



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

MAÍSA FLÁVIA MORAES NORCIA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS / ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES
BIPOLARES EM ESTÁGIOS PRECOCE E TARDIO DA
DOENÇA**

MAÍSA FLÁVIA MORAES NORCIA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS / ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES
BIPOLARES EM ESTÁGIOS PRECOCE E TARDIO DA
DOENÇA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

Orientadora: Prof^a Dr^a Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

Co-orientador: Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa.

Londrina
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Norcia, Maísa Flávia Moraes.

Características Clínicas e de Biomarcadores Inflamatórios / Estresse Oxidativo em Pacientes Bipolares em Estágios precoce e tardio da doença. / Maísa Flávia Moraes Norcia. - Londrina, 2017.
160 f.

Orientador: Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

Coorientador: Décio Sabbatini Barbosa.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2017.
Inclui bibliografia.

1. transtorno bipolar, inflamação, estresse oxidativo, progressão da doença - Tese. I. Nunes, Sandra Odebrecht Vargas . II. Barbosa, Décio Sabbatini . III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

MAÍSA FLÁVIA MORAES NORCIA

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DE BIOMARCADORES
INFLAMATÓRIOS / ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES
BIPOLARES EM ESTÁGIOS PRECOCE E TARDIO DA DOENÇA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Prof^a. Dr^a Sandra Odebrecht
Vargas Nunes
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Heber Odebrecht Vargas
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof^a. Dr^a Mariana Ragassi Urbano
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Olavo Franco Filho
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Emerson José Venâncio
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 16 de março de 2017.

DEDICATÓRIA

A Deus por esta existência e por todas as oportunidades de aprendizado, de crescimento e de evolução.

Aos meus pais, Geraldo e Vilma, que foram meus exemplos de princípios e valores, de amor, de fé inabalável, de paciência, de resiliência, e sempre me ensinaram a persistir, a acreditar e lutar para a concretização de nossos sonhos, e que exerceram com excelência e plenitude a função de pais.

As minhas irmãs, Bruna e Carla que estiveram sempre presentes, e foram fonte de apoio, incentivo e carinho em vários momentos de minha vida

Ao meu marido Igor, companheiro e amigo, meu grande incentivador através de seu exemplo de luta e persistência, que acreditou no meu sonho e foi fonte de apoio e nos momentos mais difíceis.

À Prof^a Dr^a Sandra Odebrecht Vargas Nunes, pelo exemplo de caráter, modelo de humanidade com seus pacientes, minha profunda gratidão, e meu carinho pela oportunidade, por todo meu aprendizado, pela dedicação e sabedoria que tanto contribuíram para meu desenvolvimento pessoal e científico.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Heber Odebrecht Vargas, docente da residência médica em psiquiatria, agradeço pela oportunidade, pelo incentivo, pelos ensinamentos e por fazer parte da construção e realização deste projeto.

À Prof.^a Dr.^a Mariana Ragassi Urbano, pela paciência e contribuição brilhante nas análises estatísticas e pelos valorosos ensinamentos, possibilitando a concretização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr Décio Sabbatini Barbosa e ao Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verri Junior por terem cedido seus laboratórios, equipamentos e equipes para a realização deste trabalho e também por suas valiosas contribuições científicas.

À Ana Carolina Congio, amiga e companheira, que foi fonte de apoio, motivação e resiliência nos momentos mais difíceis.

Aos docentes do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, meus sinceros agradecimentos pelos ensinamentos.

A toda equipe de funcionários e a todos pacientes do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário e aos colaboradores da UEL, que viabilizaram este trabalho.

Aos residentes de psiquiatria da Universidade Estadual de Londrina que contribuíram de maneira direta doando seu precioso tempo e indiretamente compartilhando as instalações para a viabilidade esta pesquisa.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram com a realização deste estudo meus sinceros agradecimentos.

“Há homens que lutam um dia e são bons, há outros que lutam um ano e são melhores, há os que lutam muitos anos e são muito bons. Mas há os que lutam toda a vida e estes são imprescindíveis”.

Bertolt Brecht

NORCIA, Maísa Flávia Moraes. **Características clínicas e de biomarcadores inflamatórios /estresse oxidativo em pacientes bipolares em estágios precoce e tardio da doença.** 2017. 160 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

RESUMO

Introdução: O transtorno bipolar (TB) é considerado uma doença extremamente grave, levando a risco de cronicidade, incapacidade progressiva e morte prematura. A divisão mais simples do curso da doença entre fases precoces (≤ 10 anos) e tardias (>10 anos) já parece ter implicações no prognóstico e no tratamento pois a doença no estágio inicial tem uma melhor resposta ao tratamento do que os estágios posteriores. Uma proporção significativa de pacientes com TB em estágio tardio apresentam curso progressivo da doença relacionados com desfechos clínicos desfavoráveis, tais como intervalos reduzidos entre episódios de humor, aumento do risco de suicídio, prejuízo funcional, maiores taxas de comorbidades clínicas e resistência ao tratamento. A inflamação e o estresse oxidativo são fatores que podem contribuir para a progressão do TB.

Objetivo: Investigar e compreender a relação entre a apresentação clínica e os biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo nos estágios precoce e tardio do TB e em indivíduos sem transtorno de humor.

Métodos: Foram avaliados pacientes com TB em estágio precoce ($n = 25$), em estágio tardio ($n = 55$) e indivíduos sem transtorno de humor ($n = 48$) do ambulatório de Psiquiatria da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL. Um questionário estruturado foi utilizado para avaliar dados sócio demográficos, dados clínicos, medidas antropométricas e parâmetros da síndrome metabólica. Os critérios diagnósticos para a pesquisa de Transtorno Bipolar e comorbidades psiquiátricas foram realizados de acordo com os critérios da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e Entrevista Clínica Estruturada, baseada na Versão Clínica do DSM-IV (SCD-I). Foram utilizadas as seguintes escalas: versão de 17 itens da Escala de Hamilton para Depressão, Escala de Hamilton de Ansiedade, Triagem do uso de Álcool, Tabaco e Substâncias Psicoativas, Questionário de Trauma na Infância, Escala de Avaliação de Mania Young, Escala de Incapacidade de Sheehan. Os biomarcadores analisados foram: interleucinas (IL), leptina, estresse oxidativo e lipídios segundo um protocolo padrão. Para os dados quantitativos foi utilizada ANOVA seguida pelo teste de Tukey quando as suposições foram atendidas (homogeneidade de variâncias e normalidade dos resíduos) e quando não foram atendidas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido de um teste post hoc. Para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, seguidos do teste Z para comparar as porcentagens entre os grupos. O nível de significância utilizado foi de 0,05. Para identificar o comportamento de alguns pares de dados clínicos e biomarcadores nos grupos, foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson e também ajustado o modelo de regressão logística multinomial.

Resultados: Os pacientes com TB em estágio tardio da doença apresentaram significativamente mais dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica, transtorno obsessivo compulsivo, incapacidade ocupacional, mais abuso sexual e negligência

emocional na infância em relação ao grupo de indivíduos sem transtorno de humor. Além disso, no estágio tardio do TB houve níveis mais elevados de produtos avançados de proteína de oxidação (AOPP), hidroperóxidos lipídicos (L-Hydro), triacilgliceróis, índices de Castelli I e II em relação ao grupo controle, e uma correlação positiva entre receptor solúvel de fator de necrose tumoral 1 (sTNF-R1) com IL-1 β , IL-15, bem como fator de necrose tumoral- α (TNF- α), IL-15, IL-2 foram correlacionados com dias improdutivos e ausências no trabalho.

Conclusão: Os pacientes bipolares no estágio tardio da doença apresentam mais comorbidades psiquiátricas e alterações metabólicas, tem maior relação com incapacidade laboral, assim como alterações de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo comparados ao grupo de indivíduos sem transtorno de humor, todos esses fatores podem contribuir para a progressão da doença.

Palavras-chave: transtorno bipolar. Funcionalidade. Inflamação. Estresse oxidativo. Biomarcadores. Progressão da doença.

NORCIA, Maísa Flávia Moraes. **Clinical features and inflammatory/oxidative stress biomarkers in patients at early and late stages of Bipolar Disorder**. 2017. 160 p. Dissertation (Master's degree in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder (BD) is considered a serious disease, leading to the risk of chronicity, progressive disability and premature death. Staging Bipolar Disorder at early (≤ 10 years) and late stages (>10 years) seems to have implications for prognosis and treatment. A significant proportion of patients with Bipolar Disorder present progressive disease course related to unfavorable clinical outcomes at late stage, such as reduced intervals between mood episodes, increased risk of suicide, functional impairment, higher rates of clinical comorbidities, and resistance to treatment. Inflammation and oxidative stress biomarkers may contribute to the progression of BD.

Aim: We investigated clinical parameters and biomarkers of patients with bipolar disorder (BD) in early and late stages, and individuals without mood disorders (controls) to understand the relationship between clinical presentation and inflammatory/oxidative stress biomarkers with BD stages.

