1.** Sociodemographic characteristics of Hepatitis C patients before treatment

Variable	N (%) or Mean ( $\pm$ SD)
Male gender	53 (56.4%)
Caucasian ethnicity	80 (85.1%)
Age (years)	54.27 $\pm$ 11.24
Years of study	9.7 $\pm$ 5.2
Marital status (% of married)	50 (53.2%)
Currently working	45 (47.9%)
Total	94

**Table 2.** Clinical characteristics of Hepatitis C patients before treatment

Variable	N (%) or Mean ( $\pm$ SD)
First treatment	71(75.5%)
Contamination mode	
Blood transfusion	31(33%)
Drugs	13 (13.8%)
Unknow	41(43.6%)
Currently working	45 (47.9%)
Type of medication for hepatitis C	
Interferon pegylated	85 (90.4%)
Interferon alpha	9 (9.6%)
Genotype	
1	56 (59.6%)
2/ 3	38 (40.4%)
Degree of fibrosis	
Low	66 (70.2%)
High	28 (29.8%)
Total	94

**ARTIGO 2**

**ARTIGO 2****Influence of sociodemographic factors in hematological parameters during treatment of chronic Hepatitis C.**

Elza Cristina Miranda da Cunha<sup>1,2</sup>, Bruna Brandão Farias<sup>1</sup>, Natália Xavier Carvalho<sup>1</sup>, Indiara Viegas<sup>1</sup>, Andréia Rosa dos Santos<sup>1</sup>, William Silva Ribeiro<sup>1</sup>, Christian Loret de Mola<sup>3</sup>, Lysandro Alsina Nader<sup>2</sup>, Gabriele Ghisleni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Neurociências Clínicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil;

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil;

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Brazil

**Corresponding Author**

Elza Cristina Miranda da Cunha (ecmirandacunha@gmail.com)

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Rua Gonçalves Chaves 373

96015560

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Phone: +55 53 2128 8031 FAX: +55 53 2128 8229

**Running Head:** Sociodemographic factors in HCV treatment

**Key words:** Hepatitis C treatment; hematological parameters; sociodemographic factors

### Abstract

Adverse effects of peginterferon/ribavirin therapy and sociodemographic factors are known to modify hematological parameters. The present study was aimed to evaluate the impact of sociodemographic characteristics on laboratorial blood profile during treatment of Chronic Hepatitis C (CHC). This is a Cohort of 136 patients with CHC in treatment with peginterferon/ribavirin. Sociodemographic and laboratorial profile were collected in the baseline, 4th and 12th weeks of treatment. The mean age of patients was  $53 \pm 11.7$  years, 78 (57.4%) were men, 119 (87.5%) were Caucasian. Hemoglobin levels decreased along the treatment from baseline ( $14.3 \pm 1.7$ ) to 4th ( $12.0 \pm 1.8$ ) and 12th ( $11.5 \pm 1.6$ ;  $p=0.001$ ). Leukocytes values also decreased from baseline to 4th and 12th weeks of treatment ( $6805.6 \pm 6574.3$ ;  $3827.6 \pm 1650.3$  and  $3541 \pm 2056$ , respectively;  $p=0.001$ ), as well as platelets values ( $175168.06 \pm 60846.7$ ,  $138612.06 \pm 59356.6$ , and  $127279.1 \pm 56333.6$ , respectively;  $p=0.001$ ). Men had greater values of hemoglobin along treatment ( $p=0.001$ ), while older ( $p=0.012$ ) and non-Caucasian patients ( $p=0.008$ ) have lower values. Platelets levels were reduced in older ( $p=0.007$ ) and men patients ( $p=0.001$ ) along treatment. In conclusion, social factors as sex, age, and ethnicity, showed greater impact on hematological variables during CHC treatment, revealing an important point to be considered since may influence the management of treatment.

## **Introduction**

Chronic Hepatitis C (CHC) virus infection, one of the most common causes of chronic liver disease, is a major global health problem and is associated with substantial morbidity and mortality from sequelae, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) (Hu and others 2012, Nachnani and others 2010). The course of CHC infection and the fibrosis progression rate varies extremely, and is influenced by host, viral, and environmental factors (Miotto and others 2016).

Proper and effective antiviral treatment is associated with a reduction in portal hypertension, hepatic decompensation, HCC, liver transplantation, and liver-related mortality (Miotto and others 2016). It has been shown that 27% of infected CHC patients develop cirrhosis while 25% develops HCC (Hu and others 2012). Afterwards, therapy consisting in Peginterferon (PegIFN) combined to Ribavirin (RBV) enhanced sustained virological response (SVR) rates of 42–52% (Miotto and others 2016).

Adverse effects of PegIFN and RBV combination therapy affect nearly all the patients with CHC who receive the therapy, impact negatively patient's quality of life and lead to premature termination of therapy in up to 8.7% of cases (Ogawa and others 2015, Rehman and others 2016). The common side effects are changes in blood composition, leading to thrombocytopenia, leukopenia and anemia. (Rafique and others 2017, Franceschi and others 2000) PegIFN therapy is also observed to suppress the bone marrow leading to cytopenia (Jadoon and others 2014). In most cases, platelet count decrease due the therapy of PegIFN and RBV but in severe condition may lead to bleeding, when the therapy need to be stopped (Rehman and others 2016). However, only few studies have evaluated the predictors and risk factors for the degree of hemoglobin (HB) reduction with this treatment regimen (Hu and others 2012, Sulkowski and others 2004). Fried et al. (2002) showed that the HB levels dropped to its nadir after approximately 4 weeks of antiviral treatment (Fried and others 2002). At this point the treatment dosage needs to be adjusted or stopped altogether (Rehman and others 2016).

Hematological toxicities may be improved by dose reduction, however, it carries the risk of a treatment response (Rehman and others 2016). In order to reduce the chances of drug induced disorders associated with HCC therapy and to maximize the desired therapeutic outcomes, effective laboratory tests and symptomatic monitoring of the patients must be carried out during the treatment (Rafique and others 2017).

Moreover, identify patients who are at risk of developing hematological abnormalities before start antiviral therapy, can help the management of treatment and

timely decisions for additional interventions that can improve patient outcomes (Nachnani and others 2010). Thus, the present study aimed to evaluate the influence of the patient's sociodemographic characteristics along the treatment over blood composition parameters in order to improve adherence, minimize side effects and increase SVR.

## **Methodology**

### **Study design**

This study is a convenience cohort of CHC patients followed-up by 12 weeks during the antiviral therapy. The diagnosis of CHC was established by the presence of HCV (Hepatitis C Virus) antibody on ELISA, and confirmed by the presence of HCV RNA, using qualitative polymerase chain reaction assays.

The study was performed from February 2013 to May 2016, in Gastroenterology Outpatient Clinic - Injectable Medication Monitoring and Application Center (CAMMI) - in Medicine Faculty of Federal University of Pelotas (UFPEL), Rio Grande do Sul, Brazil. The sample consisted of 136 CHC patients, with treatment indication according to the Treatment Protocol of Viral Hepatitis of the Health Ministry (2011-2015) (Health Ministry 2011; 2015). The treatment was based in drugs used for the CHC in Brazil, PegIFN and RBV (mean dose of 13 mg/kg/day) for 24 to 48 weeks depending on the virus genotype, viral load and fibrosis degree. The health professionals who attend the service weekly monitored the adherence to treatment through direct contact with the patients. A sociodemographic questionnaire was applied at the baseline, before the beginning of the antiviral therapy. Additional information's of the study were described in Cunha et al., (2015) (Cunha and others 2015).

All ethical principles established by the National Health Council in Resolution No. 466/12 were respected. The University's Ethics Committee (151.642 and 658.087) approved the study and all patients who agree to participate in the research provided a written informed consent.

### **Laboratorial analysis**

Laboratorial data were collected from patients along the treatment through medical records, and were routinely requested. HB, leucocytes and platelets were analyzed on the equipment SYSMEX XS-1000i according to manufacturer's instructions at the hospital laboratory of UFPEL. The HB reference values for women are 12-16g/dL

and for men are 13.5-18 g / dL. The other hematological parameters analyzed have no different reference values according to sociodemographic characteristics. The analysis was realized with variables in Log 10.

### **Statistical analysis**

Data were analyzed in STATA 14.0 considering a p value <0.05. Simple frequency was used to sample description, and the analysis of differences between laboratorial blood profile along the treatment was made by ANOVA of repeated measures. General liner regression was used to evaluate the relationship between sociodemographic characteristics and laboratorial blood profile along the CHC treatment.

### **Results**

The mean age of patients was  $53 \pm 11.7$  years, 78 (57.4%) were men, 82 (60.3%) were married, 119 (87.5%) Caucasian, and the mean years of study was  $10 \pm 5.2$  years (Table 1). The mean values of HB decrease in the 4th ( $12.0 \pm 1.8$ ) and 12th ( $11.5 \pm 1.6$ ) week of treatment from the baseline ( $14.3 \pm 1.7$ ;  $p < 0.001$ ). Leukocyte values decrease from the baseline ( $6805.6 \pm 6574.3$ ) in the 4th ( $3827.6 \pm 1650.3$ ) and 12th ( $3541 \pm 2056$ ) week of treatment ( $p < 0.001$ ), as well as platelets values in the 4th ( $138612.06 \pm 59356.6$ ) and 12th ( $127279.1 \pm 56333.6$ ) week of treatment related to the baseline values ( $175168.06 \pm 60846.7$ ;  $p < 0.001$ ) (Table 2). Regarding viral load, we showed a tendency of decrease in the 4th ( $75479.4 \pm 436246.3$ ) and 12th ( $63654.8 \pm 344.06$ ) week along the treatment from baseline ( $22663105.8 \pm 5268418.4$ ;  $p = 0.052$ ) (Table 2).

