

COMORBILIDADE ENTRE HEPATITE C E DEPRESSÃO

Aspectos Epidemiológicos e Etiopatogénicos

ANTÓNIO CRUZ NEVES, CHRISTOPHER DICKENS, MIGUEL XAVIER

Clinica Universitária de Psiquiatria e Saúde Mental. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade Nova de Lisboa. Portugal.
Department of Psychiatry. University of Manchester. Manchester Royal Infirmary. Inglaterra.

RESUMO

Estão descritos diversos sintomas neuropsiquiátricos em associação com a infeção crónica pelo vírus da hepatite C. Neste artigo, os autores procederam a uma revisão sistemática da literatura segundo a estratégia de busca preconizada pela *Cochrane Collaboration Review Group for Depression, Anxiety and Neurosis*, com o objectivo de actualizar os dados sobre a eventual associação entre hepatite C e depressão, nomeadamente no que diz respeito à sua magnitude, bem como os factores associados e os modelos etiopatogénicos propostos.

À excepção de um, todos os estudos analisados reportam sistematicamente um aumento da incidência de depressão *major* nestes doentes (com valores entre os 5.7% e 45%), assim como uma associação estatisticamente significativa entre depressão e dimensões tais como percepção da doença, incapacidade funcional, diminuição da qualidade de vida, gravidade da fadiga e presença de comorbilidade psiquiátrica activa.

Os autores abordam ainda os mecanismos explicativos referenciados na literatura, nomeadamente no que se refere ao impacto psicológico decorrente do conhecimento do diagnóstico de infeção por hepatite C e aos efeitos directos do próprio vírus do Sistema Nervoso Central (eg, através de citoquinas).

Palavras-chave: hepatite C; depressão; aspectos epidemiológicos e etiopatogénicos

SUMMARY

COMORBIDITY BETWEEN HEPATITIS C AND DEPRESSION

Epidemiological and Etiopathogenic Aspects

Neuropsychiatric symptoms are commonly associated with chronic hepatitis C virus infection (HCV). The aim of this review of the literature was to evaluate the prevalence of depression in patients with hepatitis C, as well as the proposed etiopathogenic models.

A review of the literature was undertaken using the complete search strategy devised by the Cochrane Collaboration Review Group for Depression, Anxiety and Neurosis.

All studies but one have shown that major depression in chronic HCV patients is significantly more common than in the general population (reported rates from 5.7% and 45%), being related with illness perception, functional disability, impaired quality of life, fatigue severity, and the presence of psychiatric comorbidity.

The mechanism by which depression is related to Hepatitis C is still poorly understood. Authors address some possible mechanisms, such as the psychological impact of the knowledge that one has been infected with HCV and the direct effects of the virus itself on the Central Nervous System (eg. cytokines).

Key Words: hepatitis C; depression, epidemiological and etiopathogenic aspects

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da Hepatite C (VHC) representa actualmente uma situação pandémica, tendo sido estimado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) que 3% da população mundial (aproximadamente 170 milhões de indivíduos) se encontravam infectados pelo VHC em 1999¹. A prevalência da infecção por VHC nos EUA foi estimada em 1.8%².

De acordo com os dados mais recentes, a via mais comum de transmissão do HCV está relacionada com o uso de drogas por via endovenosa, a qual tem vindo gradualmente a substituir a transfusão sanguínea como o mecanismo mais comum de transmissão do agente infeccioso nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos esta via de transmissão é responsável por cerca de 2/3 de todos os casos de Hepatite C, verificando-se que aproximadamente 90% dos toxicodependentes por via endovenosa se encontram infectados por VHC após cinco anos de consumo regular de drogas³.

A transmissão sexual não é um mecanismo comum, tendo-se encontrado uma prevalência estimada de apenas 1.5% nos parceiros sexuais de indivíduos com Hepatite C³.

A progressão para Hepatite C crónica ocorre em 50 a 85% dos casos, com um curso insidioso e prolongado nos primeiros 20 anos. A hepatite moderada a grave desenvolve-se em 1/3 dos doentes 20 anos após a infecção, e a cirrose ocorre em 15 a 20% dos doentes com hepatite C crónica⁴.