Methods: Patients at early stage of BD ($n = 25$), late stage ($n = 55$) and non-mood disorders individuals ($n = 48$) were evaluated at the State University of Londrina. This research was approved by the UEL Research Ethics Committee. A structured questionnaire was used to evaluate socio-demographic data, clinical data, anthropometric measurements, and metabolic syndrome parameters. Diagnostic criteria for Bipolar Disorder and psychiatric comorbidities were performed according to the criteria of the 10th International Classification of Diseases (ICD-10) and Structured Clinical Interview based on the Clinical Version of the DSM-IV (SCD-I). The following scales were used: 17-items version of the Hamilton Scale for Depression, Hamilton Anxiety Scale, Alcohol Tobacco and Substance Involvement Screening Test, Childhood Trauma Questionnaire, Sheehan Disability Scale, Young Mania Rating Scale. The biomarkers analyzed were: interleukins (IL), leptin, oxidative stress and lipids according to a standard protocol. For the quantitative data, ANOVA was used, followed by the Tukey test when the assumptions were answered (homogeneity of variances and normality of the residues) and when they were not answered the Kruskal-Wallis test followed by post hoc was used. For the qualitative variables, the Chi-square test or Fisher's exact test was used, followed by the Z test to compare the percentages between the groups. The level of statistical significance was 0.05. To identify the behavior of some pairs of clinical data and biomarkers in the groups, the Pearson correlation coefficients were calculated and the multinomial logistic regression model was also adjusted.

Results: Patients at late stage of BD had significantly more dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, obsessive-compulsive disorder, occupational disability, suffered more sexual, and emotional neglect in childhood, had higher levels of advanced oxidation protein products (AOPP), lipid hydroperoxide (L-Hydro), triacylglycerols, Castelli I and II indexes in comparison to the non-mood disorders group. There was a positive correlation between soluble type 1 tumor necrosis factor receptor (sTNF-R1)

with IL-1 β and IL-15 as well as TNF- α , IL-15, and IL-2 were correlated with unproductive days and work absences.

Conclusions: Patients at late stage of BD exhibit more psychiatric comorbidities, more metabolic disturbances, and work disability, as well as changes in inflammatory biomarkers and oxidative stress compared to the non-mood disorders group, that may contribute to the progression of the disease.

Keywords: bipolar disorder. Functioning. Inflammation. Oxidative stress. Biomarkers. Disease progression.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AEHU	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário.
APA	American Psychiatry Association - Associação Americana de Psiquiatria.
ALT	Alanine Aminotransferase - Alanina Aminotransferase
ASSIST	Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test – Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Tabaco e outras Drogas.
AST	Aspartate Aminotranferase - Aspartato Aminotransferase
BD	Bipolar Disorder – Transtorno Bipolar
BDNF	Brain-derived neurotrophic fator - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BMI	Body Mass Index – Índice de Massa Corpórea.
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa.
CID-10	Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde -10ª ed.
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire - Questionário de Trauma na Infância
DNA	Deoxyribonucleic Acid - Ácido Desoxiribonucleico
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais- 4ª edição
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais- 5ª edição
GAD	Generalized Anxiety Disorder – Transtorno de Ansiedade Generalizada.
GM-CSF	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor - Fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos.
hs-CRP	High-Sensitivity C-Reactive Protein - Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
hs-PCR	Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale - Escala de avaliação para Ansiedade de Hamilton
HDL	High-density lipoprotein - Lipoproteína de Alta Densidade.
HDRS-17	Hamilton Depression Rating Scale, 17 Items - Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton, 17 itens
HIV	Human Immunodeficiency Virus - Vírus Da Imunodeficiência Humana
HUL	Hospital Universitário de Londrina

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th - Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde -10ª edição.
IFN-γ	Interferon Gamma - Interferon Gama
IL-1	Interleukin-1 - Interleucina - 1
IL-1RA	Interleukin-1 Receptor Antagonist - Antagonista do Receptor de Interleucina 1
IL-2	Interleukin-2 - Interleucina – 2
IL-2R	Interleukin-2 Receptor - Receptor da Interleucina 2
IL-4	Interleukin 4 - Interleucina - 4
IL-5	Interleukin-5 - Interleucina - 5
IL-6	interleukin-6 - Interleucina - 6
IL-7	Interleukin-7 - Interleucina - 7
IL-8	Interleukin-8 - Interleucina - 8
IL-10	Interleukin-10 - Interleucina - 10
IL-12	Interleukin-12 - Interleucina - 12
IL-13	Interleukin-13 - Interleucina - 13
IL-15	Interleukin-15 - Interleucina-15
IL-17	Interleukin-17 - Interleucina - 17
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Low Density Lipoprotein – Lipoproteína De Baixa Densidade
L-Hydro	Lipid Hydroperoxide - Hidroperóxidos Lipídicos
NOx	Nitric Oxide Metabolites - Metabólitos de Oxido Nítrico
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder – Transtorno Obsessivo Compulsivo.
OMS	Organização Mundial da Saúde
L-HYDRO	Hidroperóxidos Lipídicos por Quimiluminescência
RNA	Ribonucleic Acid - Ácido Desoxirribonucleico
ROS	Reactive oxygen species - Espécies Reativas De Oxigênio
SCID-I	Entrevista Clínica Estruturada, baseada na Versão Clínica do DSM-IV, Eixo I
SOD	Superoxide Dismutase - Superóxido Dismutase
SDS	Sheehan Disability Scale – Escala de Incapacidade de Sheehan
SMet	Síndrome Metabólica

sTNF-R1	Soluble tumor necrosis factor receptor 1 - Receptor Solúvel de Fator de Necrose Tumoral 1
sTNF-R2	Soluble tumor necrosis factor receptor 2 - Receptor Solúvel de Fator de Necrose Tumoral 2
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TB	Transtorno Bipolar
TBARS	Thiobarbituric Acid-Reactive Substances - Espécies Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TNF α	Tumor Necrosis Factor- α - Fator de Necrose Tumoral - α
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TRAP	Total Radical Trapping Antioxidant Potential - Capacidade Antioxidante Total Plasmática
UEL	Universidade Estadual de Londrina
WHO	World Health Organization – Organização Mundial de Saúde
YMRS	Young Mania Rate Scale - Escala de Avaliação de Mania de Young

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1 Transtorno Bipolar	16
2.2 Biomarcadores	16
2.3 Transtorno Bipolar e Estresse Oxidativo.....	17
2.4 Transtorno Bipolar e Mediadores Inflamatórios:	18
2.5 Funcionamento Psicossocial no Transtorno Afetivo Bipolar:.....	19
2.6 Comorbidades Clínicas no Transtorno Afetivo Bipolar:.....	20
2.7 Comorbidades Psiquiátricas no Transtorno Afetivo Bipolar:	21
2.8 Estresse de vida Precoce	22
3. OBJETIVOS	24
3.1 Objetivo Geral:	24
3.2 Objetivos Específicos	24
4. MATERIAL E MÉTODOS	25
4.1 Delineamento da Pesquisa	25
4.2 Local do Estudo.....	25
4.3 População e Amostra	25
4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão:.....	26
4.5 Coleta de Dados.....	26
4.6 Instrumentos de Coleta de Dados	27
4.6.1 Questionários	27
4.6.2 Escalas.....	28
4.6.2.1. Entrevista Clínica Estruturada (SCD-I)	28
4.6.2.2. Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton - 17 itens	28
4.6.2.3 ASSIST (Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test).....	28
4.6.2.4. Escala de Avaliação de Hamilton Ansiedade (HAM-A)	29

4.6.2.5. Escala de Avaliação de Mania de YOUNG (YMRS)	29
4.6.2.6. Escala de Incapacidade de Sheehan.....	29
4.6.3 Medidas Antropométricas	30
4.6.3.1. Síndrome Metabólica.....	30
4.6.3.2. Índice de Massa Corpórea.....	30
4.7 Testes Laboratoriais para avaliar Biomarcadores Inflamatórios e Estresse Oxidativo	30
4.7.1 Biomarcadores Inflamatórios:	30
4.7.2 Parâmetros de Estresse Oxidativo Plasmático	31
4.7.2.1 Capacidade Antioxidante Total Plasmática (TRAP)	31
4.7.2.2 Determinação Hidroperóxidos por Quimiluminescência (QL-L-Hydro)	32
4.7.2.3 Determinação de Produtos Avançados da Oxidação de Proteínas (AOPP).....	32
4.7.2.4 Metabólitos do Óxido Nítrico (NOx)	32
4.7.3 Perfil Lipídico.....	33
4.7.4 Índices Aterogênicos	33
4.8 Análise Estatística	33
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
7. REFERÊNCIAS	60
8. ANEXOS	68
8.1 Parecer Consubstanciado do CEP	68
8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73
8.3 Instrumento de coleta de dados	75

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença crônica recorrente caracterizada por oscilações de humor e energia. TB apresenta um curso progressivo de incapacidade com comprometimento cognitivo e funcional e comorbidades médicas (1). A Associação Americana de Psiquiatria classifica os pacientes bipolares como tipo I e II. Os pacientes tipo I apresentam pelo menos 90% dos episódios recorrentes de transtornos do humor, enquanto os pacientes tipo II são propensos a retornar à função social regular. No transtorno bipolar I, aproximadamente 30% apresentam comprometimento grave na função ocupacional, enquanto que no transtorno bipolar II 15% apresentam alguma disfunção entre episódios de humor (2).