General linear regression between sociodemographic characteristics and laboratorial blood profile along the CHC treatment are showed in Table 3. The data indicate that men had greater HB values during treatment compared to women [coef: 1.20 (CI 0.76 - 1.64);  $p = 0.001$ ]; older showed less HB values than younger patients [coef: -0.02 (CI -0.04 - -0.00);  $p = 0.012$ ]; and non-Caucasian patients had less HB values than Caucasians [coef: -0.84 (CI -1.47 - -0.22);  $p = 0.008$ ]. No significant differences were observed for marital status ( $p = 0.258$ ), and years of education ( $p = 0.742$ ) (Data not shown). When assessed total leukocytes no significant differences were observed for sex ( $p = 0.174$ ), age ( $p = 0.616$ ), marital status ( $p = 0.430$ ), ethnicity ( $p = 0.347$ ) and years of education ( $p = 0.542$ ) (Data not shown). For platelets evaluation, results demonstrated that men had greater loss of platelets during treatment compared to women [coef: -40034.91 (CI -57763.77 - -22306.05);  $p = 0.001$ ]; older patients showed less platelets values than

younger [coef: -1037.33 (CI- 1.791.23 - -283.43); p= 0.007]; and no difference for marital status (p= 0.510), ethnicity (p=0.258), and years of education (p=0.871) was demonstrated. Finally, no influence was observed between sex, age, marital status, ethnicity and years of education in relation to viral load (data not showed).

### **Discussion**

CHC is a pathology that affects several people worldwide and its treatment is of fundamental importance to stop the evolution of the disease, preventing the progression to cirrhosis and HCC. However, laboratorial blood profile can be affected by the PegIFN and RBV therapy (Rehman and others 2016). In this context, is important identify patients prone to develop hematological alterations during the treatment to optimize the therapy in the early phase of treatment. Here, we also suggest that hematological markers can be modulated by sociodemographic characteristics of patients, showing that sex, ethnicity and age may change these parameters in CHC patients during the treatment.

Sex differences for HB and hematocrit levels are consistent with previous reports where men have higher HB levels than women, which can be explained probably by the effects of androgens on erythropoiesis that increases the number of circulating red blood cells with a resultant hemodilution (Segolodi and others 2014, McIlhagger and others 2010, Dosoo and others 2012, Biino and others 2013). Several studies also show differences in platelets counts according to ethnicity, sex and age (McIlhagger and others 2010, Biino and others 2013, Segal and others 2006, Bain 1996) as well as in leukocytes (McIlhagger and others 2010). At this point, there are only few studies linking sociodemographic characteristics on hematological parameters even considering CHC patients.

Anemia is defined as a decrease in HB level up to 2-3g/dL or more from the baseline value (Rafique and others 2017). The recommended management of anemia during CHC combination therapy is reduce the RBV dose if HB levels reach values <10 g/dL (Miotto and others 2016, Aspinall and others 2004). Therefore, the use of erythropoietin has been studied in the context of correcting the inadequate haemotopoiesis, improving the anemia in patients treated with combination therapy (Jadoon and others 2014, Aspinall and others 2004, Dieterich and others 2003).

In this study, significant reduction in HB, platelets and leukocytes values were observed after 4th, 8th, and 12th weeks of therapy, where sex, age and ethnicity may influence only HB and platelet values. Similar to our results, previous studies showed no



influence of these sociodemographic variables on leukocytes values (Rafique and others 2017). Related to HB values, our results showing that men had higher HB values than women along the treatment are controversial with literature data reporting lower levels of HB for men (Hu and others 2012). Rafique and collaborators (2017) also showed that men have significant reduction in HB levels after 4th, 8th, 12th and 16th weeks of therapy related to women (Rafique and others 2017). However, the results are not conclusive, with studies showing reduced values of HB after three months of therapy, with no influence of sex (Rehman and others 2016, Jadoon and others 2014). In our study, older and non-Caucasian patients had lesser HB values in relation to the younger and Caucasians subjects along the treatment. Similar to our findings, studies have demonstrated that advanced age may be a prognostic factor for the incidence of anemia (Snoeck and others 2006, Iashin and others 2013), although other studies reveals no relationship between age and HB (Jadoon and others 2014).

In general for CHC patients, thrombocytopenia is mild in most cases, amounting to a decrease in peripheral platelet count of 10% to 50%, but, when severe, can lead to bleeding complications and discontinuation of PegIFN (Iashin and others 2013). Around 4–6% of patients receiving PegIFN and RBV requires reductions of medication dose for attenuates the thrombocytopenia (Fried and others 2002). In fact, dose reduction is advised when platelet counts fall below 50.000/dL, although discontinuation of therapy is usually unnecessary (Ong and Younossi 2004). When patients' platelets were evaluated, we found that men and older subjects showed decreased levels of platelet along treatment in relation to women and younger ones. Recently, a study showed statistically significant reduction in platelet count observed in men at 4th, 8th, 12th and 16th week of therapy, but only after 16th week for women (Rafique and others 2017). However, according to baseline data in Rehman' study, platelets count in CHC patients for both sex did not differs significantly (Rehman and others 2016).

These findings are important to predict which patients will be more susceptible to hematological changes leading to anemia, leukopenia and thrombocytopenia, allowed a more intensive monitoring of patients to achieve the early treatment of these complications. In case of adverse side effects of such therapy, timely modification of dose or stopping the therapy may be lifesaving. This, in turn, can help to identify patients who may benefit from aggressive monitoring as well as the use of growth factors in this patient population. Moreover, data from literature about this appointment are scares and of extremely importance to predict a personalized therapy for CHC patients.

**Acknowledgements:**

This study was supported by CNPq and CAPES Brazil.

**Funding:**

This study was supported by CNPq and CAPES Brazil and the funder had no such involvement in the study design; in the collection, analysis and interpretation of the data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

**Competing interests:**

No competing financial interests exist.

**References:**

Aspinall RJ, Pockros PJ. Review article: the management of side-effects during therapy for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 917–929.

Barbara J Bain. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. *J Clin Pathol* 1996; 49: 664-666.

Biino G, Santimone I, Minelli C, Sorice R, Frongia B, Traglia M. Age- And Sex-Related Variations in Platelet Count in Italy: A Proposal of Reference Ranges Based on 40987 Subjects' Data. *PLoS ONE* 2013; 8(1): e54289. doi: 10.1371/journal.pone.0054289 published on line first 1 January 2013.

Cunha ECM, Behrendorf MF, Bavaresco V, Zambrano DN, Bellini J, Kaster MP, Spessato B, Ghisleni G. Genotype 1 of hepatitis C virus increases the risk of major depression: a 12-week prospective study. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;(37): 283–287.

Dieterich DT and Spivak JL. Hematologic Disorders Associated with Hepatitis C Virus Infection and Their Management. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 533–41.

Dosoo DK, Kayan K, Adu-Gyasi D, Kwara E, Ocran J, Osei-Kwakye. Haematological and Biochemical Reference Values for Healthy Adults in the Middle Belt of Ghana. *PLoS ONE* 2012 7(4): e36308. doi: 10.1371/journal.pone.0036308 published on line first April 2012.

Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, Noventa F, et al. Hemolytic Anemia Induced by Ribavirin Therapy in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection: Role of Membrane Oxidative Damage. *Hepatology* 2000; 31:997-1004.

- Fried MW, Hiffman M, Reddy KRA, Smith C, Arinos GM. Peginterferon alfa-2a plus Rinabvirina for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13): 975-982.
- Hu CC, Weng CH, Lin CL, Tien HC, Kuo YL, Chien CH et al. Predictors of Changes in Hemoglobin Levels in Patients with Chronic Hepatitis C Treated with Ribavirin Plus Pegylated Interferon- $\alpha$ . *Renal Failure* 2012; 34(4): 429–434.
- Iashin H, Shaheen YA, Metwally MA, El-Feky HH, Hegab MF, Abbas SM. Incidence and predictors of hematological side effects in chronic HCV Egyptian patients treated with Pegylated interferon and ribavirin. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32(5): 316-23. doi: 10.1007/s12664-013-0336-z. published on line first in 29 May 2013.
- Jadoon SA, Ahmed A, Jadoon HA. Effect of Standard interferon and Ribavirin on haemoglobin level in Hepatitis C patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014; 26 (4):510–2.
- McIlhagger R, Gow AJ, Brett CE, Corley J, Taylor M, Deary IJ and Starr JM. Differences in the haematological profile of healthy 70 year old men and women: normal ranges with confirmatory factor analysis. *BMC Blood Disorders* 2010; 10:4.
- Miotto, L.C. Mendes, L.P. Zanaga, E.S.L. Goncales, M.S.K. Lazarini, M.N., Goncales Jr., R.S.B. Stucchi and A.G. Vigani. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *Braz J Med Biol Res* 2016; 49(7):1-9. doi: 10.1590/1414-431X20165300.
- Nachnani JS, Rao G, Bulchandani D, Pandya PK, Alba LM. Predictors of hematological abnormalities in patients with chronic hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ann Hematol* 2010; 89: 121–125.
- Ogawa, E, Furusyo N, Kajiwara E, Nomura H, Kawano A, Takahashi, K Dohmen. Comparative safety study on severe anemia by simeprevir versus telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 1309–1316.
- Ong JP and Younossi ZM. Managing the hematologic side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C: Anemia, neutropenia, and thrombocytopenia. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (3): 17-21.
- Protocolo Tratamento Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde. Brazil 2011- 2015.
- Rafique G, Bukhsh A, Gul A, Khiljee S, Ashraf M and Omer MO. Hematologic adverse effects and efficacy monitoring in chronic Hepatitis C patients treated with interferon and ribavirin combination therapy. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017; 30(1): 011-016

Rehman AU, Ali F, Ali M, Alam I, Khan AW. Changes in Hematological Parameters with Pegylated Interferon in Chronic Hepatitis C Virus Infected Patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17 (5), 2485-2490.

Segal JB, Moliterno AR. Platelet Counts Differ by Sex, Ethnicity, and age in the United States. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 123–130.

Segolodi TM, Henderson LM, Rose CH, Turner KT, Zeh C, Fonjungo PN. Normal Laboratory Reference Intervals among Healthy Adults screened for a HIV Pre-Exposure Prophylaxis - Clinical Trial in Botswana. *PLoS ONE* 2014; 9(4): e93034. doi: 10.1371/journal.pone.0093034 published online first 1 April 2014.

Snoeck E, Wade JR, Duff F, Lamb M & Jorga K. Predicting sustained virological response and anaemia in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(6): 699–709.

Sulkowski M. S, Wasserman R, Brooks L, Ball L and Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus Infection. *J Viral Hepat*, 2004; 11: 243– 250.

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of Hepatitis C patients before treatment.