Os factores que promovem a progressão para hepatite crónica incluem o consumo de álcool, sexo masculino, idade superior a 40 anos na altura da infecção e forma histológica grave na altura do diagnóstico inicial⁵. A co-infecção com VIH e/ou Hepatite B também constituem factores de risco para doença hepática mais grave e precoce.

O risco de aparecimento de carcinoma hepatocelular foi estimado em aproximadamente 7% após cinco anos do estabelecimento de cirrose e em 14% aos 10 anos, sendo mais alto no sexo masculino e nos indivíduos mais idosos⁴.

Para além destes problemas, os indivíduos infectados com VHC podem apresentar uma ampla gama de problemas de natureza neuropsiquiátrica, entre os quais fadiga crónica, ansiedade, depressão e déficits cognitivos⁶.

Duas linhas distintas de evidência epidemiológica parecem sugerir a existência de uma associação entre a infecção por VHC e a ocorrência de depressão. Por um lado, os indivíduos com Hepatite C crónica têm uma maior prevalência de perturbações psiquiátricas, incluindo depressão⁷, por outro lado, os indivíduos com perturbações psi-

quiátricas (incluindo a depressão) têm uma mais alta prevalência de infecção por VHC que a população geral⁸.

REVISÃO DA LITERATURA

Procedeu-se a uma revisão da literatura, com o objectivo de actualizar os dados sobre a eventual associação entre Hepatite C e Depressão, nomeadamente no que diz respeito à sua magnitude. Os artigos incluídos nesta revisão foram seleccionados de estudos identificados através de diferentes estratégias:

- As procuras electrónicas de literatura foram executadas em diferentes bases de dados. Na Medline, foi utilizada a estratégia de busca preconizada pela *Cochrane Collaboration Review Group for Depression, Anxiety and Neurosis*, cobrindo depressão, perturbações depressivas, distímia, perturbação de adaptação, perturbação afectiva e perturbação de humor. Os resultados desta pesquisa preliminar foram seguidamente cruzados com as palavras-chave *hepatitis* e *all hepatitis viruses*. Uma estratégia similar foi usada na *Psychinfo*, *Embase* e *Cinahl*.
- Referências relevantes das bibliografias dos artigos identificados.
- Referências de revisões prévias.

Foram utilizados três critérios na selecção dos artigos relevantes:

- Amostras constituídas por indivíduos com hepatite C crónica;
- Avaliação psiquiátrica feita sempre antes da utilização de Interferão alfa, de modo a evitar efeitos confundentes, uma vez que está descrita na literatura uma associação entre a utilização de Interferão e o aparecimento de sintomatologia depressiva⁹.
- Diagnóstico de depressão efectuado sempre através de metodologias padronizadas e fiáveis (avaliação psiquiátrica, instrumentos de avaliação devidamente aferidos).

Os artigos foram revistos e divididos em três categorias principais, de acordo com a metodologia usada para estabelecer o diagnóstico de depressão:

1. Estudos usando questionários;
2. Estudos usando questionários e entrevistas padronizadas;
3. Estudos baseados em avaliações retrospectivas de casos e usando critérios da classificação DSM¹⁰.

1. Estudos Usando Questionários

Dentro dos trabalhos mais referenciados na literatura,

o estudo de Coughlan *et al.* tentou documentar o bem-estar psicológico, a saúde mental e a qualidade de vida num grupo de doentes com hepatite C iatrogénica, avaliando a relação entre o *status* do VHC RNA (positivo vs. negativo) e o ajustamento à doença¹¹. O bem-estar psicológico, a saúde mental e a qualidade de vida foram avaliados usando o *General Health Questionnaire-30* (GHQ 30), o *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), o *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) e o *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN).

Foi encontrada uma diminuição do bem-estar psicológico em ambos os grupos de mulheres, com 73% das mulheres do grupo VHC RNA positivo e 78% do grupo VHC RNA negativo a apresentar *scores* clinicamente significativos de stress psicológico no GHQ30. O diagnóstico de depressão (HADS) foi feito em 25% dos indivíduos do grupo VHC RNA positivo e em 21% dos indivíduos do grupo VHC RNA negativo, não se tendo encontrado nenhuma associação estatisticamente significativa entre o *status* VHC RNA ou a histologia hepática e o bem-estar psicológico, depressão, ansiedade e qualidade de vida.