O TB é considerado como uma doença progressiva com gravidade crescente ao longo do tempo na fenomenologia, resposta ao tratamento, neurobiologia e incapacidade funcional (3). Evidências demonstram a associação do TB com baixo grau de resposta inflamatória crônica e ativação da imunidade mediada por células, assim, o TB pode ser considerado como uma doença inflamatória multissistêmica, o que contribui para a progressão da doença (4, 5).

O modelo de estadiamento do TB proposto por Berk (6), com ênfase nas recorrências dos episódios classifica em Estágio 0: aumento do risco de transtorno bipolar; Estágio 1: sintomas leves e não-específicos do transtorno de humor e características prodrômicas; Estágio 2: primeiro limiar de episódio de humor; Estágio 3: recorrência de sintomas de humor com subcategorias para recaída e múltiplas recaídas; e Estágio 4: doença incessante persistente. O modelo de estadiamento do TB proposto por Kapczinski (7), com ênfase no funcionamento interepisódico, onde o Estágio 0 significa aumento do risco de transtorno bipolar; Estágio 1 períodos de eutímia bem definida, sem sintomas psiquiátricos evidentes; Estágio 2 sintomas entre os episódios de humor e relacionados com comorbidades; Estágio 3 acentuado prejuízo na cognição e funcionamento; e no Estágio 4 são incapazes de viver com autonomia devido ao comprometimento cognitivo e funcional.

A divisão mais simples do curso da doença entre fases precoces (≤ 10 anos) e tardias (> 10 anos) já parece ter implicações no prognóstico e no tratamento. O estadiamento dos pacientes com TB é importante uma vez que a doença em estágio inicial tem uma melhor resposta ao tratamento do que os estágios posteriores, bem como o tratamento precoce pode

ser mais eficaz e menos perigoso do que os tratamentos necessários para estágios tardios (8).

Pacientes no primeiro episódio mostraram um maior nível de autonomia, melhor desempenho no trabalho e maior capacidade de aproveitar seus relacionamentos e tempo destinado ao lazer comparado a aqueles com múltiplos episódios de Transtorno Bipolar (9). Pacientes com TB em estágio precoce apresentam melhor funcionalidade e episódios de humor com menor duração quando comparados a pacientes em estágio tardio; estes apresentam mais episódios de humor e mais comorbidades clínicas (doenças cardiovasculares, obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica) correlacionados com a severidade da doença, em termos de funcionalidade, bem como, em termos de alterações orgânicas, tais como o aumento da atividade inflamatória (10).

A inflamação e o estresse oxidativo (grave desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio / nitrogênio e as defesas antioxidantes) são fatores que contribuem significativamente para a progressão do TB. Por exemplo, corroborando com a hipótese do envolvimento da atividade inflamatória no comprometimento funcional progressivo, na severidade e na apresentação refratária do TB, há relatos de que os pacientes com TB em estágio avançado apresentam maior concentração plasmática do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) quando comparados com os pacientes bipolares em estágio inicial (11). Um estudo clínico demonstrou que os pacientes com depressão resistente ao tratamento e com biomarcadores inflamatórios elevados respondem ao infliximab (anticorpo anti-TNF) (12). A terapia anti-TNF também melhora as alterações do sono em pacientes com depressão resistente ao tratamento (13).

O estresse oxidativo também tem ocupado lugar importante nas pesquisas que investigam a fisiopatologia das doenças psiquiátricas (14). Vários estudos descreveram o aumento do estresse oxidativo e o desequilíbrio de enzimas antioxidantes no Transtorno Bipolar (15-18), dados recentes sugerem que o estresse oxidativo esteja envolvido na fisiopatologia da doença (16). Em recente meta-análise de estudos que mediram que marcadores de estresse oxidativo em pacientes bipolares em comparação com controles saudáveis, encontrou-se que a peroxidação lipídica, metabólitos de óxido nítrico e danos causados ao DNA / RNA aumentaram significativamente nos pacientes com TB em relação aos controles saudáveis (18).

A neuroprogressão do TB mostra um estágio dependente de mudanças na neuroquímica. Os biomarcadores séricos, tais como as interleucinas (IL) pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α , estavam elevados tanto no TB precoce como de fase tardia, a interleucina anti-

inflamatória IL-10 foi aumentada no estágio inicial, mas não no tardio do TB, e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) foi diminuído apenas na fase tardia do TB (19, 20).

O BDNF parece ser uma molécula importante no TB, uma vez que o polimorfismo val66met do BDNF foi associado com função reduzida em crianças e adolescentes com transtorno bipolar e entre adultos com TB precoce (21), tanto o abuso infantil como o alelo BDNF Val66 foram associados à maior suscetibilidade ao TB (22, 23). De fato, existem associações negativas entre os níveis séricos de BDNF e os sintomas maníacos e depressivos, embora também haja resultados contraditórios de estudos menores (24). Em geral, pode-se concluir a partir da literatura existente que os níveis de BDNF são reduzidos em episódios agudos e aumentam após o tratamento com estabilizadores do humor. Os dados sugerem que o sucesso do tratamento com estabilizadores do humor levando a um estado eutímico pode reverter a inflamação e normalizar os níveis periféricos de mediadores inflamatórios (25).

Em geral, é consistente que o processo inflamatório e o estresse oxidativo participem da fisiopatologia do TB. No entanto, estudos adicionais são necessários para determinar o papel da inflamação e do estresse oxidativo e dos biomarcadores de perfil lipídico em diferentes estágios de TB. Portanto, o presente estudo avaliou as diferenças entre:

- a) Expressão de biomarcadores inflamatórios, de perfil lipídico e de estresse oxidativo nos estágios precoce e tardio do TB e nos indivíduos sem transtorno de humor;
- b) Presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas, tempo de doença, incidência de trauma na infância em ambos os estágios do TB;
- c) O comprometimento funcional na vida ocupacional, social, de lazer, vida familiar, atividades diárias e atividades domésticas nos estágios precoce e tardio do TB e nos indivíduos sem transtorno de humor.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Transtorno Bipolar

O transtorno bipolar é considerado uma doença extremamente grave, levando a risco de cronicidade, incapacidade progressiva e morte prematura (26). Na quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, DSM-IV (27) relata-se que os dois principais transtornos do humor são os transtornos depressivos e os transtornos bipolares. Na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) diferenciam-se os transtornos depressivos do transtorno bipolar e transtornos relacionados que incluem um grupo amplo de enfermidades, nas quais, destacam-se os transtornos bipolares I e II, que, nos Estados Unidos, apresentam uma prevalência em doze meses estimada de 0,6% e 0,8%, respectivamente, e transtorno depressivo maior com uma prevalência em um ano, estimada em 7% (2).

Os pacientes com transtorno bipolar podem ter sintomatologia variável entre leve, moderada, grave sem características psicóticas e grave com características psicóticas, em remissão parcial ou em remissão completa (2, 27). A maior gravidade do transtorno bipolar, a refratariedade ao tratamento clínico e, conseqüentemente, a neuroprogressão da doença poderiam estar relacionadas com maiores alterações de biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo (7, 17).

Uma proporção significativa de pacientes com transtorno bipolar apresentam curso progressivo da doença (28) relacionados com desfechos clínicos desfavoráveis, tais como intervalos reduzidos entre episódios de humor, aumento do risco de suicídio, prejuízo funcional, maiores taxas de comorbidades clínicas, resistência ao tratamento com lítio e terapia cognitivo-comportamental e mais hospitalizações (9, 17, 29).

2.2 Biomarcadores

O termo biomarcadores ou marcadores biológicos, refere-se a uma ampla subcategoria de sinais médicos, isto é, indicação objetiva de estado médico observado a partir do exterior do paciente que podem ser medidos com precisão e reprodutibilidade (30).

Podem ser utilizados como diagnóstico para uma doença específica, para prognósticos como monitorar a progressão da doença, para medir intervenções terapêuticas e para prever o início de uma doença (31).

Na psiquiatria a descoberta de biomarcadores para os transtornos mentais graves, como o Transtorno Bipolar, é amplamente desejada por clínicos e pacientes, e exaustivamente buscada por pesquisadores, no entanto ainda não há marcadores bem estabelecidos sendo o diagnóstico clínico fundamentado no relato do paciente. Devido a progressão da doença e a associação com altas taxas de comorbidades e prejuízo funcional significativo essa descoberta se torna cada vez mais necessária.

2.3 Transtorno Bipolar e Estresse Oxidativo

O estresse oxidativo é resultado do desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes, baixos níveis de agentes antioxidantes e maior produção de agentes pró-oxidantes dão origem ao estresse oxidativo que pode causar danos a alvos celulares como lipídeos, DNA e proteínas (32).