<b>Variable</b>	<b>N (%) or Mean (<math>\pm</math> SD)</b>
Gender Male	78 (57.4%)
Caucasian Ethnicity	119 (87.5%)
First treatment	106 (77.9%)
Age (years)	53 $\pm$ 11.7
Years of study	10 $\pm$ 5.2
Marital status (% of Married)	82 (60.3%)
Contamination mode	
Blood transfusion	38 (27.9%)
Drugs	19 (14%)
Unknow	64 (47.1%)
Currently working	70 (51.5%)
Type of medication for hepatitis C	
Peginterferon	124 (91.2%)
Interferon alpha	12 (8.8%)
Genotype	
1	59 (45%)
2/ 3	72 (55%)
<b>Total</b>	<b>136</b>

Displayed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or n and %. Descriptive analysis

were made by single frequency.

**Table 2.** Mean values of laboratorial blood profile during Hepatitis C treatment with peginterferon/ribavirin

<b>Laboratorial analytics</b>	<b>Pre-treatment</b>	<b>4<sup>a</sup> week</b>	<b>12<sup>a</sup> week</b>	<b>P value</b>
Hemoglobin	14.3 ± 1.7	12.0 ± 1.8	11.5 ± 1.6	<0.001
Leukocytes	6805.6 ± 6574.3	3827.6 ± 1650.3	3541.0 ± 2056.0	<0.001
Platelets	175168.06 ± 60846.7	138612.06 ± 59356.6	127279.1 ± 56333.6	<0.001
Viral load	226631058.8 ± 5268418.4	75479.4 ± 436246.3	63654.8 ± 344.06	0.052

All data are presented as mean ± standard deviation (SD). The significance level of p value for Laboratorial analytics was set at 0.05 according to repeated measures ANOVA.

**Table 3.** Regression Coefficient between sociodemographic characteristics and laboratorial analytics along the Hepatitis C treatment

Variables	Hemoglobin		Platelets	
	Coefficient (IC <sub>95%</sub> )	P value	Coefficient (IC <sub>95%</sub> )	P value
Age (Older)	-0.02 (-0.04 - -0.00)	0.012	-1037.33 (-1791.23 - -283.43)	0.007
Ethnicity (Non-Caucasian)	-0.84 (-1.47 - -0.22)	0.008	14879.49 (-10908.24 - -40667.22)	0.258
Sex (Men)	1.20 (0.76 - -1.64)	0.001	-40034.91 (-57763.77 - -22306.05)	0.001

Reference group: Older, Non-Caucasian and Men subjects.  $P \leq 0.05$  was considered statistically significant.

**ARTIGO 3**



**ARTIGO 3****RELATION OF IL28B RS12979860 POLYMORPHISM ON DEPRESSION SYMPTOMS IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C.**

Elza Cristina Miranda da Cunha<sup>a,b</sup>, Bruna Brandão Farias<sup>a</sup>, Nathalia Xavier Carvalho<sup>a</sup>,  
Indiara Viegas<sup>a</sup>, Andreia Santos<sup>a</sup>, William Silva Ribeiro<sup>a</sup>, Rodrigo Proto-Siqueira<sup>d</sup>,  
Lysandro Alsina Nader<sup>b</sup>, Gabriele Ghisleni<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Neurociências Clínicas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brazil; <sup>b</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil; <sup>c</sup> Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Brazil; <sup>d</sup> Laboratório Antonello, Molelular Biology Institute.

**Corresponding Author**

Elza Cristina Miranda da Cunha (ecmirandacunha@gmail.com)

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Centro de Ciências da Vida e da Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, Brasil.

Rua Gonçalves Chaves 373

96015560

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Phone: +55 53 2128 8031 FAX: +55 53 2128 8229

**Running Head:** IL28B and Depression Symptoms in HCV

**Key words:** Hepatitis C, depression, IL28B, BDI, treatment hepatitis

## Abstract

The relationship between chronic Hepatitis C (CHC), interferon treatment and depression has been studied for several years. The influence of genetic variants for depression has been appeared in the last years, and IL28B gene emerge as a possible target in the context of CHC patients. This study is a convenience cohort where patients were follow-up by 12 weeks during the antiviral therapy. A sociodemographic questionnaire, psychiatric diagnostic interview and laboratorial data was applied at the baseline, 4<sup>th</sup> week and 12<sup>th</sup> week of treatment. A sample of buccal cells was collected from each patient in the baseline and IL28B rs12979860 (C/T) polymorphism was genotyped by real-time PCR. A total of 90 patients were evaluated in relation to IL28B rs12979860 (C/T) polymorphism. The rs12979860 polymorphism were not significantly associated with the diagnoses of major depression ( $p=0.186$ ) in the baseline, but along the treatment the T allele present a risk factor for irritability OR 3.75 [CI (1.22-11.57);  $p = 0.021$ ], and a tendency to risk for agitation OR 2.22 [CI (0.96-5.10);  $p = 0.060$ ], and appetite OR 3.04 [CI (0.90-10.27);  $p = 0.072$ ]. In conclusion, since CHC treatment confer risk to the development of depression and severity, here we analyse if IL28B rs12979860 polymorphism, previously associated with worst sustained virologic response, could predict to depressive symptoms. Our results suggest that patients carrying T-allele of rs12979860 have worst symptoms of depression related to those with CC genotype. These results indicate that genotypes of IL28B rs12979860 polymorphism should be better studied to be considered for further treatment.

**Introduction:**

Hepatitis C, like many chronic medical illnesses, is associated with an increased prevalence of psychiatric disorder, notably major depression. The presence of depressive symptoms in Hepatitis C patient's, such as in other chronic medical illnesses, is an important side effect on the course of illness with amplification of physical symptoms, functional impairment, reduced treatment compliance and reduced quality of life (Golden and others, 2005).

The mechanisms by which Hepatitis C virus (HCV) induce systemic diseases seem to be multifactorial, correlated to its ability to penetrate and replicate within cells of the main body systems and to induce local and systemic inflammation, metabolic alterations, and immune-mediated phenomena. HCV can target the central nervous system (CNS) causing a wide range of neurologic and psychiatric manifestations, and around 50% of infected individuals reported neurologic and psychiatric disorders (Adnolfi and others, 2017).

Consistent with previous reports, Interferon (IFN) therapy was accompanied by a significant increase in neurovegetative and somatic symptoms of depression including changes in appetite, fatigue and irritability increasing within the first two weeks of treatment (Loftis and others, 2013). Moreover, studies have shown that around 42% of patients who initiate IFN therapy develops an episode of major depression and most of patients show a significant increase in the severity of symptoms related to pre-treatment (Smith and others, 2012).

Evidences hint at an association between depression and HCV infection by different aspects: a) the stress to have a potentially life-threatening; b) the stigmatizing nature of the diagnosis; c) and the high proportion of persons at risk for psychiatric

disorder in cohorts of HCV-infected people (Erim and others, 2011). In fact, depression has an important impact on patient's life, since it decreases quality of life, can cause delays and interruptions in the treatment of HCV (Schaefer and others, 2013; Schaefer and others, 2005). In this context, early diagnosis and treatment of depression have been associated with better adherence to antiviral therapy.

In 2009, a series of genome-wide association studies (GWAS) identified polymorphisms (SNPs) in the IL28B gene, a gene coding for IFN-lambda-3 (IFN- $\lambda$ -3) as a predictor of sustained virologic response (SVR), as well as spontaneous clearance in chronic HCV genotype 1 patients treated with Interferon Peguilado (PegIFN) and Ribavirin (RBV) (Palenzuela and others, Ge and others., 2009). Risk for side effects during IFN treatment may also be influenced by genetic polymorphisms, including those affecting the serotonin system (Kraus and others., 2007; Lotrich and others, 2009), other cytokines such as IL-6, the receptor for IFN- $\alpha$  (Yoshida and others, 2005), phospholipase A2 (Su and others, 2010) and IL28B rs12979860 associated with less appetite, energy and sleep complaints (Lotrich and others, 2011). So, in the present study we aim to evaluate the relationship between the single nucleotide polymorphism (SNP) rs12979860 in the IL28B gene with the diagnosis of depression and its symptoms along the treatment of HCV patients.

## **Methods**

### **Study design**

This study is a convenience cohort where patients were followed-up by 12 weeks during the antiviral therapy. The study was performed from February 2013 to August 2016, in the Gastroenterology Outpatient Clinic Center for the Application and Monitoring of Injectable Medicines (CAMMI) - in Medicine Faculty of Federal

University of Pelotas (UFPel), Rio Grande do Sul, Brazil. The initial sample was composed of 90 HCV patients with treatment indication according to the Protocol Treatment of Viral Hepatitis of the Health Ministry (2011, 2013 e 2015). Health professionals from the service, weekly monitored the adherence to treatment through direct contact with the patients.

The treatment was based in drugs currently used for the HCV in Brazil. In our sample, patients used 180 mcg/kg of PegIFN- $\alpha$  2a once a week. This treatment was associated with RBV (mean dose of 13 mg/kg/day) for 24 to 48 weeks depending on the virus genotype, viral load and fibrosis degree. The fibrosis degree was assessed by the METAVIR System in which F0 means absence of fibrosis and F4 means cirrhotic patient. High viral load was defined by values above 600,000 IU/mL and low viral load by less than 600,000 IU/mL.

Psychiatric history was considered if the patient had previous episodes of depression or psychiatric treatment. Before starting treatment for HCV, 20 (22.22%) of the patients used some type of psychiatric medication, and 19 (21.1%) used psychiatric medication during the antiviral treatment.

### **Instruments**

A socio-demographic questionnaire was applied at the baseline, before the beginning of the antiviral therapy. The psychiatric diagnostic interview and laboratorial data of patients were collected at the baseline, in the 4<sup>th</sup> and 12<sup>th</sup> week of treatment.

Subjects were evaluated with a structured diagnostic interview – the Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI, that uses the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)* as criterion for psychiatric diagnostic. The diagnosis of major depression, risk of suicide and generalized anxiety disorder were used in the present work. The Beck Depression Inventory (BDI) Interview

was also used in order to confirm the presence and severity of depressive symptoms in patients with HCV.

All ethical principles established by the National Health Council in Resolution No. 466/12 were respected. All patients who agree to participate in the research provided a written informed consent. University's Ethics Committee approved the study under protocol number 151.642 and 658.087. Any patient with a diagnosis of depression or suicide risk was referred to the CAPS (Psychosocial Support Center - psychiatric service support to patients with mental disorders) or to the Psychiatric Service of UFPel.