Goulding *et al.* avaliaram a prevalência da ansiedade e depressão em setenta e sete indivíduos com hepatite C crónica e a sua relação com o *status* da *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) e o modo de aquisição da doença¹². A *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) foi o instrumento usado na avaliação, apresentando um total de 45.3% dos indivíduos um nível clinicamente significativo de sintomatologia depressiva e uma probabilidade maior que o dobro de apresentarem níveis clinicamente significativos de ansiedade, em comparação com o grupo de controle. A ansiedade e a depressão pareciam ser independentes do modo de aquisição e do *status* RT-PCR.

Kraus *et al.*¹³ fizeram uma análise descritiva dos estilos de *coping* e do estado emocional em cento e treze indivíduos com hepatite C crónica e avaliaram a correlação entre estas variáveis e o modo de infecção, idade, sexo, tempo desde o diagnóstico inicial e histologia hepática usando a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), o *State-Trait Anxiety Inventory* e o *Freiburg Questionnaire on Coping with Illness*. Foi encontrada depressão em 22.4% dos indivíduos e ansiedade em 15.2%. Níveis significativamente mais altos de depressão foram encontrados nos indivíduos mais idosos (≤ 50 anos; $p = 0.024$), em doentes que tinham conhecimento do seu diagnóstico de hepatite há mais de cinco anos ($p = 0.04$) e em indivíduos aos quais tinha sido dada a informação de não poderem ser tratados com Interferão alfa.

Indivíduos com um diagnóstico recente de hepatite C

crónica (1 - 6 meses) apresentavam níveis significativamente mais baixos de depressão ($p = 0.003$) e ansiedade ($p = 0.001$) e melhores estratégias de *coping* ($p = 0.05$). As características sociodemográficas como sexo, estado familiar e emprego não pareciam influenciar o estado emocional. O modo de infecção e o grau histológico não tinham uma influência significativa no estado emocional ou nas estratégias de *coping*.

Johnson *et al.*⁷ avaliaram 309 toxicodependentes, dos quais 52.6% tinham hepatite C, tendo usado a *Center for Epidemiological Studies-Depression scale*. Foi encontrada sintomatologia depressiva significativa em 57.2% dos toxicodependentes com hepatite C, ao passo que nos indivíduos VHC negativos a taxa foi de 48.2%, para uma taxa global de 52.6%. Este estudo não encontrou, no entanto, diferenças estatisticamente significativas nos níveis de depressão entre os dois grupos. ($\chi^2 = 2.72$, $p = 0.09$).

Gallegos-Orozco avaliou depressão, qualidade de vida e percepção da doença, usando o *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) e o *Zung Self-Rating Depression Scale* em cento e cinquenta indivíduos com hepatite C crónica, sem terapêutica prévia com Interferão¹⁴. Foram encontrados níveis clinicamente significativos de depressão em 58.6% dos indivíduos e de depressão grave em 5.7% deles. Foram encontrados ainda níveis significativamente diminuídos de qualidade de vida, em particular em indivíduos com sintomatologia depressiva.

McDonald *et al.* executaram outro estudo que tinha como primeiro objectivo a avaliação da fadiga, quer como indicador de actividade de doença na hepatite C, quer como sintoma associado a outras dimensões psicopatológicas¹⁵. Avaliaram cento e quinze indivíduos com hepatite C usando a *Fatigue Impact Scale* e uma versão modificada da SCL-90-R, onde os itens relacionados com a fadiga foram excluídos, tendo encontrado níveis clinicamente significativos de depressão em 53% destes. O nível de fadiga correlacionava-se fortemente com todos os domínios psicológicos, em particular com a depressão, mas não com as medidas de gravidade doença hepática.

Lehman e Cheung¹⁶ desenharam um estudo com o objectivo de determinar a incidência de comorbilidade psiquiátrica em 120 indivíduos com hepatite C crónica. A avaliação psiquiátrica foi feita usando o *Beck Depression Inventory* (BDI), o *Anxiety Sensitivity Index*, o *Post-Traumatic Stress Disorder Checklist* e o *Alcohol Use Disorders Identification Test*. Encontraram 53 indivíduos (44.2%) com um *score* no BDI > 9 (pelo menos sintomatologia depressiva leve), enquanto que 30.83% dos indivíduos apresentavam mesmo sintomatologia depressiva moderada a grave.