Os transtornos do humor são acompanhados por uma diminuição na capacidade antioxidante e um aumento do estresse oxidativo, o que pode causar neuroprogressão e neurodegeneração por apoptose, redução da neurogênese e da neuroplasticidade, todos desempenhando um papel importante para induzir danos cerebrais, o que pode ser considerado uma das vias para as doenças neurodegenerativas (17, 33).

Estudos têm reportado alterações de marcadores de estresse oxidativo em pacientes com transtorno afetivo bipolar. Várias hipóteses envolvendo o aumento dos indicadores de estresse oxidativo no transtorno afetivo bipolar poderiam ser decorrentes de disfunção mitocondrial ou de disfunção em relação a dopamina, que levaria a um aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) causando vários danos celulares (7, 17, 34-36).

Pacientes bipolares geralmente crônicos em fase ativa da doença apresentam dano oxidativo a proteínas, além do dano oxidativo a lipídeos com tamanhos de efeitos similares aos de pacientes em sepse (37).

Níveis elevados de produtos avançados de proteína de oxidação (AOPP) são considerados como um marcador confiável para estimar o grau de danos à proteína mediada por oxidante, foram relatados em distúrbios neurodegenerativos e disfunção mitocondrial (38, 39). Na mesma direção, níveis elevados de hidroperóxidos lipídicos também podem contribuir para a neurodegeneração (17).

Os biomarcadores de NOx têm sido associados com déficit cognitivo em transtornos depressivos (40). Numerosos estudos indicam que o estresse oxidativo traz danos aos neurônios e tem um importante papel na fisiopatologia do TB do início ao estágio final da doença. Os danos oxidativos causados ao DNA e ao RNA como mecanismo molecular contribuem para o aumento do risco de distúrbios médicos, redução da expectativa de vida e evolução progressiva da doença observada no transtorno bipolar (15-17).

Os transtornos de humor possuem níveis séricos elevados de espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), um marcador de lesão oxidativa de lipídeos, bem como da atividade da superóxido dismutase (SOD). Esses dados sugerem que o entendimento dos mecanismos subjacentes à progressão do transtorno, pode ajudar no planejamento terapêutico e prognóstico, assim como a intervenção precoce para prevenir agravamento dos transtornos do humor (7).

2.4 Transtorno Bipolar e Mediadores Inflamatórios:

A inflamação é uma resposta inespecífica complexa a uma agressão específica (injúria) envolvendo componentes celulares e moleculares, essas reações envolvem interleucinas, fator de necrose tumoral, produzidas por células dentríticas, macrófagos entre outras células (41).

Maior atenção tem sido dada às interleucinas pró-inflamatórias como mediadores potenciais das interações entre os sistemas imunológico e neuroendócrino e as vias específicas envolvidas no humor. Pacientes Bipolares comparados aqueles com Depressão Unipolar apresentaram uma desregulação inflamatória mais grave, mais comorbidades médicas e maior índice de massa corporal (42).

Pesquisas atuais e hipóteses sobre a fisiopatologia do transtorno bipolar sugerem o envolvimento de disfunção do sistema imunológico que possivelmente está relacionada à

atividade da doença e tem encontrado evidências de desregulação imunológica no transtorno bipolar (24).

Embora o Transtorno Bipolar tenha um componente inflamatório, mas não seja definido como uma condição inflamatória ou não inflamatória, há envolvimento de ativação microglial e alterações nas interleucinas periféricas, sugerindo um importante papel dos componentes inflamatórios na fisiopatologia da doença, bem como uma possível relação entre neuroinflamação e toxicidade periférica (41).

As interleucinas pró-inflamatórias possuem ações únicas e específicas sobre neurônios e circuitos dentro do sistema nervoso central e influenciam as moléculas de sinalização na neurotransmissão, memória e função glicocorticóide, bem como o controle da atividade (43).

Os principais achados são um aumento nos níveis de interleucinas pró-inflamatórias durante episódios agudos com diminuição no suporte neurotrófico o qual está associado a disfunção de células gliais, anormalidades neuroendócrinas e aberrações de neurotransmissão que, em conjunto, causam mudanças plásticas nas áreas reguladoras do humor do cérebro e neuroprogressão do TB. Em muitos pacientes, a doença segue uma trajetória progressiva com breves períodos de recuperação interepisódicos, sintomas residuais, resistência ao tratamento e comprometimento funcional crescente nos domínios biopsicossociais (44).

2.5 Funcionamento Psicossocial no Transtorno Afetivo Bipolar:

O Funcionamento psicossocial abrange a capacidade de uma pessoa para realizar atividades da vida diária e para se engajar em relações interpessoais significativas (45).

A incapacidade no funcionamento psicossocial é definida pela dificuldade de manter relacionamentos dentro do âmbito familiar, social ou ocupacional bem como inabilidade de viver de forma independente, implicando em sofrimento pessoal elevado e reduzindo a qualidade de vida (46). A reabilitação funcional é definida como a recuperação do funcionamento considerado satisfatório em relação ao papel que o indivíduo exerce em vários domínios (47).

O TB é a sexta causa de incapacidade e a terceira entre as doenças mentais (48). A carga da doença é causada pelas comorbidades psiquiátricas e físicas e pela baixa adesão ao tratamento. A incapacidade funcional ocasionada pelo TB é comparável à de muitas doenças crônicas (49).

O funcionamento social, ocupacional e interpessoal comprometido é frequentemente observado em pacientes com transtorno afetivo bipolar, não apenas nos estágios agudos da doença, mas também em remissão dos episódios de humor. Múltiplos fatores podem afetar o funcionamento psicossocial em pacientes bipolares, tais como sintomas subsindrômicos residuais e déficits neuropsicológicos (50).

A reabilitação funcional após um episódio humor nem sempre acompanha recuperação sintomática e sindrômica (51). Os principais fatores associados à disfuncionalidade incluem a presença de sintomas interepisódicos, tratamento neuroléptico (efeitos colaterais, adesão ao tratamento), baixo nível socioeconômico e menor função pré-mórbida (52) além desses também foram observados outros aspectos que parecem aumentar o risco de baixo funcionamento e incapacidade como fatores sócio-demográficos, incluindo sexo masculino, estado civil não casados, idade de início precoce, fatores ambientais (estressores de vida precoces e ausência de apoio familiar e social), hospitalizações, episódios mistos, psicose, e transtorno por uso de substâncias podem contribuir para o mau funcionamento (53).

A incorporação de intervenções neurocognitivas no tratamento do TB, que tradicionalmente se concentrou unicamente na recuperação sintomática, pode favorecer a reabilitação vocacional desses pacientes (46).

2.6 Comorbidades Clínicas no Transtorno Afetivo Bipolar:

Comorbidade pode ser definida como a coexistência de duas ou mais patologias no mesmo paciente o que pode influenciar o curso, a resposta ao tratamento e o prognóstico da doença (54).

A expectativa de vida de pacientes bipolares é encurtada em 10 a 15 anos em relação a população geral, não apenas por causa de um aumento da taxa de suicídio, mas pela presença de comorbidades médicas como doenças cardiovasculares (elevado risco), diabetes

e outras condições metabólicas (55-58). Os níveis aumentados de interleucinas pró-inflamatórias e biomarcadores de estresse oxidativo associados a obesidade, hipertensão e dislipidemia podem contribuir para índices elevados de comorbidade entre bipolares e doenças cardiovasculares (57, 59).

Os distúrbios cardiovasculares, diabetes, obesidade e síndrome metabólica são altamente comórbidos com TB e são indicadores de pior prognóstico para pacientes bipolares (60, 61).

O Transtorno bipolar é um distúrbio psiquiátrico associado com taxas aumentadas de obesidade e inflamação (62). O ganho de peso e o aumento da produção de leptina podem estar associados à imunomodulação e à resistência à insulina no transtorno bipolar (63). A leptina parece estar fortemente associada ao metabolismo lipídico (64), ela é uma adipocina que é produzida principalmente pelo tecido adiposo branco em resposta à insulina, estimulando o sistema imunológico a aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias (62). Existem evidências sobre o aumento dos níveis de leptina relacionados ao aumento do IMC no TB o que fala a favor de um potencial papel inflamatório do tecido adiposo branco nos pacientes bipolares com aumento dos níveis de leptina proporcional ao aumento da idade (62).

Em recente revisão sobre comorbidades psiquiátricas e médicas em transtorno bipolar houve relatos de que 75% dos pacientes com TB estavam acima do peso ou obesos. O ganho de peso pode contribuir para o comprometimento disfuncional em comparação aqueles sem ganho de peso (65). Além disso, a síndrome metabólica comórbida e TB estava associada a uma apresentação afetiva mais complexa, menor probabilidade de recuperação, mais episódios de humor e tentativas de suicídio mais frequentes (10, 29, 60, 66).