### **Laboratorial analysis**

Laboratorial information such as the fibrosis degree, virus genotype and viral load values were obtained from the Laboratory of UFPel Hospital along the antiviral therapy.

### **DNA extraction**

A sample of buccal cells was collected from each patient in the baseline. Each collection were made with help of a wooden tongue depressor using disposable special cytological brushes by twirl the cytobrush for 30 s over the malar region to obtain exfoliated cells of the buccal mucosa. The first scraping was scorned. The DNA was processed following the manufacturer's instructions (PUREGENE™ DNA Buccal Cell Kit; Gentra Systems, Inc., Qiagen, Minneapolis, MN). After extraction total DNA was quantified by spectrophotometry and stored at -20 ° C until molecular analysis.

### **Polymorphism genotyping**

IL28B SNP rs12979860 (C/T) was genotyped using primers and probes contained in the 40x Human Custom TaqMan Genotyping Assay (Life Technologies, Foster City, CA, USA). The reactions were conducted in a 96-well plate, in a total 5 µl reaction

volume using 2 ng of genomic DNA, TaqMan Genotyping Master Mix 1x (Applied Biosystems), and Custom TaqMan Genotyping Assay 1x, as determined by the manufacturer. Then plates were positioned in a real-time PCR thermal cycler (7500 Fast Real PCR System; Applied Biosystems) and heated for 10 min at 95 °C, followed by 45 cycles of 95°C for 15 s and 60 °C for 1 min. Fluorescence data files from each plate were analyzed using automated allele-calling software (SDS 2.0.1; Applied Biosystems).

### **Statistical Analysis**

Sociodemographic and clinical characteristics of HCV patients were described by simple frequencies. Sociodemographic and clinical characteristics of patients according to clinical diagnostic of major depression were compared by unpaired Student's t-test or  $\chi^2$  as appropriate. To evaluate the association of IL28B SNP rs12979860 in depressive symptoms over time a multivariate mixed effect analysis was performed using the dominant model (CC vs CT/TT). Variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD), number and percentage, or Odds Ratio (95% CI). The analyses were performed in STATA and p values < 0.05 are considered statistically significant.

### **Results:**

In a total of 90 patients, the mean age was  $52.4 \pm 12.3$  years, 39 (43.3%) were female, 56 (62.2%) married, 76 (84.45%) caucasian, the mean years of the study was  $10.3 \pm 5.5$  years, 16 (17.8%) had advanced fibrosis according to hepatic biopsy, and 43 (47.8%) had genotype 1. About 18 (20.2%) of patients were diagnosed with current depression, 24 (27%) had a history of depression, 11 (12.4%) were at risk of suicide, 33 (37.1%) had generalized anxiety disorder, and 38 (42.2%) have ever consulted with psychologist or psychiatrist (data not shown). In relation to genotypes distribution of IL28B SNP rs12979860, 24 (26.7%) of the patients had CC genotype, 55 (61.1%) CT and

11 (12.2%) TT genotype. There was no statistically significant difference for ethnicity ( $p = 0.880$ ), gender ( $p = 0.518$ ) and age ( $p = 0.739$ ) according to genotypes of IL28B rs12979860 polymorphism (data not shown). The influence of rs12979860 genotypes on SVR was evaluated showing no significant differences between genotypes ( $p = 0.323$ ), as well no association was observed when the sample was stratified according to viral genotypes 1 ( $p = 0.686$ ) and 2/3 ( $p = 0.679$ ) (data not shown).

The SNP rs12979860 were not significantly associated with the diagnoses of major depression ( $p = 0.186$ ), history of depression ( $p = 0.471$ ), generalized anxiety disorder ( $p = 0.093$ ), and suicide risk ( $p = 0.728$ ) at baseline (data not shown). Table 1 depicted sociodemographic and clinical characteristics of patients according to diagnosis of current episode of major depression at baseline. Only a past episode of major depression ( $p = 0.018$ ) was significantly associated with major depression (Table 1). Data presented in Table 2 showed the relation between depressive symptoms and genotypes of IL28B SNP rs12979860 along the HCV treatment. Using a dominant model we observed that T-allele confers risk for irritability [OR: 3.75; CI (1.22-11.57);  $p = 0.021$ ], and a tendency to risk for agitation [OR: 2.22; CI (0.96-5.10);  $p = 0.060$ ], and appetite [OR: 3.04; CI (0.90-10.27);  $p = 0.072$ ].

### **Discussion:**

In this study our results reveals that T-allele of IL28B rs12979860 SNP may confer risk for depressive symptoms in CHC patients during the treatment with IFN. IL28B SNPs have been extensively studied on the success rate of CHC therapy, although its mechanisms remain unknown and little investigation has been made for clinical outcome.

IL28B SNPs have been described for differences in immune response to HCV infection in the pre-treatment, which suggest higher severity of liver disease (Agundez and others, 2012). A number of studies have postulated that T-allele of rs12979860 was



associated with worst SVR in CHC patients during the IFN treatment, although the mechanisms that regulate the IL28B genotypes on the success rate of therapy remain unclear (Lin and others., 2011; Schreiber and others 2012, Mangia and others 2010, Ge and others 2009, Gupta and others 2014). In fact, this SNP had been claimed as the key predictor among IL28B SNPs for SVR in HCV infected patients (Lin et al., 2011). The underlying mechanisms by which IL28B could predict risk for depressive symptoms and SVR was suggested by recent in-vitro report had shown that IL28B can inhibit HCV replication through JAK-STAT pathway, with genotypes conferring differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in CHC patients (Urban and Others, 2010). In this study, our results do not shown an association between SVR and rs12979860 genotypes, but for the first time the T-allele of this SNP was associated with depressive symptoms, suggesting that this allele may be related to worst overall outcome of patients.

Neuropsychiatric disorders and neurocognitive dysfunction are reported in nearly 50% of patients with chronic HCV infection, which are independent of the severity of liver disease or HCV replication rates (Mônaco and others, 2015). Fatigue, sleep disturbance, depression and reduced quality of life are commonly associated with neurocognitive alterations in patients with non-cirrhotic chronic HCV infection (Mônaco and others, 2015). People with HCV infection also present higher risk for depression, anxiety, somatization, compulsiveness, insecurity, aggression/hostility, and phobic anxiety (Erim and others, 2010). In this study, although no association was observed between the IL28B rs12979860 SNP and major depression, the T-allele of rs12979860 was suggested to confers risk for irritability, as well as a tendency to risk for agitation and change in appetite. Controversal to our results, Lotrich et al showed that the C-allele of rs12979860 SNP was associated with specific somatic symptoms of major depression

analyzed by BDI, namely loss of energy, worsened sleep, and change in appetite (Lotrich and others 2011). Moreover, genetic variants in the IL28B gene (rs12979860, rs12980275, rs8099917) that otherwise are linked with more favorable therapeutic outcome were associated with more pronounced inflammation, steatosis, fibrosis, insulin resistance and depressive symptoms (Rembeck and others, 2012; Matsuura and others, 2014; Stättermayer and others, 2012).

Importantly, anger and irritability are underestimated side effects of INF treatment. In fact, irritability might be secondary to other mood disorders which often arise during antiviral treatment. The irritability ranged from mild to severe, being able to undertake almost half of patients on treatment reported symptoms of irritability and anger first developing within 2 months after initiating treatment (Evon and others, 2008). In the context of CHC patients, anger/irritability and fatigue during antiviral treatment were linked to TNF-alpha rs1800629 genotypes (Lotrich and others 2010). Moreover, 5-HTTLPR rs25531 SNP was more specifically associated with depression and sleep (Lotrich and others 2009). Modabbernia and others, 2013).

This study as well as that performed by Lotrich et al., founded an association of IL28B with distinct depressive symptoms, pointing out to a relevant role for IL28B SNPs for HCV infected patients. The IL28B rs12979860 is of paramount importance for the follow-up and planning of the treatment of HCV, becoming another tool to help in the therapy for psychiatric disease of these patients. However, the small number of patients evaluated here represent an important limitation of this study, and point to necessity of further studies to better comprehend the involvement of IL28B in the mechanisms of psychiatric symptoms induced by IFN.

**Acknowledgements:**

This study was supported by CNPq/CAPES Brazil, and Laboratório Antonello, Molecular Biology Institute (Polymorphism genotyping).

**Funding:**

This study was supported by CAPES Brazil and the funder had no such involvement in the study design; data collection, analysis and interpretation; in the report writing; and paper submission for publication.

**Competing interests:**

No competing financial interests exist.

**References:**

Adinolfi, LE, Nevola,R, Rinaldi, L, Romano, C, Giordano, Chronic Hepatitis C Virus Infection and Depression. *Clin Liver Dis* 2017; 21(3): 517-534. doi:10.1016/j.cld.2017.03.007.

Agundez JA, Garcia-Martin E, Maestro ML, Cuenca F, Martinez C,Ortegas L e al. Relation of IL28B Gene Polymorphism with Biochemical and Histological Features in Hepatitis C Virus-Induced Liver Disease . *Plos One* 2012; V7(5):e379981-6.

Erim Y, Tagay S, Beckmann M, Bein S, Cicinnati V, Beckebaum S, Senf W, Schlaak F. Depression and protective factors of mental health in people with hepatitis C: A questionnaire survey. *Int J Nurs Stud* 2010; 47: 342–349.

Evon DM, Verma A, Simpson K, Galanko JA, Dougherty KA & Fried M. W. Psychiatric symptoms during interferon treatment for hepatitis C: experiences from a tertiary care hepatology centre. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1071–1080.

Firdaus R, Biswas A, Saha K, Mukherjee A, Chaudhuri S, Chandra A, et al. Impact of Host IL28B rs12979860, rs8099917 in Interferon Responsiveness and Advanced Liver Disease in Chronic Genotype 3 Hepatitis C Patients. *Plos One* 2014; V9(6): e99126 1-9.

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461:399–401.

Golden J, ODwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen hosp psychiatry* 2005; 27:431-438.

Kraus MR, Al-Taie O, Schefer A, Pfersdorff M, Lesch KP, Scheurlen M. Serotonin-1A receptor gene (HTR1A) variation predicts interferon-induced depression chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007; 132:1279–1286.