2. Estudos Usando Questionários e Entrevistas Padronizadas

Dwight *et al.* desenharam um estudo transversal onde examinaram em que extensão a fadiga e a incapacidade funcional se correlacionavam com a gravidade dos sintomas depressivos em 50 indivíduos com hepatite C crónica¹⁷. As medições da gravidade da fadiga e da incapacidade funcional foram feitas usando o *MAF Fatigue Questionnaire* e o *Medical Outcomes Study 36-item Short Form Health Survey* (MOS-SF-36). A depressão foi avaliada usando o *Beck Depression Inventory* (BDI), com a exclusão das questões relacionadas com a fadiga, de forma a evitar factores de confusão. O *NIMH Diagnostic Interview Schedule* (DIS) foi usado para determinar um diagnóstico psiquiátrico baseado na DSM-IV, sendo a fadiga e a perda de energia excluídas como critérios de diagnóstico de depressão. O *score* médio no BDI para os indivíduos com depressão foi de 12.29 e o *score* médio no BDI para indivíduos sem depressão foi de 4.20 ($p = 0.009$). De acordo com o DIS, 28% dos indivíduos preenchem critérios da DSM IV para depressão *major*. A gravidade da sintomatologia depressiva estava altamente associada com a gravidade da fadiga (mesmo após controlar a gravidade da doença hepática e a comorbilidade médica) ($p < 0.0001$). Os indivíduos com depressão tinham maior probabilidade de referir múltipla sintomatologia médica inexplicável que os indivíduos não deprimidos, estando a sintomatologia depressiva significativamente associada a diversas outras medidas de incapacidade funcional. Este estudo foi cuidadosamente executado e redigido, utilizando critérios operacionalizados para diagnosticar os casos de depressão *major*, com a vantagem de a aplicação de entrevistas padronizadas permitir a identificação da doença psiquiátrica clinicamente significativa (i.e. casos), e não apenas o grau de severidade da sintomatologia depressiva.

3. Estudos Baseados em Avaliações Retrospectivas de Casos e Usando Critérios da DSM

Nos três estudos seguintes foram utilizados e revistos os registos clínicos de indivíduos com hepatite C crónica pertencentes a hospitais de veteranos nos Estados Unidos.

Yovtcheva *et al.*¹⁸ procuraram avaliar a prevalência de perturbações psiquiátricas em trezentos e seis indivíduos, escolhidos de maneira aleatorizada, maioritariamente homens (97%). Destes indivíduos 28% apresentavam sintomatologia depressiva clinicamente significativa e 23% dos indivíduos cumpriam mesmo os critérios para depressão *major*.

Nguyen *et al.*⁸ examinaram a comorbilidade psiquiátri-

ca de duzentos e seis indivíduos, dos quais 30.1% apresentavam sintomatologia depressiva clinicamente significativa.

El-Serag *et al.*¹⁹ também avaliaram a frequência de doença psiquiátrica numa coorte de todos os doentes diagnosticados com hepatite C durante o internamento em hospitais de veteranos entre os anos de 1992 e 1999. Por cada doente com hepatite C eram escolhidos, de maneira randomizada, quatro outros doentes hospitalizados sem hepatite C, tendo sido usados 22 341 indivíduos como casos e 43 267 indivíduos no grupo de controlo. Nos casos sem patologia de adição, 49.46% apresentavam depressão e 15.99% respeitavam critérios para doença bipolar, comparados com o grupo de controlo sem patologia de adição, onde a depressão foi encontrada em 39.11% dos indivíduos e a doença bipolar em 12.61%.

DISCUSSÃO

Limitações Metodológicas

Esta revisão apresenta algumas limitações de natureza metodológica, decorrentes de diferenças na definição operacional de depressão, do tipo de amostra e de desenho do estudo e de dificuldades em identificar factores de risco para o desenvolvimento de depressão.

Adicionalmente, as medidas de depressão variaram entre aquelas que tinham propriedades diagnósticas (ex., *Structured Clinical Interview for Diagnostic and Statistical Manual IV*) e as que, apesar de permitirem uma quantificação fiável e válida de várias dimensões da depressão (ex., *Hospital Anxiety and Depression Scale*), não eram, na sua natureza, de carácter diagnóstico.