O conhecimento das condições médicas mais prevalentes em pacientes com transtornos afetivos e o desenvolvimento de prevenção, detecção e tratamento precoce de tais doenças são essenciais para melhorar os cuidados e prognóstico dos pacientes (67).

2.7 Comorbidades Psiquiátricas no Transtorno Afetivo Bipolar:

O Transtorno afetivo bipolar tem uma alta taxa de comorbidade com vários transtornos psiquiátricos, a literatura estabelece uma forte associação entre o transtorno bipolar e o abuso

de substâncias psicoativas, distúrbios de ansiedade, transtorno de déficit de atenção / hiperatividade, distúrbios alimentares, ciclotimia e transtornos de personalidade (68).

Em recente metanálise foi relatado que os transtornos de ansiedade se destacam entre as comorbidades psiquiátricas devido à sua alta prevalência ao longo da vida nos pacientes bipolares, 42,7%. As taxas de comorbidade ao longo da vida foram: transtorno de pânico 16,8%, transtorno de ansiedade generalizada 14,4%, transtorno de ansiedade social 13,3%, transtorno de estresse pós-traumático 10,8%, fobia específica 10,8%, transtorno obsessivo compulsivo 10,7% e agorafobia 7,8% (69).

Em relação aos transtornos alimentares há relato de estudo recente na literatura que encontraram que em torno de 27% dos pacientes bipolares preenchem critérios para transtorno alimentar de acordo com o DSM-5: 12% tinham transtorno de compulsão alimentar, 15% tinham transtorno da alimentação noturna e 0,2% tinham Anorexia Nervosa. Em comparação com os pacientes com TB sem transtorno alimentar, os pacientes com transtorno alimentar eram mais jovens, mais propensos a serem mulheres; idade mais precoce de início do TB; maiores graus de suicidabilidade, instabilidade de humor e comorbidade com transtornos de ansiedade (70).

Está bem estabelecido na literatura que a dependência de álcool e outras drogas está associada a piores resultados clínicos em pacientes com transtorno bipolar como idade precoce de início da doença, taxas elevadas de tabagismo, episódios de humor mais longos e mais frequentes, pior adesão medicamentosa e menor recuperação funcional, mesmo durante a abstinência, esses fatores em conjunto levam a um curso mais severo de doença afetiva (71).

Devido a grande frequência de comorbidades no transtorno bipolar é obrigatória sua investigação em pacientes bipolares, pois, a presença de comorbidades dificulta o diagnóstico e o manejo clínico do paciente e está associada à pior resposta ao tratamento.

2.8 Estresse de vida Precoce

Os maus-tratos na infância são considerados estresse ambiental grave com vivências complexas que incluem abuso sexual, abuso físico e abuso emocional, bem como negligência física ou emocional (72).

A OMS (Organização Mundial de Saúde) estima que um quarto da população geral de adultos teria sido abusada fisicamente na infância, com abuso sexual relatado por 1 em cada 5 mulheres e um 1 cada 13 homens (73). Em indivíduos que sofrem de transtornos mentais graves (Esquizofrenia e Transtornos Afetivos), o trauma na infância é relatado a uma taxa muito maior, 82% dos pacientes tiveram um ou mais eventos de trauma na infância sendo o subtipo mais frequente de trauma a negligência emocional (74).

Há evidências crescentes associando o abuso precoce como fator de risco para o desenvolvimento do transtorno bipolar (23) além disso de uma apresentação clínica mais grave ao longo do tempo, principalmente uma idade mais precoce de início e um risco aumentado de tentativa de suicídio e abuso de substâncias (75, 76).

O estresse de vida precoce leva a alterações na regulação do afeto, controle de impulsos e funcionamento cognitivo que podem diminuir a capacidade de lidar com estressores posteriores (77).

O trauma da infância interage com diversos genes pertencentes a várias vias biológicas diferentes: Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), transmissão serotoninérgica, neuroplasticidade, imunidade, ritmos circadianos (77) sinalização de cálcio (77, 78).

Independentemente do diagnóstico psiquiátrico, o trauma na infância induz modificações de longo prazo nos processos inflamatórios (79, 80), nos pacientes bipolares foram encontrados níveis mais elevados de interleucinas pró-inflamatórias, incluindo IL-2R, TNF- α , sTNF-R1, IL-6 e IL-4 (24).

A avaliação sistemática de trauma da infância em pacientes com transtorno bipolar deve ser realizada, principalmente naqueles com um curso grave ou instável. O desafio para os próximos anos será o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e tratamento uma vez que não existem recomendações para a gestão desta população específica (23, 77).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral:

Avaliar as diferenças de parâmetros clínicos e biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes bipolares em estágio precoce (≤ 10 anos de doença), bipolares em estágio tardio (> 10 anos de doença) recrutados do ambulatório de Psiquiatria do AHC-UEL, e indivíduos sem transtorno de humor.

3.2 Objetivos Específicos

a) Avaliar pela entrevista clínica estruturada, versão clínica (SCID-I), baseada no DSM-IV os critérios de Transtorno Bipolar, Transtorno Depressivo, Transtorno de Pânico, Transtorno Obsessivo Compulsivo, Fobia Social.

b) Avaliar a gravidade dos sintomas maníacos, depressivos, e de ansiedade por meio das escalas: Escala de avaliação de Mania Young, Escala de Avaliação para Depressão De Hamilton – 17 itens, Escala de avaliação para Ansiedade de Hamilton em pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar e indivíduos sem transtorno de humor.

c) Analisar características sócio-demográficas, comorbidades clínicas e psiquiátricas em pacientes com transtorno afetivo bipolar e indivíduos sem transtorno de humor.

d) Avaliar o risco para uso de álcool, tabaco e outras drogas através do questionário ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test).

e) Avaliar histórico de estresse de vida precoce através do Questionário de Trauma na Infância em pacientes com transtorno bipolar e indivíduos sem transtorno de humor.

f) Avaliar incapacidade laboral, social, prejuízo familiar bem como dias perdidos e dias improdutivos de trabalho por meio da Escala de Incapacidade de Sheehan em pacientes com transtorno bipolar e indivíduos sem transtorno de humor.

g) Avaliar Síndrome Metabólica em pacientes com transtorno bipolar e indivíduos sem transtorno de humor de acordo com os critérios da Fundação Internacional de Diabetes.

4. MATERIAL E MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa de Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (Número CAAE: 34935814.2.0000.5231) (**Anexo 8.1**) Todos os participantes receberam as informações sobre os objetivos da pesquisa e o formulário para a assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), para posterior coleta do material (**Anexo 8.2**).

4.1 Delineamento da Pesquisa

Para atingir os objetivos foi realizado um estudo observacional não intervencionista para comparar as características sócio demográficas e clínicas com os marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes bipolares com menos de 10 anos de doença, bipolares com mais de 10 anos de doença e indivíduos sem transtorno de humor.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina. As análises do material biológico colhido foram feitas no Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital Universitário (L.P.G.) do Centro de Ciências de Saúde em conjunto com o Departamento de Ciências Patológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

4.3 População e Amostra

A amostra foi de conveniência de tempo e lugar e atendeu aos critérios de inclusão, composta por 3 grupos de pacientes: indivíduos sem transtorno de humor ($n = 48$), bipolares em início de doença ≤ 10 anos ($n = 25$) e bipolar em fase tardia > 10 anos de doença ($n = 55$) do Ambulatório de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Indivíduos saudáveis foram recrutados entre o quadro de funcionários da UEL. Foram incluídos adultos (com idade entre 18-60 anos, nunca fumantes e sem transtorno de humor).

Foi realizada análise das diferenças de parâmetros clínicos, biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo, funcionalidade e também como o curso da doença pode afetar a sintomatologia entre pacientes bipolares com até 10 anos de doença, pacientes bipolares com mais de 10 anos de doença e em indivíduos sem transtorno de humor.

4.4 Critérios de Inclusão e Exclusão:

Os critérios de inclusão foram participantes de ambos os gêneros, todas as etnias, idade entre 18 e 60 anos e consentimento de participação voluntária no estudo. Todos os participantes incluídos no estudo apresentaram os seguintes exames laboratoriais dentro da faixa normalidade: hemograma, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), ureia e creatinina.

Foram excluídos todos os indivíduos com: a) valores sanguíneos anormais em qualquer dos seguintes exames laboratoriais: hemograma, aspartato transaminase (AST), alanina transaminases (ALT), ureia e creatinina; b) outros diagnósticos do eixo I atual ou ao longo da vida (incluindo esquizofrenia, síndromes psico-orgânicas, delírium, demência, amnésia e outros transtornos cognitivos c) mulheres grávidas; d) fármacos anti-inflamatórios não esteróides, glicocorticóides, intérféron, ácidos graxos polimerizados com ômega-3, N-acetilcisteína, que foram utilizados pelo menos 4 semanas antes de entrarem no estudo; e) condições médicas que envolvem inflamação periférica e ativação imunitária mediada por células, incluindo HIV, Hepatite B e C, Período Pós-Parto, Hemodiálise, Doença de Crohn, Artrite Reumatóide, Neoplasias, Esclerose Múltipla, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Doença Inflamatória do Intestino, Diabetes Tipo 1, Demência de Alzheimer, Huntington, Parkinson e Acidente Vascular Cerebral; f) uso patológico de substâncias psicoativas. Estas situações poderiam afetar as análises de aspectos inflamatórios ou imunológicos (81).