Lin CY, Chen J, Lin TN, Jeng WJ, Huang CH, Huang CW et al. IL28B SNP rs12979860 Is a Critical Predictor for On Treatment and Sustained Virologic Response in Patients with Hepatitis C Virus Genotype-1 Infection *Plos One*; 2011;V6(3): e18322.

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. *J psychosomatic research* 2013; 74: 57-63.

Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M, Pollock BG. Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 344–348.

Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M, Pollock BG. Labile anger during interferon-alpha treatment is associated with a polymorphism in tumor necrosis factor-alpha. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33(4): 191–197.

Lotrich FE, Loftis JM, Ferrell RM, Rabinovitz M and Hauser P. IL28B Polymorphism Is Associated with Both Side Effects and Clearance of Hepatitis C During Interferon-Alpha Therapy. *J Interferon Cytokine Res* 2011; V1 (3): 331-336.

Matsuura K, Watanabe T and Yasuhito Tanaka. Role of IL28B for chronic hepatitis C treatment toward personalized medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; (29): 241–249.

Modabbernia A, Poustchi H, Malekzadeh R. Neuropsychiatric and Psychosocial Issues of Patients With Hepatitis C Infection: A Selective Literature Review. *Hepat Mon.*2013; 13(1): e8340. DOI: 10.5812/hepatmon.8340.

Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, Calabrese M, Zanusso G, Gajofatto A et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World J Gastroenterol* 2015; V 21(42): 11974-11983.

Palenzuela Gardón D, Guillen IA, Fernández JR, Camacho JR, Estevez Z, Dueñas S, Alvares-Lajonchere L et al. Assessment of IL-28: rs12979860 and rs8099917 Polymorphisms in a Cohort of Cuban Chronic HCV Genotype 1b Patients. *J Biomol Tech* 2017; V 28 (1): 1-7.

Rembeck K, Alsio A, Christensen PB, Farkkila M, Langeland N, Buhl MR, Impact of IL28B-Related Single Nucleotide Polymorphisms on Liver Histopathology in Chronic Hepatitis C Genotype 2 and 3. *Plos One* 2012; V7(1). e29370.

Schafer A, Scheurlen M, Felten M et AL. Physician-patient relationship and disclosure behaviour in chronic hepatitis C in a group of German outpatients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:1387–1394

Schaefer M, Capuron L, Frieb A, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: A European expert consensus statement. *J of Hepatol* 2012; 57: 1379-1390.

Smith K; Norrisy S, McKiernany S, Hynesy B, O'Dwyerz AM , O'Mara SM. An Exploration of Depressive Symptoms in Hepatitis C Patients Taking Interferon-alpha: Increase in Sickness Behaviors but not Negative Cognitions. *J of Clin Exp Hepatol* 2012 ;V2(N3): 218–223.

Stättermayer AF, Rutter K, Beinhardt S, Scherzer TM, Stadlmayr A, Hofer H, Wrba F et al. Association of the IL28B genotype with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2012: V( 57): 492–498.

Su K-P, Huang S-Y, Peng C-Y, Lai H-C, Huang C-L, Chen Y-C, Aitchison KJ, Pariante CM. Phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 genes influence the risk of interferon-a-induced depression by regulating polyunsaturated fatty acids levels. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 550–557.

Urban TJ, Thompson AJ, Bradrick SS, Fellay J, Schuppan D, et al. IL28B genotype is associated with differential expression of intrahepatic interferon-stimulated genes in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010. 52: 1888–1896.

Yoshida K, Alagbe O, Wang X, Woolwine B, Thornbury M, Raison CL, Miller AH. Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of Interferon induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings. *Neuropsychobiology* 2005; 52: 55–61.

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of Hepatitis C patients according to current depression.

Variable	Diagnosis of Current Depression		P value
	No	Yes	
<b>Gender</b>			
Female	29 (32.6%)	9 (10.11%)	0.330
Male	36 (75%)	12 (25%)	
<b>Age</b>	53.13±12.57	50.17±11.26	0.365
<b>Years of study</b>	10.68±5.80	9.39±4.40	0.382
<b>Marital Status</b>			
Married	46 (51.68%)	10 (11.23%)	0.590
Others	25 (28.08%)	8 (8.98%)	
<b>Working</b>			
Yes	40 (44.94%)	7 (7.86%)	0.305
No	30 (73.2%)	11(26.8%)	
<b>Virus Genotype</b>			
1	36 (40.45%)	6 (6.74%)	0.146
2/3	35 (39.32%)	12 (13.48%)	
<b>Degree of fibrosis</b>			
Low	32 (35.95%)	7 (7.86%)	0.458
High	14 (15.73%)	2 (2.25%)	
<b>Viral load baseline</b>			
High	23 (25.84%)	3 (3.37%)	0.154
Low	48 (53.93%)	15 (16.85%)	
<b>IL28B Genotype</b>			
CC	17 (19.10%)	6 (6.74%)	0.186
CT	43 (48.31%)	12 (13.48%)	
TT	11 (12.35%)	0 (0%)	
<b>IL28B Dominant Model</b>			
CC	17 (23.9%)	6 (33.3%)	0.609
CT/TT	54 (76.1%)	12 (66.7%)	
<b>Past Depression</b>	15 (16.85%)	9 (10.11%)	0.018
<b>Total</b>	<b>72 (79.8%)</b>	<b>18 (20.2%)</b>	

Displayed as mean ± standard deviation or n and %. *p* values ≤ 0.050 were considered significant. The differences were evaluated by Student *t* test or chi-square as appropriated.

**Table 2.** Depressive symptoms evaluated by BDI in relation to IL28B rs12979860 genotypes

<b>Depressive Simptons</b>	<b>Dominant Model</b>	
	<b>CT+TT</b>	
	<b>OR ( CI 95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Sadness</b>	1.86 (0.35-9.78)	0.459
<b>Pessimism</b>	0.99 (0.20-4.88)	0.998
<b>Past Failure</b>	1.96 (0.02-19.56)	0.563
<b>Loss of pleasure</b>	0.85 (0.22-3.24)	0.813
<b>Guilt</b>	2.30 (0.30-17.26)	0.415
<b>Feelings of punishment</b>	1.33 (0.16-10.45)	0.786
<b>Self-esteem</b>	1.93 (0.25-14.76)	0.523
<b>Self-criticism</b>	2.28 (0.56-9.22)	0.245
<b>Suicidal thoughts</b>	1.07 (0.08-13.80)	0.955
<b>Crying</b>	1.32 (0.31-5.57)	0.701
<b>Agitation</b>	2.22 (0.96-5.10)	0.060
<b>Loss of interest</b>	0.47 (0.10-2.07)	0.323
<b>Indecision</b>	0.51 (0.09-2.73)	0.439
<b>Devaluation</b>	0.67 (0.14-3.07)	0.608
<b>Lack of energy</b>	1.36 (0.47-3.90)	0.560
<b>Sleepiness</b>	2.19 (0.79-6.01)	0.127
<b>Irritability</b>	3.75 (1.22-11.57)	0.021
<b>Appetite</b>	3.04 (0.90-10.27)	0.072
<b>Concentrating</b>	1.57 (0.70-3.54)	0.271
<b>Fatigue</b>	1.71 (0.56-5.18)	0.338
<b>Loss of interest in sex</b>	0.60 (0.21-1.72)	0.350

Displayed as OR (CI95%); Multivariate mixed effect analysis was performed using the dominant model (CC vs CT/TT). Reference group: CC; *p* values  $\leq 0.050$  were considered significant. Beck Depression Inventory (BDI).



## CONSIDERAÇÕES FINAIS/ CONCLUSÃO

A presente Tese teve como objetivo descrever/avaliar características sócio-demográficas, clínicas, laboratoriais, e psicossociais em pacientes portadores de HCC durante o tratamento com IFN- $\alpha$  convencional ou PegIFN e RBV com/sem IP e pacientes em uso de AAD.

### **Artigo 1:**

Objetivo: Avaliar o uso do APRI, FIB-4 e GPR como métodos não invasivos para substituição da biópsia hepática para avaliação pré tratamento, bem como avaliar a influência do genótipo viral na relação APRI/FIB-4/GPR/Biopsia hepática.

Os resultados não mostraram boa acurácia nos índices avaliados em nossa população para prever fibrose hepática avançada, conforme considerado na literatura como o valor de referência. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os testes. Quando avaliado os genótipos do HCV houve diferença estatisticamente significativa com melhor acurácia em relação aos genótipos 2 e 3.

### **Artigo 2:**

Objetivo: Estudar a associação das variáveis sócio-demográficas e clínicas com a ocorrência de alterações hematológicas durante o tratamento com PegIFN e RBV.

Os homens apresentaram maiores valores de hemoglobina ao longo do tratamento ( $p = 0,001$ ), enquanto os pacientes mais velhos ( $p = 0,012$ ) e não caucasianos ( $p = 0,008$ ) apresentam valores mais baixos. Os níveis de plaquetas reduziram nos pacientes idosos ( $p = 0,007$ ) e homens ( $p = 0,001$ ) ao longo do tratamento. Fatores sociais como sexo, idade e etnia, mostraram maior impacto nas variáveis hematológicas durante o tratamento da HCC.

### **Artigo 3:**

Objetivo: Avaliar a associação do SNP rs12979860 no gene da IL28B com a resposta virológica nos diferentes genótipos virais e sua associação com depressão e intensidade dos sintomas depressivos.

Não houve relação estatisticamente significativa entre IL28B SNP rs12979860 e diagnóstico de depressão. Em relação aos sintomas houve associação do alelo-T com irritabilidade ( $p=0.021$ ) e tendência para agitação ( $p=0.060$ ) e diminuição do apetite ( $p=0.072$ ).

Não houve relação entre os genótipos da IL28B rs12979860 e associação com RVS nos diferentes genótipos do HCV ( $p=0.323$ ). Estes resultados podem estar

relacionados ao menor número de pacientes, uma perspectiva futura deste trabalho é aumentar o número amostral.

**Perspectivas Futuras:** realizar análise comparativa dos pacientes que usaram PegIFN e RBV com os pacientes que usaram AAD em relação a parafeitos durante o tratamento e RVS.