Deve ainda ser realçado o risco de sobreestimação dos *scores* resultantes da aplicação de alguns instrumentos (ex., *Beck Depression Inventory*) em indivíduos com doenças orgânicas, pela sobrevalorização dos itens de carácter somático.

A questão do viés de selecção é igualmente importante na medida em que as amostras que provinham de centros especializados, os quais recebiam as situações clinicamente mais graves, reportaram provavelmente uma maior associação entre depressão e VHC. Outras limitações relacionaram-se com a pequena dimensão das amostras incluídas na maior parte dos estudos e com um possível viés de resposta quando foram usados questionários de auto-preenchimento.

Perspectiva Etiopatogénica

Apesar de os dados epidemiológicos parecerem apontar para uma associação positiva entre Hepatite C e a depressão, não existe ainda um modelo que permita explicar

de forma definitiva a natureza fisiopatológica desta eventual associação.

Com efeito, a depressão pode ocorrer como um fenómeno secundário a uma infecção por VHC, tomando a forma de uma depressão reactiva relacionada com o diagnóstico e com consequentes preocupações sobre o estado de saúde a longo prazo, ou a ser secundária a quadros clínicos caracterizados por fadiga e alterações cognitivas⁶.

É importante distinguir entre a reacção psicológica à notícia de que se está infectado com VHC e o efeito directo do vírus per se. O conhecimento da infecção por VHC é um factor ansiogénico relevante, podendo originar na maior parte dos indivíduos afectados e inclusivamente uma perturbação psiquiátrica num número significativo de situações²⁰. Estes doentes podem manifestar níveis aumentados de stress psicológico, por vezes com sintomatologia ansiosa clinicamente mais evidente que a sintomatologia da linha depressiva, para além de apresentarem *scores* significativamente mais baixos na avaliação do bem-estar psicológico e da qualidade de vida^{11,12}.

No entanto, não pode deixar de ser considerada a possibilidade de o efeito biológico da infecção por VHC poder, de forma intrínseca, favorecer ou mesmo desencadear a ocorrência de sintomatologia depressiva.

Dado o conhecimento de que o agente da hepatite C pertence a uma família de vírus neurotrópicos, a questão de um efeito directo do VHC no Sistema Nervoso Central (SNC) tem sido levantada episodicamente na literatura²¹.

Em doentes num estágio precoce e sem sinais clínicos de doença hepática, a evidência subtil de disfunção cognitiva foi detectada a nível dos Potenciais Evocados (P300), reflectindo alterações patológicas no processamento da velocidade, tempo de reacção e atenção ao estímulo²²⁻²⁴.

Uma comparação entre os níveis de metabolitos cerebrais em doentes com hepatite B e C e grupos de controlo também demonstrou diferenças no grupo de indivíduos infectados com o VHC. Os *rácios* colina/creatina analisados foram significativamente mais altos nos gânglios da base e na substância branca dos indivíduos com VHC²³. Curiosamente, estes achados são similares aos encontrados em indivíduos com infecção cerebral provocada por VIH, os quais foram associados a proliferação celular²²⁻²⁵.

Evidência adicional sugerindo que o VHC afecta directamente o SNC surgiu de estudos onde, através da utilização da técnica de PCR em fluidos corporais e tecidos de doentes infectados, se obtiveram amostras de VHC RNA²⁶⁻³¹. Os resultados iniciais estabeleceram que o vírus estava presente em localizações extra-hepáticas, incluindo nó-

dulos linfáticos, medula óssea, tiróide, sémén e saliva²⁶⁻²⁹. O VHC RNA foi igualmente detectado em amostras de líquido cefalorraquidiano e em tecido cerebral^{21,29-31}. Análises posteriores ao VHC RNA mostraram que este era um produto de replicação viral, suportando a hipótese de que o SNC poderá constituir um local de infecção activa em vez de um reservatório passivo²¹⁻²⁵. Laskus *et al.* levantaram a hipótese de que o VHC poderá atravessar a barreira hemato-encefálica através de monócitos infectados, dando assim eventualmente origem a uma infecção secundária de células neuronais vulneráveis de origem monocítica (i.e., microglia)²⁸.