4.5 Coleta de Dados

Os dados foram coletados entre setembro/2015 e novembro/2016, após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UEL (Número CAAE: 34935814.2.0000.5231) conforme a Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (**Anexo 8.1**).

Foram selecionados para coletar os dados desta pesquisa a pesquisadora principal do estudo e quatro médicos psiquiatras e também pesquisadores devidamente treinados e capacitados para a utilização dos instrumentos de coleta, assim, todos estavam familiarizados com os mesmos e habilitados para utilizá-los na coleta de dados.

Os pacientes foram abordados individualmente pelos pesquisadores e durante a avaliação clínica inicial receberam previamente todas as informações relacionadas à pesquisa, o compromisso da manutenção do sigilo médico e a possibilidade de retirar o consentimento na participação a qualquer momento, sem sofrer nenhuma censura. Também foram esclarecidas todas as suas dúvidas relacionadas ao processo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias (**Anexo 8.2**).

Os pesquisadores se reuniram com frequência mensal para analisar os dados coletados, e procederam à busca dos dados incompletos. Em seguida, os instrumentos completos foram encaminhados para digitação e alimentação do banco de dados. Durante o período entre setembro/2015 e agosto/2016 foram realizadas revisões das informações contidas no banco de dados através de comparações com os instrumentos de coleta completos bem como as devidas correções.

4.6 Instrumentos de Coleta de Dados

Para a coleta de dados foram utilizados os seguintes instrumentos (**Anexo 8.3**):

4.6.1 Questionários

Os participantes responderam a um questionário estruturado constando os seguintes dados:

As características sociodemográficas usadas foram: idade, sexo, etnia, situação conjugal e escolaridade. Para a situação de trabalho, foram incluídos: situação trabalhista (empregado, estudante, desempregado, auxílio-doença).

As características clínicas contempladas nesta pesquisa foram: idade de início do TB, gravidade dos episódios de depressão, gravidade dos episódios de mania, história de hospitalizações, tempo de doença, história progressiva de doenças, capacidade para o trabalho

e para atividades domésticas, tratamentos efetuados anteriormente, além de história de outras comorbidades médicas e psiquiátricas, índice de massa corpórea (IMC), história familiar de transtornos mentais em parentes em primeiro-grau, e tratamentos farmacológicos (antidepressivos, antipsicóticos, lítio, e outros estabilizadores de humor como anticonvulsivantes).

4.6.2 Escalas

4.6.2.1. Entrevista Clínica Estruturada (SCD-I)

Os critérios diagnósticos para a pesquisa de transtorno afetivo bipolar, e comorbidades com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) Transtorno Obsessivo Compulsivo (TOC), Fobia Social, foram realizados de acordo com os critérios da 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (82). Também foram utilizados para os critérios diagnósticos a entrevista clínica estruturada (SCD-I) para o DSM - IV versão clínica traduzida e validada para a língua portuguesa (83).

4.6.2.2. Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton - 17 itens

A avaliação da gravidade da depressão entre os participantes do estudo foi conduzida por meio da Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton - 17 itens (HDRS) (84). Para o HDRS-17, pontuações ≤ 7 podem ser considerados normais ou em remissão, ≥ 8 indica episódio depressivo; 8-13 depressão leve, 14-18 depressão moderada, entre 19-22 grave e acima de 23 depressão muito grave. HDRS foi traduzido e adaptado para a população brasileira (85).

4.6.2.3 ASSIST (Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test)

Para triagem do uso de substâncias psicoativas utilizou-se o questionário ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test) desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde para pessoas que fazem uso de substâncias psicoativas, que abrange: tabaco, álcool, canabinóides, cocaína, estimulantes do tipo anfetamina, sedativos,

alucinógenos, inalantes, opióides e outras drogas (86). Esse teste foi traduzido e adaptado para o português por Henrique e colaboradores sendo constituído de oito questões as quais abordam a frequência de uso na vida e nos três últimos meses, problemas relacionados ao uso, preocupação a respeito do uso por parte de pessoas próximas ao usuário, prejuízo na execução de tarefas esperadas (87). Para rastreio do uso do álcool utilizou-se a seguinte pontuação: baixo risco (0-10), moderado risco (11-26) sendo oferecido uma intervenção breve e alto risco (≥ 27) sendo oferecido intervenção intensiva. Para outras substâncias foi considerada a seguinte pontuação baixo risco (0-3), moderado risco (4-26), risco moderado (≥ 27) alto risco.

4.6.2.4. Escala de Avaliação de Hamilton Ansiedade (HAM-A)

A gravidade da ansiedade foi medida utilizando a escala de Hamilton Ansiedade (HAM-A) (88). Cada um dos 14 itens é pontuado de 0 a 4 e uma pontuação total 12 - 17 indica sintomatologia leve; 18-24 moderada e > 25 grave.

4.6.2.5. Escala de Avaliação de Mania de YOUNG (YMRS)

YMRS é uma escala de 11 itens projetada para avaliar a gravidade dos sintomas maníacos. Quatro dos itens YMRS são classificados em uma escala de 0-8, com o restante dos cinco itens classificados em uma escala de 0-4. Uma pontuação de ≤ 12 indica remissão dos sintomas. O YMRS foi traduzido e adaptado para a população brasileira (89).

4.6.2.6. Escala de Incapacidade de Sheehan

A escala avalia os prejuízos do paciente relacionados à doença. É uma escala de auto-avaliação composta de 5 itens. Uma pontuação de 0 -10 corresponde à opinião do paciente. Avalia os prejuízos em três áreas: 1) ocupacional, 2) vida social, lazer, 3) vida familiar, atividades diárias e atividades domésticas 4) Dias perdidos de trabalho no último mês 5) Dias improdutivos no trabalho no último mês. Os domínios 1 a 3 podem ser pontuados de 0-10. Escores > 6 em qualquer uma das sub-escalas são indicativos de prejuízo funcional e aumentam o risco de transtorno mental (90). A remissão funcional foi definida como pontuação ≤ 6 (91, 92).

4.6.3 Medidas Antropométricas

4.6.3.1. Síndrome Metabólica

A presença de síndrome metabólica (SMet) foi avaliada de acordo com os critérios da Fundação Internacional do Diabetes, que considera que a SMet está presente se houver três ou mais dos seguintes critérios: 1) obesidade abdominal usando a população e definições específicas do país; 2) hipertrigliceridemia ≥ 150 mg / dL ou uso de fármaco hipolipidêmico; 3) HDL ≤ 40 mg / dl (homens) ou ≤ 50 mg / dL (mulheres) ou uso de fármaco hipolipidêmico; 4) pressão arterial média $\geq 130/85$ mmHg ou uso de fármaco anti-hipertensivo; 5) glicemia de jejum ≥ 100 mg / dL ou uso de medicação antidiabética (93, 94).

4.6.3.2. Índice de Massa Corpórea

O Índice de Massa Corpórea foi calculado dividindo-se peso (kg) por altura² (m²).

4.7 Testes Laboratoriais para avaliar Biomarcadores Inflamatórios e Estresse Oxidativo

Foram coletadas amostra de sangue periférico de todos os participantes após 12 horas de jejum.

4.7.1 Biomarcadores Inflamatórios:

Interleucina-1 (IL-1), Antagonista do Receptor de Interleucina 1 (IL-1RA), Interleucina-2 (IL-2), Receptor da Interleucina 2 (IL-2R), Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-5 (IL-5), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-7 (IL-7), Interleucina-8 (IL-8), Interleucina-10 (IL-10), Interleucina 12 (IL-12), Interleucina-13 (IL-13), Interleucina-15 (IL-15), Interleucina-17 (IL-17), Fator estimulador de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF), Interferon gama (IFN- γ), Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Leptina, Receptor TNF tipo 1 solúvel (sTNF-R1), Receptor TNF tipo 2 solúvel (sTNF-R2), Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).

As concentrações de biomarcadores de soro dos pacientes foram determinadas pelo Ensaio Luminex MAGPIX®. As amostras foram recolhidas, centrifugadas, separadas e armazenadas a -80 ° C no congelador até ao dia da análise. Imediatamente antes da análise, as amostras foram clarificadas por centrifugação durante 10 min. As próximas etapas foram desenvolvidas de acordo com as instruções do kit. Resumidamente, as amostras foram diluídas em diluente de ensaio e o padrão de analito liofilizado reconstituído foi diluído para a curva padrão numa placa de 96 poços. A solução de captura diluída foi adicionada e seguida por lavagem. Foi adicionado tampão de incubação padrão e a placa foi coberta e incubada durante 2 horas à temperatura ambiente num agitador de placas orbitais.