**ANEXOS**



## Anexo 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO  
**Responsável pelo projeto: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriele Cordenonzi Ghisleni**  
**Telefone para contato: (53) 81350787 (Gabriele) e/ou (53) 21288031**

**Projeto:** Avaliação dos transtornos de humor no tratamento com interferon em pacientes com Hepatite C crônica.

#### **Informações sobre o estudo ao participante:**

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas. Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

#### **Qual é o objetivo da pesquisa?**

Com este estudo buscamos identificar a prevalência do diagnóstico de depressão e outros transtornos de humor pré e durante o tratamento da hepatite C Crônica, procurando melhorar o diagnóstico clínico para as doenças psiquiátricas e melhorar assim a qualidade de vida dos pacientes em tratamento com interferon.

#### **Como o estudo será realizado?**

Será realizada a aplicação de um questionário breve e do Instrumento M.I.N.I e BDI para diagnóstico.

Serão coletadas amostras de saliva para análise.

#### **Itens importantes:**

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

#### **O que eu ganho com este estudo?**

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados à depressão e outros transtornos mentais durante o tratamento da hepatite C com interferon, que poderão eventualmente beneficiar você e outras pessoas. Neste estudo será realizado o diagnóstico de depressão e risco de suicídio uma vez que estes têm uma prevalência razoável na população em tratamento para hepatite C Crônica em tratamento, e se diagnosticado você será encaminhado para atendimento psicológico e tratamento pelo SUS no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do município. Além disso, o desenvolvimento deste projeto trará benefícios à população de pacientes com um melhor diagnóstico dos transtornos de humor antes do início do tratamento e o acompanhamento durante o tratamento. Através dos resultados podemos adequar melhor o atendimento aos pacientes com depressão durante o tratamento da Hepatite C Crônica no ambulatório de Gastroenterologia-CAMMI da Universidade Federal de Pelotas para melhor qualidade de vida.

#### **Quais são os meus direitos?**

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

**DECLARAÇÃO:**

Eu, ..... declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informe-me o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

## Anexo 2

QUEST \_\_\_\_\_

## PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

Pasta Cammi: \_\_\_\_\_

Perioda da coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Endereço:

Telefone:

## 1. Sexo do entrevistado:

(1) feminino (2) masculino

## 2. Qual é a tua idade? \_\_\_ em anos completos

## 3. A tua cor ou raça é? (LER AS OPÇÕES)

(1) branca (2) preta (3) mulata (4) amarela (5) indígena

## 4. Qual o teu estado civil?

(0) solteiro (1) casado/vive junto (2) separado/divorciado

## 5. Peso: (Kg):

## 6. Altura (Metros):

## 7. Qual a sua escolaridade?

(1) nenhuma ou até 3º série (primário incompleto)

(2) 4ª série (primário completo) ou 1º grau (ginasial) incompleto

(3) 1º grau (ginasial) completo ou 2º grau (colegial) incompleto

(4) 2º grau (colegial) completo ou nível superior incompleto

(5) nível superior completo

VC é o chefe da família; Caso não, qual a escolaridade do chefe da família;

(1) nenhuma ou até 3º série (primário incompleto)

(2) 4ª série (primário completo) ou 1º grau (ginasial) incompleto

(3) 1º grau (ginasial) completo ou 2º grau (colegial) incompleto

(4) 2º grau (colegial) completo ou nível superior incompleto

(5) nível superior completo

## 8. Até a série que tu completaste na escola, são quantos anos de estudo?

(00) se nunca estudou \_\_\_ anos completos.

## 9. Quantas peças são utilizadas como dormitórios nesta casa? \_\_\_ peças

10. Quantos banheiros existem na casa? (Considere somente os que têm vaso mais chuveiro ou banheira). \_\_\_ banheiros (00) Caso não tenha banheiro

## NESTE DOMICÍLIO TÊM, E SE TÊM: QUANTOS?

11. Televisão: (0) (1) (2) (3) (4 ou +)

12. Automóvel (de uso particular): (0) (1) (2) (3) (4 ou +)

NESTE DOMICÍLIO TÊM? (em condições de uso)

13. Rádio:

0) não (1) sim

14. Geladeira ou freezer:

(0) não (1) sim

15. Videocassete ou DVD:

(0) não (1) sim

16. Máquina de lavar roupa (não considerar o tanquinho):

(0) não (1) sim

17. Forno de micro-ondas:

(0) não (1) sim

18. Telefone fixo (não considerar celular):

(0) não (1) sim

19. Microcomputador:

(0) não (1) sim

20. Aparelho de ar condicionado:

(0) não (1) sim

## 21. Estás trabalhando atualmente?

(0) não (1) sim (8) Nunca trabalhou

❖ Agora vamos falar sobre alguns aspectos de tua saúde.

## 22. Tu tens algum problema de saúde?

(0) não (pule para a questão 43) (1) sim

Quest \_\_\_\_\_

Cam \_\_\_\_\_

D \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sexo \_\_\_

id \_\_\_

cpele \_\_\_

ecivil \_\_\_

peso \_\_\_

altura \_\_\_

esc \_\_\_

escolj \_\_\_

ndorm \_\_\_

nbanho \_\_\_

ntv \_\_\_

nauto \_\_\_

radio \_\_\_

gelad \_\_\_

vídeo \_\_\_

lavar \_\_\_

microond \_\_\_

telfix \_\_\_

microc \_\_\_

arcond \_\_\_

trabatu \_\_\_

doenca \_\_\_

SE SIM: Qual a doença? \_\_\_\_\_  
 Qual a doença? \_\_\_\_\_  
 Qual a doença? \_\_\_\_\_  
 Qual a doença? \_\_\_\_\_

quald1 \_\_\_ \_\_\_  
 quald2 \_\_\_ \_\_\_  
 quald3 \_\_\_ \_\_\_  
 quald4 \_\_\_ \_\_\_

**23. Tu já consultaste com psiquiatra ou psicólogo?**

(0) não (1) sim

**24. Tu já fizeste ou fazes tratamento psicoterapêutico com psiquiatra ou psicólogo?**

(0) não (1) sim

**25. Tu baixaste hospital alguma vez por problemas de nervos/psiquiátricos?**

(0) não (1) sim. SE SIM: Quantas vezes tu foi internado? \_\_\_ \_\_ internações

**26. Nos últimos 30 dias, tu tomaste alguma medicação?**

(0) não (1) sim

SE SIM: Qual a medicação?

Medicação 1: \_\_\_\_\_

Medicação 2: \_\_\_\_\_

Medicação 3: \_\_\_\_\_

Medicação 4: \_\_\_\_\_

Medicação 5: \_\_\_\_\_

cons \_\_\_  
 |  
 tratpsi \_\_\_  
 intern \_\_\_  
 nintern \_\_\_

medic \_\_\_  
 tmediq1 \_\_\_ \_\_\_  
 tmediq2 \_\_\_ \_\_\_  
 tmediq3 \_\_\_ \_\_\_  
 tmediq4 \_\_\_ \_\_\_  
 tmediq5 \_\_\_ \_\_\_

**27. Modo de contágio da hepatite:**

(1) sexual (2) transfusão (3) uso de drogas EV (4) desconhece

**28. Primeiro tratamento para hepatite: ( 0 ) não ( 1 ) sim**

Se não, quando foi o último tratamento? \_\_\_ \_\_ meses

Qual medicação? \_\_\_\_\_

Qual a medicação utilizada no tratamento atual? \_\_\_\_\_

❖ Neste momento, gostaríamos que você lesse com atenção os eventos vitais listados abaixo, marcando se eles aconteceram ou não com você **ÚLTIMO ANO**.

29. Morte do cônjuge (0) não (1) sim

30. Separação (0) não (1) sim

31. Casamento (0) não (1) sim

32. Morte de alguém da família (0) não (1) sim

33. Gravidez (0) não (1) sim

34. Doença na família (0) não (1) sim

35. Acréscimo ou diminuição do número de pessoas morando em sua casa (0) não (1) sim

36. Nascimento na família (0) não (1) sim

37. Mudança de casa (0) não (1) sim

38. Mudança de escola (0) não (1) sim

39. Reconciliação matrimonial (0) não (1) sim

40. Aposentadoria (0) não (1) sim

41. Perda de emprego (0) não (1) sim

42. Mudança de trabalho (favorável ou desfavorável) (0) não (1) sim

43. Dificuldades com a chefia (0) não (1) sim

44. Reconhecimento profissional (0) não (1) sim

45. Acidentes (0) não (1) sim

46. Perdas financeiras (0) não (1) sim

47. Dificuldades sexuais (0) não (1) sim

48. Problemas de saúde (0) não (1) sim

49. Morte de um amigo (0) não (1) sim

50. Dívidas (0) não (1) sim

51. Mudanças de hábitos pessoais (0) não (1) sim

52. Mudanças de atividades recreativas (0) não (1) sim

53. Mudanças de atividades religiosas (0) não (1) sim

54. Mudanças de atividades sociais (0) não (1) sim

contam \_\_\_  
 ttohep \_\_\_  
 ultimotr \_\_\_ \_\_\_  
 ultmediq1 \_\_\_ \_\_\_  
 ultmediq2 \_\_\_ \_\_\_  
 ultmediq3 \_\_\_ \_\_\_

eventa \_\_\_  
 eventb \_\_\_  
 eventc \_\_\_  
 eventd \_\_\_  
 evente \_\_\_  
 eventf \_\_\_  
 eventg \_\_\_  
 eventh \_\_\_  
 eventi \_\_\_  
 eventj \_\_\_  
 eventk \_\_\_  
 eventl \_\_\_  
 eventm \_\_\_  
 eventn \_\_\_  
 evento \_\_\_  
 eventp \_\_\_  
 eventq \_\_\_  
 eventr \_\_\_  
 events \_\_\_  
 eventt \_\_\_  
 eventu \_\_\_  
 eventw \_\_\_  
 eventv \_\_\_  
 eventx \_\_\_  
 eventy \_\_\_  
 eventz \_\_\_

**55. Exames laboratoriais:**

Hemoglobina:\_\_\_ Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ªsem

Leucocitos:\_\_\_\_\_ Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ªsem

Plaquetas:\_\_\_\_\_ Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ªsem

Ácido úrico: \_\_\_ Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ª sem

Glicemia: \_\_\_\_\_ Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ª sem

Grau de fibrose: ( 1 )F1 ( 2 )F2 ( 3 )F3 ( 4 )F4

Genótipo: ( 1 )1 ( 2 )2 (3 )3

TSH: \_\_\_\_\_ Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ª sem

T4: \_ \_\_\_\_\_ Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ª sem

TGO:\_\_\_\_\_Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ª sem

TGP:\_\_\_ \_\_\_Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ª sem

Bilirrubinas:\_\_\_ Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ª sem

GGT\_\_\_\_\_Pré tratamento \_\_\_\_\_ 4ª sem \_\_\_\_\_ 12ª sem

**58. Carga viral pré tratamento:**

(0 )Baixa (&lt;600 000) (1)Alta(&gt;600 000)