Um dos mecanismos propostos para o aparecimento de sintomatologia neuropsiquiátrica prende-se com o eventual efeito directo das citoquinas no SNC. Tal como em outras doenças hepáticas de natureza infecciosa/inflamatória está descrita a ocorrência de uma produção aumentada de citoquinas, nomeadamente IL-1, IL-6 e TNF³²⁻³⁶, as quais tem sido associadas repetidamente ao aparecimento de um quadro neuropsiquiátrico específico caracterizado por anedonia, anorexia, fadiga, hipobulia, dificuldades de concentração, perturbações do padrão do sono e *déficits* cognitivos transitórios³⁷.

Para além disso as citoquinas podem estimular a libertação de CRH (hormona estimulante de ACTH) e de cortisol, induzindo uma hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-corticosuprarrenal semelhante ao descrito em indivíduos com depressão *major*³⁷, os quais por sua vez apresentam frequentemente níveis elevados de citoquinas³⁸.

CONCLUSÃO

Da revisão da literatura podem-se sumariar os seguintes pontos:

Os estudos

- Todos os estudos excepto um mostraram que a depressão em doentes com hepatite crónica C era significativamente mais comum que na população geral.
- As taxas de episódios depressivos ou sintomas depressivos reportadas variaram entre 21% a 58.6% e as de depressão *major* entre 5.7% e 45%.
- A prevalência de depressão variava com as diferentes medidas usadas, com resultados mais elevados nos estudos que utilizaram questionários de auto-preenchimento.
- No único estudo em que foi aplicada uma entrevista padronizada encontrou-se uma prevalência de depressão *major* de 28%.

Características associadas com a depressão na Hepatite C

- É importante distinguir entre o impacto psicológico do conhecimento de se estar infectado com VHC e o efeito directo do próprio vírus. O modo particular de aquisição do VHC (por exemplo uso de drogas por via endovenosa) pode representar um factor confundente acrescido.
- A depressão na Hepatite C está significativamente relacionada com a percepção da doença, a incapacidade funcional, a baixa qualidade de vida, a fadiga grave e com a presença de comorbilidade psiquiátrica activa. Num dos estudos revistos a depressão parece estar relacionada com a idade (mais avançada) e duração do diagnóstico.
- Nos estudos revistos, a depressão na Hepatite C não parece estar estatisticamente associada com o modo de transmissão, grau histológico ou medida funcional da doença hepática, *status* VHC RNA e variáveis sociodemográficas (excepto idade mais avançada num dos estudos).
- Assim, são necessários estudos adicionais, efectuados em populações e amostras com maior número de elementos (maior poder estatístico), para esclarecer o eventual efeito etiopatogénico do vírus da hepatite C na emergência de sintomatologia neuropsiquiátrica, nomeadamente da linha depressiva.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization: Global surveillance and control of hepatitis C. *J Viral Hepatitis* 1999; 6:35-47
2. ALTER M, KRUSZON-MORAN D, NAINAN O et al: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-62
3. THOMAS DL: Hepatitis C epidemiology. In: Compans RW, Cooper M, Hogle JM, et al, eds. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Vol 237. Berlin, Germany, Springer-Verlag GmbH & Co. 1999; 25-41
4. NIH Consensus Program: National Institutes of Health consensus development conference panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 26:2S-10S
5. LAUER GM, WALKER BD: Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001; 345:41-52
6. DIEPERINK E, WILLENBRING M, HO S: Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry* 2000; 157(6):867-876
7. JOHNSON ME, FISHER DG, FENAUGHTY A, THENO SA: Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (5):785-789
8. NGUYEN H, MILLER B, DIEPERINK E et al: Spectrum of disease in US veteran patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1813-20
9. DIEPERINK E, HO SB, THURAS P, WILLENBRING ML: A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon- α -2b and Ribavirin Therapy for patients with Chronic Hepatitis C. *Psychosomatics* 2003; 44(2):104-112
10. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*, 4th ed. APA, Washington, DC, 1994
11. COUGHLAN B, SHEEHAN J, HICKEY A, CROWE J: Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C virus infection. *Brit J Health Psychol* 2002; (7):105-116
12. GOULDING C, O'CONNELL P, MURRAY FE: Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol and Hepatol* 2001;13(5):507-511
13. KRAUS MR, SCHAFFER A, CSEF H, SCHEURLIN M, FALLER H: Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000; 41 (5):377-384
14. GALLEGOS-OROZCO J, FUENTES AP, ARGUETA JG et al: Health-Related Quality of Life with Chronic Hepatitis C. *Archives of Medical Research* 2003; 34: 124-129
15. MCDONALD J, JAYASRIYA R, BINDLEY P, GONSALVEZ C, GLUSESKA S: Fatigue and psychological disorders in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol and Hepatol* 2002; 17:171-176
16. LEHMAN CL, CHEUNG C: Depression, anxiety, post-traumatic stress, and alcohol-related problems among veterans with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(10):2640-2646
17. DWIGHT MM, KOWDLEY K, RUSSO KV, CIECHANOWSKI PS, LARSON AM, KATON WJ: Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosomatic Research* 2000; 49:311-317
18. YOVTCHIEVA SP, RIFAL MA, MOLES JK, VAN DER LINDEN BJ: Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients. *Psychosomatics* 2001; 42 (5):411-415
19. EL-SERAG H, KUNIK M, RICHARDSON P et al: Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterol* 2002; 123:476-82
20. WESSELY S, PARIANTE C: Fatigue, depression and chronic hepatitis C infection. *Psychological Medicine* 2002; 32:1-10
21. RADKOWSKI M, WILKINSON J, NOWICKI M et al: Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: Evidence of replication. *J Virol* 2002; 76:600-608
22. KRAMER L, BAUER E, HOFER H et al: Cognitive brain function in subclinically impaired in patients with chronic hepatitis C: Does hepatitis C affect the brain? *Gastroenterol* 2000; 118:A251 (abst).
23. KRAMER L, BAUER E, FUNK G et al: Sub clinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatology* 2002; 37:349-54
24. FORTON DM, THOMAS HC, MURPHY CA et al: Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35:433-9
25. FORTON DM, ALLSOP JM, MAIN J et al.: Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001; 358:38-39
26. LASKUS T, RADKOWSKI M, WANG LF et al: Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Specific detection of

- negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology* 1998; 28:1398-1401
27. LASKUS T, RADKOWSKI M, PIASEK A et al: Hepatitis C virus in lymphoid cells of patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: Evidence of active replication in monocytes/ macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis* 2000; 181:442-448
28. LASKUS T, RADKOWSKI M, BEDNARSKA A et al: Detection and analysis of hepatitis C virus sequences in cerebrospinal fluid. *J Virol* 2002; 76:10064-8
29. MORSICA G, BERNARDI MT, NOVATI R et al: Detection of hepatitis C virus genomic sequences in the cerebrospinal fluid of HIV infected patients. *J Med Virol* 1997;53:252-254
30. BOLAY H, SOYLEMEZOGLU F, NURLU G et al: PCR detected hepatitis C virus genome in the brain of a case with progressive encephalomyelitis with rigidity. *Clin Neurol Neurosurg* 1996; 98:305-308
31. MAGGI F, GIORGI M, FORNAI C et al: Detection and quasispecies analysis of hepatitis C virus in cerebrospinal fluid of infected patients. *J Neurovirology* 1999; 5:319-323
32. TILG H, WILMER A, VOGEL W et al: Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992; 103:274-284
33. GONZALES-AMARO R, GARCIA-BUEY L, MORENO-OTERO R et al: Induction of tumor necrosis factor alpha production by human hepatocytes in chronic viral hepatitis. *J Exp Med* 1994;179:841-848
34. FUKUDA R, SATOH S, NGUYEN X et al: Expression rate of cytokine mRNA in the liver of chronic hepatitis C: comparison with chronic hepatitis B. *J Gastroenterology* 1995;30:41-47
35. SHINDO M, BRAUN-ELWERT L, BERGASA N, JONES E, JAMES S: Cytokine mRNA expression in the liver of patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and chronic hepatitis B (CHB). *Clin Exp Immunology* 1996; 105:254-259
36. HUANG Y, HWANG S, CHAN C et al: Serum levels of cytokines in hepatitis C-related liver disease: a longitudinal study. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1999; 62:327-333
37. KENT S, BLUTHE R, KELLEY K, DANTZER R: Sickness behavior as a new target for drug development. *Trends in Pharmacological Sciences* 1992; 13:24-28
38. MAES M, SCHARPE S, MELTZER H et al: Relationship between interleukin-6 activity, acute phase proteins, and the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in severe depression. *Psychiatry Research* 1993; 49:11-27