Após lavagem adicional, o anticorpo biotilado diluído foi adicionado a placa, foi novamente coberta e incubada durante 1 hora e lavada após. Adicionou-se Streptavidin-RPE e incubou-se durante 30 minutos, depois lavou-se a placa e leu-se no instrumento MAGPIX. Os resultados são expressos como picogramas (pg) de cada biomarcador por ml de soro.

4.7.2 Parâmetros de Estresse Oxidativo Plasmático

4.7.2.1 Capacidade Antioxidante Total Plasmática (TRAP)

O TRAP é avaliado por quimiluminescência em uma adaptação do método descrito por Repetto (95). A metodologia é baseada na geração de radicais peroxila, por decomposição térmica, a uma velocidade controlada, do azoiniciador dicloridrato de 2,2'-azobis-(2-metilpropanoamidina) (ABAP). Este experimento é conduzido em uma leitora de microplacas Victor X-3, Perkin Elmer®, (Waltham, MA, EUA) em um modo de contagem não coincidente por 25 minutos e uma faixa de resposta entre 300 a 620 nm com controle de temperatura de 30C. Como urato é um antioxidante e contribui muito neste ensaio e pode interferir no desfecho pacientes hiperuricêmicos, os resultados foram divididos pelo ácido úrico de cada indivíduo e foram expressos em μM Trolox®.

4.7.2.2 Determinação Hidroperóxidos por Quimiluminescência (QL-L-Hydro)

A avaliação da formação de hidroperóxidos por quimiluminescência é efetuada em uma adaptação da técnica descrita por Flecha, Llesuy e Boveris e Panis (96, 97). A quimiluminescência estimulada por t-butil foi empregada para analisar os níveis de hidroperóxidos presentes no soro. Este teste baseia-se no consumo das defesas antioxidantes e a formação de hidroperóxidos resultando em um aumento da emissão de fótons, ou seja, em um aumento de quimiluminescência que está relacionado com o estresse oxidativo. Este experimento é realizado em luminômetro Glomax (TD 20/20). Todo o experimento é realizado ao abrigo da luz para evitar a fosforescência, a 30°C, durante 60 minutos. Os resultados são expressos em unidades relativas de luz (URL) e a curva obtida foi utilizada como um indicador qualitativo da lipoperoxidação. Os resultados quantitativos foram obtidos após a integração da área sobre a curva utilizando o OriginLab 7.5 software.

4.7.2.3 Determinação de Produtos Avançados da Oxidação de Proteínas (AOPP)

Para a quantificação de AOPP no plasma utiliza-se o método descrito por Hanasand (97). Esse teste é utilizado para medir a oxidação protéica. A leitura da reação da AOPP é feita em uma leitora de microplaca marca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) no comprimento de onda de 340 nm. A concentração de AOPP é expressa em $\mu\text{moles/L}$ de equivalente de cloramina T.

4.7.2.4 Metabólitos do Óxido Nítrico (NOx)

A determinação da concentração de subprodutos do NOx é realizada pela técnica descrita por Navarro-Gonzalvez (98). O óxido nítrico é um gás muito instável e rapidamente se degrada nos subprodutos nitratos e nitritos, que podem ser detectados no soro. O método de detecção baseia-se na redução de nitrato a nitrito, mediada por reações de óxido-redução ocorridas entre o nitrato presente na amostra e o sistema cádmio-cobre dos reagentes, com posterior diazotação e detecção colorimétrica do azocomposto formado pela adição do reagente de Griess. A quantificação de NOx é feita em leitora de microplacas Asys Expert

Plus, Biochrom® (Holliston, MA, EUA), sendo as leituras feitas em 540 nm. A concentração de óxido nítrico é expressa em μM .

4.7.3 Perfil Lipídico

Os níveis de colesterol total, HDL e triglicerídeos foram determinados por um método automatizado, isto é, Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, EUA). Os níveis de HDL foram medidos diretamente, sem necessidade de pré-tratamento da amostra ou de passos de centrifugação especializados. O LDL foi calculado pela equação de Friedewald's. Os triglicerídeos séricos foram medidos utilizando um procedimento enzimático empregando combinações de enzimas.

4.7.4 Índices Aterogênicos

Foram computadas as taxas de colesterol total/HDL-C e LDL-C/HDL-C. A relação colesterol total/ HDL-C é um indicador de risco vascular conhecido como o índice aterogênico ou de Castelli. O índice de risco de Castelli I e II (calculado como $[\text{colesterol total}] / [\text{HDL-c}]$ e lipoproteína de baixa densidade $[\text{LDL-c}] / [\text{HDL-c}]$, respectivamente).

4.8 Análise Estatística

Análises estatísticas foram realizadas para examinar a relação entre as medidas sócio demográficas, clínicas e laboratoriais. Para fazer comparações entre os três grupos, para os dados quantitativos foi utilizada ANOVA seguida pelo teste de Tukey quando as suposições foram atendidas (homogeneidade de variâncias e normalidade dos resíduos) e quando não foram atendidas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis seguido do teste post hoc.

Para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste Qui-quadrado ou teste exato de Fisher, seguido do teste Z para comparar as porcentagens entre os grupos. O nível de significância estatística utilizado foi de 0,05, e quando o valor de p é $<0,05$, as médias (para as variáveis quantitativas) ou as porcentagens (para as variáveis qualitativas) são seguidas por letras. Letras iguais para a mesma variável indicam que não há diferenças entre as médias

ou porcentagens entre os grupos, e letras diferentes para a mesma variável indicam que há diferença entre as médias ou as porcentagens entre os grupos.

Após as comparações univariadas das variáveis entre os três grupos, para identificar o comportamento de alguns pares de dados clínicos e biomarcadores nos grupos, foram calculados os coeficientes de correlação de Pearson e também ajustado o modelo de regressão logística multinomial. A análise foi realizada no software R 2017 (99).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados na forma de artigo científico, submetido em 25/01/2017.

25/01/2017

ScholarOne Manuscripts


[# Home](#)
[# Author](#)
[# Review](#)

Submission Confirmation



Thank you for your submission

Submitted to
Bipolar Disorders

Manuscript ID
BDI-17-O-4175

Title
Patients at early and late stages of bipolar disorder are associated with different clinical features and inflammatory/oxidative stress biomarkers

Authors
Norcia, Maisa Flavia
Congio, Ana Carolina
Rossaneis, Ana Carolina
Fattori, Victor
Verri Junior, Waldiceu
Barbosa, Decio
Landuccio, Kamila
Urbano, Mariana
Nunes, Sandra

Date Submitted
25-Jan-2017

[Author Dashboard](#)

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2017. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.
ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,855.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)

Clinical features and inflammatory/oxidative stress biomarkers in patients at early and late stages of Bipolar Disorder

Maisa F. M. Norcia^b, Ana Carolina S. Congio^b, Ana C. Rossaneis^b, Victor Fattori^c, Waldiceu A. Verri, Jr^{b,c}, Décio S. Barbosa^b, Kamila Landucci Bonifácio^b, Mariana Ragassi Urbano ^{b,d}, Sandra O. Vargas Nunes^{a,b}

^a Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, Londrina State University, University Hospital.

^b Health Sciences Graduate Program, Health Sciences Center, Londrina State University Brazil.

^c Department of Pathology, Biological Sciences Center, Londrina State University, Brazil

^d Department of Statistics, Center of Exact Sciences, State University of Londrina, Brazil.

Corresponding author:

Maisa Flavia Moraes Norcia

Address: Celso Garcia Cid, Km 380, s/n - CEP: 86057-970

State University of Londrina, Londrina – PR, Brazil

Phone number: (43) 3371-4000

e-mail address: maisa_norcia@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate if patients with bipolar disorder (BD) in early (≤ 10 years of disease) and late (> 10 years of disease) stages have differences in clinical presentation and biomarkers.

Methods: Outpatients and non-mood disorders individuals were evaluated by socio-demographic, clinical data by structured questionnaire and anthropometric measures. Other assessments used were the 17- item version of the Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Sheehan Disability Scale, Child Trauma Questionnaire, the Smoking and Substance Involvement Screening Test and a Structured Clinical Interview (SCID-I). Measures of interleukins (IL), oxidative stress and lipid profile were analyzed.

Results: Patients at late stage of BD had significantly more dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, obsessive-compulsive disorder, occupational disability, suffered more episodes of sexual abuse, emotional and physical neglect, had higher levels of advanced oxidation protein products, triacylglycerols, Castelli I and II indexes and lipids hydroperoxides compared to non-mood disorders group. There was a positive correlation between soluble receptor tumor necrose tumoral I with IL-1 β and IL-15, and unproductive days /work absences with IL-2, IL-15, TNF- α in the late stage of BD.

Conclusions: Patients at late stage of BD exhibit more psychiatric comorbidities, metabolic disturbances, and work disability, as well as changes in inflammatory biomarkers and oxidative stress compared to non-mood disorders group.