**Carga viral 4 semana:**

PCR detectável ( 1)

PCR indetectável ( 0 )

**Carga viral 12 semana:**

PCR detectável ( 1)

PCR indetectável ( 0 )

**Carga viral Final do tratamento :**

PCR detectável (1) PCR indetectável ( 2 )

hemopre \_\_\_  
hemo4s \_\_\_  
hemo12s \_\_\_  
leucopre \_\_\_  
leuco4s \_\_\_  
leuco12s \_\_\_  
plaquepre \_\_\_  
plaq4s \_\_\_  
plaque12s \_\_\_  
acidpre \_\_\_  
acid4s \_\_\_  
aci12s \_\_\_  
glicopre \_\_\_  
glico4s \_\_\_  
glico12s \_\_\_  
graufibro \_\_\_  
genotipo \_\_\_  
tshpre \_\_\_  
tsh4s \_\_\_  
tsh12s \_\_\_  
t4pre \_\_\_  
t44s \_\_\_  
t412s \_\_\_  
tgopre \_\_\_  
tgopre \_\_\_  
tgo4s \_\_\_  
tgo12s \_\_\_  
tgppre \_\_\_  
tgp4s \_\_\_  
tgp12s \_\_\_  
bilipre \_\_\_  
bili4s \_\_\_  
bili12s \_\_\_  
Carvpre \_\_\_  
Carv4s \_\_\_  
Carv12s \_\_\_



### Inventário de Depressão de Beck (BDI)

❖ Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler com cuidado cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como tu tens te sentido na última semana, incluindo hoje.

- |   |                 |
|---|-----------------|
| <p>01. (0) Não me sinto triste.<br/>         (1) Eu me sinto triste<br/>         (2) Estou triste o tempo todo e não consigo sair disto.<br/>         (3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p>   | <p>Bdi1 __</p>  |
| <p>02. (0) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.<br/>         (1) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.<br/>         (2) Acho que nada tenho a esperar.<br/>         (3) Acho o futuro sem esperança e tenho impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> | <p>Bdi2 __</p>  |
| <p>03. (0) Não me sinto um fracasso.<br/>         (1) Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.<br/>         (2) Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.<br/>         (3) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> | <p>Bdi3 __</p>  |
| <p>04. (0) Tenho tanto prazer em tudo como antes.<br/>         (1) Não sinto mais prazer nas coisas como antes.<br/>         (2) Não encontro um prazer real em mais nada.<br/>         (3) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p>  | <p>Bdi4 __</p>  |
| <p>05. (0) Não me sinto especialmente culpado.<br/>         (1) Eu me sinto culpado grande parte do tempo.<br/>         (2) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.<br/>         (3) Eu me sinto sempre culpado.</p>   | <p>Bdi5 __</p>  |
| <p>06. (0) Não acho que esteja sendo punido.<br/>         (1) Acho que posso ser punido.<br/>         (2) Creio que vou ser punido.<br/>         (3) Acho que estou sendo punido.</p>   | <p>Bdi6 __</p>  |
| <p>07. (0) Não me sinto decepcionado comigo.<br/>         (1) Estou decepcionado comigo mesmo.<br/>         (2) Estou enojado de mim.<br/>         (3) Eu me odeio.</p>   | <p>Bdi7 __</p>  |
| <p>08. (0) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.<br/>         (1) Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.<br/>         (2) Eu me culpo sempre por minhas falhas.<br/>         (3) Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p>                   | <p>Bdi8 __</p>  |
| <p>09. (0) Não tenho quaisquer ideias de me matar.<br/>         (1) Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.<br/>         (2) Gostaria de me matar.<br/>         (3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p>   | <p>Bdi9 __</p>  |
| <p>10. (0) Não choro mais que o habitual.<br/>         (1) Choro mais agora do que costumava.<br/>         (2) Agora, choro o tempo todo.<br/>         (3) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.</p>  | <p>Bdi10 __</p> |

11. (0) Não sou mais irritado agora do que já fui.  
(1) Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. Bdi11 \_\_  
(2) Agora, me sinto irritado o tempo todo.  
(3) Não me irrito mais por coisas que costumavam me irritar.
12. (0) Não perdi o interesse pelas outras pessoas.  
(1) Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. Bdi12 \_\_  
(2) Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.  
(3) Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.
13. (0) Tomo decisões tão bem quanto antes.  
(1) Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. Bdi13 \_\_  
(2) Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.  
(3) Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
14. (0) Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.  
(1) Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo. Bdi14 \_\_  
(2) Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.  
(3) Acredito que pareço feio.
15. (0) Posso trabalhar tão bem quanto antes.  
(1) É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa. Bdi15 \_\_  
(2) Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.  
(3) Não consigo mais fazer qualquer trabalho.
16. (0) Consigo dormir tão bem quanto antes.  
(1) Não durmo tão bem como costumava. Bdi16 \_\_  
(2) Acordo 1 a 2 horas mais cedo que o habitualmente e acho difícil voltar a dormir.  
(3) Acordo várias horas mais cedo que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. (0) Não fico mais cansado que o habitual.  
(1) Fico cansado mais facilmente do que costumava. Bdi17 \_\_  
(2) Fico cansado ao fazer qualquer coisa.  
(3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. (0) O meu apetite não está pior do que o habitual.  
(1) Meu apetite não é tão bom como costumava ser. Bdi18 \_\_  
(2) Meu apetite é muito pior agora.  
(3) Absolutamente não tenho mais apetite.
19. (0) Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.  
(1) Perdi mais do que 2 quilos e meio. Bdi19 \_\_  
(2) Perdi mais do que 5 quilos.  
(3) Perdi mais do que 7 quilos.  
Eu estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: ( ) Sim ( ) Não
20. (0) Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.  
(1) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação. Bdi20 \_\_  
(2) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.  
(3) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
21. (0) Não notei nenhuma mudança no meu interesse por sexo.  
(1) Estou menos interessado por sexo do que costumava. Bdi21 \_\_

(2) Estou muito menos interessado por sexo agora.

(3) Perdi completamente o interesse por sexo

❖ **Agora vamos falar sobre o uso de algumas substâncias.**

<b>22 – Na tua vida, qual (is) dessas substâncias tu já usou? (SOMENTE USO NÃO-MÉDICO)</b>	<b>NÃO</b>	<b>SIM</b>
<b>a.</b> Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>b.</b> Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermates...)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>c.</b> Maconha (baseado, erva, haxixe...)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>d.</b> Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>d.1</b> crack (pedra)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>e.</b> Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>f.</b> Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>g.</b> Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepan, lorax, dienpax, rohypnol).	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>h.</b> Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>i.</b> Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	<b>0</b>	<b>1</b>
<b>j.</b> Outras, Especificar: _____	<b>0</b>	<b>1</b>

<b>23 – Durante os últimos três meses, com que frequência tu utilizou essa (s) substância (s) que mencionou?</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensalmente</b>	<b>Semanalmente</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>
<b>a.</b> Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>b.</b> Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermates...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>c.</b> Maconha (baseado, erva, haxixe...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>d.</b> Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>d.1</b> crack (pedra)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>e.</b> Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>f.</b> Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>g.</b> Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepan, lorax, dienpax, rohypnol).	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>h.</b> Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>i.</b> Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>j.</b> Outras, Especificar: _____	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

qlusoua \_\_

qlusoub \_\_

qlusouc \_\_

qlusoud \_\_

qlusoud1 \_\_

qlusoue \_\_

qlusouf \_\_

qlusoug \_\_

qlusouh \_\_

qlusoui \_\_

qlusouj \_\_

freqa \_\_

freqb \_\_

freqc \_\_

freqd \_\_

freqd1 \_\_

freqe \_\_

freqf \_\_

freqg \_\_

freqh \_\_

freqi \_\_

freqj \_\_

<b>24 – Durante os últimos três meses, com que frequência tiveste um forte desejo ou urgência em consumir a (s) substância (s)? (vezes quase todo dia)</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensalmente</b>	<b>Semanalmente</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>
<b>a.</b> Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1	2	3	4
<b>b.</b> Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1	2	3	4
<b>c.</b> Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
<b>d.</b> Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
<b>d.1</b> crack (pedra)	0	1	2	3	4
<b>e.</b> Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1	2	3	4
<b>f.</b> Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
<b>g.</b> Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1	2	3	4
<b>h.</b> Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
<b>i.</b> Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
<b>j.</b> Outras: _____	0	1	2	3	4
<b>25 – Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de substância (s) resultou em problema de saúde, social, legal ou financeiro?</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensalmente</b>	<b>Semanalmente</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>
<b>a.</b> Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1	2	3	4
<b>b.</b> Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1	2	3	4
<b>c.</b> Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
<b>d.</b> Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
<b>d.1</b> crack (pedra)	0	1	2	3	4
<b>e.</b> Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1	2	3	4
<b>f.</b> Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
<b>g.</b> Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1	2	3	4
<b>h.</b> Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
<b>i.</b> Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
<b>j.</b> Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

fortdja \_\_  
fortdjb \_\_  
fortdjc \_\_  
fortdjd \_\_  
fortdjd1 \_\_  
fortdje \_\_  
fortdjf \_\_  
fortdjg \_\_  
fortdjh \_\_  
fortdji \_\_  
fortdjj \_\_

probsaa \_\_  
probsab \_\_  
probsac \_\_  
probsad \_\_  
probsad1 \_\_  
probsae \_\_  
probsaf \_\_  
probsag \_\_  
probsah \_\_  
Probsai \_\_  
probsaj \_\_

<b>26 – Durante os últimos três meses, com que frequência por causa do teu uso de substância (s) tu deixaste de fazer coisas que eram normalmente esperadas por ti?</b>	<b>Nunca</b>	<b>1 ou 2 vezes</b>	<b>Mensalmente</b>	<b>Semanalmente</b>	<b>Diariamente ou quase todo dia</b>
<b>a.</b> Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>b.</b> Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>c.</b> Maconha (baseado, erva, haxixe...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>d.</b> Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>d.1</b> crack (pedra)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>e.</b> Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>f.</b> Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>g.</b> Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>h.</b> Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>i.</b> Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>j.</b> Outras, Especificar: _____	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

fazcoia \_\_\_  
fazcoib \_\_\_  
fazcoic \_\_\_  
fazcoid \_\_\_  
fazcoid1 \_\_\_  
fazcoie \_\_\_  
fazcoif \_\_\_  
fazcoig \_\_\_  
fazcoih \_\_\_  
fazcoii \_\_\_  
fazcoij \_\_\_

<b>27 – Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com teu uso de substância (s)?</b>	<b>NÃO, nunca</b>	<b>SIM, mas não nos últimos 3 meses</b>	<b>SIM, nos últimos 3 meses</b>
<b>a.</b> Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>b.</b> Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>c.</b> Maconha (baseado, erva, haxixe...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>d.</b> Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>d.1</b> crack (pedra)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>e.</b> Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>f.</b> Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>g.</b> Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>h.</b> Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>i.</b> Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>j.</b> Outras, Especificar: _____	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

preoca \_\_\_  
preocb \_\_\_  
preocc \_\_\_  
preocd \_\_\_  
preocd1 \_\_\_  
preoce \_\_\_  
preocf \_\_\_  
preocg \_\_\_  
preoch \_\_\_  
preoci \_\_\_  
preocj \_\_\_

<b>28 – Alguma vez tu já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de substância(s)?</b>	<b>NÃO, nunca</b>	<b>SIM, mas não nos últimos 3 meses</b>	<b>SIM, nos últimos 3 meses</b>
<b>a.</b> Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>b.</b> Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouthes...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>c.</b> Maconha (baseado, erva, haxixe...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>d.</b> Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>d.1</b> crack (pedra)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>e.</b> Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>f.</b> Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>g.</b> Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>h.</b> Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>i.</b> Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>j.</b> Outras, especificar: _____	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>– Alguma vez tu já usaste substância(s) por injeção? (Apenas uso não-médico)</b>	<b>NÃO, nunca</b>	<b>SIM, mas não nos últimos 3 meses</b>	<b>SIM, nos últimos 3 meses</b>
	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

diparaa \_\_\_

diparab \_\_\_

diparac \_\_\_

diparad \_\_\_

diparad1 \_\_\_

diparae \_\_\_

diparaf \_\_\_

diparag \_\_\_

diparah \_\_\_

diparai \_\_\_

diparaj \_\_\_

injeção \_\_\_

idadrog \_\_\_

30. Com que idade (em anos) tu experimentaste alguma substância (incluindo álcool e tabaco) pela primeira vez? \_\_\_ \_\_ anos

Anexo: Módulo *Episódio Depressivo Maior* da versão brasileira do MINI 5.0. (DSM-IV)\*

↓: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

**A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR**

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
	A1 <u>OU</u> A2 SÃO COTADAS SIM ?	↓ NÃO	SIM	
A3	<b>Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:</b>			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg) <b>COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO</b>	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade para concentrar-se ou tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?	NÃO	SIM	9
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS «SIM» EM A3? (ou 4 se A1 <u>OU</u> A2 = “NÃO”)	NÃO    SIM		
	SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL :	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL		
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [ SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g ]?	↓ NÃO	SIM	10
b	Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM	11
	A5b É COTADA SIM ?	NÃO    SIM		
		EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO		

\* © 1992, 1994, 1998 Sheehan, Lecrubier et al. Tradução: P. Amorim

→ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

### C. RISCO DE SUICÍDIO

**Durante o último mês:**

C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO	SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO	SIM	2
C3	Pensou em suicidar-se ?	NÃO	SIM	3
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO	SIM	4
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO	SIM	5

**Ao longo da sua vida:**

C6	Já fez alguma tentativa de suicídio ?	NÃO	SIM	6
----	---------------------------------------	-----	-----	---

HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE C1 À C6 ?

SE SIM, ESPECIFICAR O NÍVEL DO RISCO DE SUICÍDIO:

C1 ou C2 ou C6 = SIM : LEVE  
 C3 ou (C2 + C6) = SIM : MODERADO  
 C4 ou C5 OU (C3 + C6) = SIM : ELEVADO

NÃO	SIM
<b>RISCO DE SUICÍDIO ATUAL</b>	
LEVE	<input type="checkbox"/>
MODERADO	<input type="checkbox"/>
ELEVADO	<input type="checkbox"/>



➔ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

#### D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

D1 :	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ?	NÃO	SIM	1
	NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.			
	SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE “EUFÓRICO” OU “CHEIO DE ENERGIA”, EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a).	NÃO	SIM	2
	SE “SIM”			
b	Sente-se, neste momento, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?			
D2 :	Alguma vez teve um período em que estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família?	NÃO	SIM	3
	NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.			
	SE “SIM”			
b	Sente-se, excessivamente irritável neste momento?	NÃO	SIM	4
	D1a <u>OU</u> D2a SÃO COTADAS “SIM” ?	➔ NÃO	SIM	
D3	SE D1b OU D2b = “SIM”: EXPLORAR APENAS O EPISÓDIO ATUAL SE D1b E D2b = “NÃO” : EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE			
	Quando se sentiu mais eufórico(a), cheio(a) de energia / mais irritável :			
a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	9
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...)?	NÃO	SIM	11

→ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3

OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL) ?

→  
NÃO SIM

- D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana e lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?

NÃO SIM 12

COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO

D4 É COTADA "NÃO" ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
<b>EPISÓDIO HIPOMANIACO</b>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

D4 É COTADA "SIM" ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

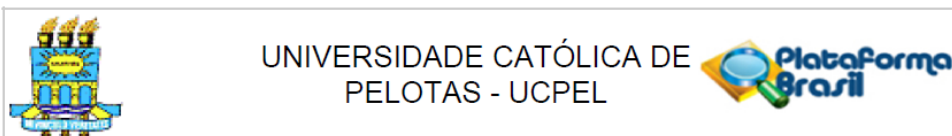
NÃO	SIM
<b>EPISÓDIO MANÍACO</b>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

→ IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

### O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O1	a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana ( trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO	SIM	1
NÃO COTAR SIM SE A ANSIEDADE DESCRITA CORRESPONDE A UM TIPO DE ANSIEDADE JÁ EXPLORADA, COMO MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA)...					
	b	Teve essas preocupações quase todos os dias?	→ NÃO	SIM	2
O2		Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	3
DE O3 A O3f COTAR “NÃO” OS SINTOMAS QUE OCORREM APENAS NO QUADRO DOS TRANSTORNOS EXPLORADOS ANTERIORMENTE					
O3		Nos últimos seis meses, quando se sentia particularmente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), freqüentemente:			
	a	Sentia –se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	4
	b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5
	c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6
	d	Tinha dificuldade em concentrar-se ou ter esquecimentos / “dar branco” ?	NÃO	SIM	7
	e	Ficava particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8
	f	Tinha problemas de sono (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM O3 ?			NÃO      SIM <b>TRANSTORNO DE ANSIEDADE            GENERALIZADA ATUAL</b>		

### Anexo 3



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Depressão no Tratamento da Hepatite C

**Pesquisador:** GABRIELE CORDENONZI GHISLENI

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 07170112.0.0000.5339

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE PELOTENSE DE ASSISTENCIA E CULTURA (SPAC)

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 151.642

**Data da Relatoria:** 22/11/2012

##### **Apresentação do Projeto:**

De acordo.

##### **Objetivo da Pesquisa:**

De acordo.

##### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo.

##### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

De acordo.

##### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

De acordo.

##### **Recomendações:**

\*\*\*\*\*

##### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

De acordo.

##### **Situação do Parecer:**

Aprovado

##### **Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rua Felix da Cunha, 412

**Bairro:** Centro

**CEP:** 96.010-000

**UF:** RS

**Município:** PELOTAS

**Telefone:** (53)2128-8012

**Fax:** (53)2128-8298

**E-mail:** cep@ucpel.tche.br



Considerações Finais a critério do CEP:

PELOTAS, 22 de Novembro de 2012

---

Assinador por:  
RICARDO AZEVEDO DA SILVA  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Felix da Cunha, 412  
**Bairro:** Centro **CEP:** 96.010-000  
**UF:** RS **Município:** PELOTAS  
**Telefone:** (53)2128-8012 **Fax:** (53)2128-8298 **E-mail:** cep@ucpel.tche.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE  
PELOTAS - UCPEL



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Depressão no Tratamento da Hepatite C

**Pesquisador:** GABRIELE CORDENONZI GHISLENI

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 07170112.0.0000.5339

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE PELOTENSE DE ASSISTENCIA E CULTURA (SPAC)

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 658.087

**Data da Relatoria:** 22/05/2014

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda ao projeto original. Os autores pretendem ampliar o conhecimento sobre os danos ao DNA em pacientes que realizam tratamento para hepatite C crônica.

#### Objetivo da Pesquisa:

Identificar, através do uso do teste de micronúcleo em células esfoliadas da mucosa bucal, a ocorrência de danos cromossômicos e apoptose em pacientes em tratamento da Hepatite C Crônica.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são descritos pelos autores como baixos, envolvendo apenas o desconforto da aplicação do swab na mucosa oral. Os benefícios envolvem o maior conhecimento de fatores envolvidos no dano ao DNA em pacientes portadores de hepatite C crônica.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ok

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Ok

#### Recomendações:

**Endereço:** Rua Felix da Cunha, 412

**Bairro:** Centro

**CEP:** 96.010-000

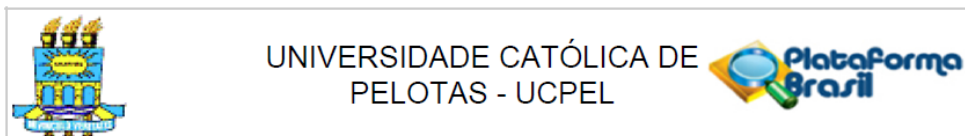
**UF:** RS

**Município:** PELOTAS

**Telefone:** (53)2128-8012

**Fax:** (53)2128-8298

**E-mail:** cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 658.087

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Ok

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

PELOTAS, 22 de Maio de 2014

---

**Assinado por:**  
**RICARDO AZEVEDO DA SILVA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Felix da Cunha, 412  
**Bairro:** Centro **CEP:** 96.010-000  
**UF:** RS **Município:** PELOTAS  
**Telefone:** (53)2128-8012 **Fax:** (53)2128-8298 **E-mail:** cep@ucpel.tche.br