Key words: bipolar disorder, disability evaluation, inflammation, oxidative stress, biomarkers, disease progression

1. Introduction

A significant proportion of bipolar disorder patients (BD) have a progressive disease course (1) related to unfavorable clinical outcomes, such as reduced intervals between mood episodes, increased risk of suicide, severity over time in phenomenology, functional impairment, higher rates of clinical comorbidities, resistance to treatment with Lithium and cognitive-behavioral therapy and more hospitalizations (2-4).

The staging of BD patients in early (≤ 10 years) and late (> 10 years) stages already seems to have implications for the prognosis and treatment. This is important since early stage disease has a better response to treatment and it may be more effective and less hazardous than treatments needed for late stage of BD (5).

The first mood episode in BD patients showed a higher level of autonomy, better work performance and greater capacity to enjoy their relationships and leisure time, compared to those with multiple episodes of BD (4). Patients at early stage of BD presents better functioning, fewer episodes, as compared to patients at late-stage, who present more episodes and clinical correlates of a more severe disorder in terms of ability to function as well as in terms of bodily changes such as increased inflammatory states (6).

BD patients at advanced stage present higher tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) compared to early stage BD patients (7) corroborating with the reports of progressive functional impairment, severity and refractory presentation of BD patients associated with inflammation.

Recent data suggest that oxidative stress may be involved in the pathophysiology of bipolar disorder (BD) and in fact, patients with BD present an increase in markers of oxidative damage to lipids, proteins, and nucleic acids (8). Oxidative, inflammatory and neurotrophic factors play a role in the process of BD pathophysiology additionally emerging data suggests that these biomarkers may differ between early and late stages of BD (2).

Generally, it is consistent that inflammation and oxidative stress participates in the BD. However, further studies are necessary to ascertain the role of inflammatory, oxidative stress and lipid profile biomarkers in different stages of BD. Therefore, the present study evaluated the differences in: a) the expression of inflammatory, lipid profile and oxidative stress biomarkers at early and late stages of BD and non-mood disorders individuals; b) clinical comorbidities c) childhood trauma incidence c) the functional impairment in occupational and social life, leisure, family life, activities and household activities in patients at early and late stages of BD and non-mood disorders individuals.

2. Methods

2.1 Participants

This is a non-interventional, observational study. Participant groups in this study were: patients with BD in early stage (n=25), patients with BD in late stage (n=55) and non-mood disorders individuals (n=48). Data were collected in an outpatient psychiatric unit at the State University of Londrina (UEL), Brazil. Individuals without mood disorders were recruited from the staff at the same institution. Participants were of both sexes and all were aged from 18–65 years.

All participants gave written informed consent to take part in the study after the approval of this research by the local Ethics Research Committee (number CAAE 34935814.2.0000.5231).

Exclusion criteria were: a) cases and non-mood disorders individuals with abnormal blood tests, including aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), hemogram, urea and creatinine; b) a diagnosis of mental retardation, schizophrenia, cognitive deficit or any condition that would compromise the understanding of the study terms c) pregnancy; d) the use of antioxidant supplements or treatment with immunomodulatory drugs, including glucocorticoids. e) another medical condition or medication-induced BD; f) another medical illness, including (auto) immune disorders, diabetes, inflammatory bowel disease, HIV, hepatitis B and C; and g) non-mood disorders individuals were excluded if any family history of BD was present.

2.2 Clinical Assessments

Trained psychiatrists carried out the clinical assessments. The participants were evaluated by socio-demographic and clinical data by structured questionnaire.

The diagnoses of bipolar disorder, comorbidities with generalized anxiety disorder (GAD), obsessive-compulsive disorder (OCD) and social phobia were based on the 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD-10) (9) and on the Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I (SCID-I) translated and validated for the Portuguese language (10).

The severity of depression among study participants was accessed through the Hamilton Depression Rating Scale 17 items (HDRS17) (11). The HDRS17 was translated and validated for the Brazilian population (12).

The severity of anxiety was accessed through the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (13).

The use of psychoactive substances was assessed through Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) developed by the World Health Organization covering: tobacco, alcohol, cannabinoids, cocaine, amphetamine-type stimulants, sedatives, hallucinogens, inhalants, opioids and other drugs (14). This test was translated and adapted to Portuguese (15).

The Sheehan Disability Scale (SDS) is a self-administered instrument composed by 5 items. 3 items that evaluate impairment in work performance, social life and household maintenance/familiar life. Patients who score > 6 of any of the three scales are classed as having a significant functional impairment (16). The final 2 items ask patients about the number of days on which their symptoms caused them to miss school and/or work and the number of days on which their symptoms caused them to be underproductive at school and/or work (these items were not included in the SDS total score). Functional remission was defined as $SDS \leq 6$ (17, 18).

The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) is a self-administered instrument used to assess history of childhood maltreatment in 5 domains: sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, emotional neglect and physical neglect (19). It features scores from a Likert scale of five points according to the frequency of events in childhood. The 28 item-version of CTQ was validated for a Portuguese version by Grassi-Oliveira, Stein, and Pezzi (20).

2.3 Anthropometric measurements

Body mass index (BMI) was calculated as weight (Kg) divided by square of height in meters (m^2).

The presence of metabolic syndrome (MetS) was evaluated according to the criteria from the International Diabetes Foundation which is defined on the basis of three or more of the following criteria being present: 1) abdominal obesity using population and country-specific definitions; 2) hypertriglyceridemia ≥ 150 mg/dL or use of hypolipidemic drug; 3) HDL ≤ 40 mg/dl (men) or ≤ 50 mg/dL (women) or use of hypolipidemic drug; 4) average blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or use of antihypertensive drug; 5) fasting glucose ≥ 100 mg/dL or use of antidiabetic medication (21, 22).

2.4 Laboratory Assessments

Peripheral blood samples were collected from all participants after 12 to 14 hours of overnight fasting. To evaluate the concentrations of interleukins (IL): IL-1 β , IL-2, IL-15, Tumor necrosis alpha-factor (TNF- α), Leptin; soluble type 1 TNF receptor (sTNF-R1), in the serum of patients, the Luminex MAGPIX® system assay was used. The results are expressed as picograms (pg) of each biomarker per ml of serum.

Total cholesterol, HDL-C and triglyceride levels were determined by an automated method, i.e. Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, USA). HDL-C levels were measured directly, without the need for sample pretreatment or specialized centrifugation steps. LDL-C was calculated by use of the Friedewald's equation. Serum triglycerides were measured using an enzymatic procedure employing combinations of enzymes. Total / HDL cholesterol and LDL-C / HDL-C ratios were computed. The total / HDL cholesterol ratio is a vascular risk indicator known as the atherogenic or Castelli index. Castelli risk index 1 and 2 (computed as total cholesterol / HDL-c and low density lipoprotein / HDL-c, respectively). The LDL-C / HDL-C ratio is also an indicator of vascular risk, the predictive value of which is greater than the isolated parameters (23).

Total radical-trapping antioxidant parameter (TRAP) was evaluated according to the method described by Repetto (24) in microplate reader Victor X-3, Perkin Elmer® (Waltham, MA, USA). Experimental conditions were: running time of 25 minutes, response range from 300 to 620 nm and a temperature of 30°C. This method detects hydro and/or liposoluble antioxidants present in serum. As urate is an antioxidant and contributes a lot in this assay, it can interfere in the results of hyperuricemic patients. So, the results were divided by uric acid of each individual and were expressed in μM Trolox®.

Advanced oxidation protein products (AOPP) was performed to measure protein oxidation. AOPP in plasma was quantified using the method described by Hanasand (25) in a microplate reader, Perkin Elmer®, model EnSpire (Waltham, MA, EUA) at a wavelength of 340 nm. AOPP concentration was expressed in μM of equivalent chloramine-T.

Lipid hydroperoxides - chemiluminescence assay (L-Hydro) - were determined according to an adaptation of the technique described by Gonzalez-Flecha (26, 27) and Panis (28). This method uses the compound tert-butyl hydroperoxide to start a lipid chain reaction that can be detected by photon emission during the formation of lipid hydroperoxides. Readings were performed in a Glomax luminometer (TD 20/20 Turner Designers, E.U.A.) over 1h at 1 readings/s. Results were expressed as relative units of light (RUL).

2.5 Statistical analyses

Statistical analyses were performed to examine the relationship between socio-demographic, clinical and laboratory measurement. To make comparisons among the three groups, for the quantitative data, ANOVA was used, followed by the Tukey test when the assumptions were attended (homogeneity of variances and normality of the residuals). When they were not attended the Kruskal-Wallis test was used, followed by post hoc test.

For the qualitative variables, the Chi-square test or Fisher exact test was used, followed by the z-test, to compare the percentages among the groups. The statistical significance level

used was 0.05 and when the p-value is < 0.05 , the means (for the quantitative variables) or the percentages (for the qualitative variables) are followed by letters. The same letters for the same variable indicate that there are no differences between the means or percentages among the groups and different letters for the same variable indicate that there are differences between the means or the percentages among the groups.

After the univariate comparisons of the variables among the three groups, to identify the behavior of some pairs of clinical and biomarkers data in the groups, the Pearson correlation coefficients were calculated.

Multinomial regression analysis was conducted to identify the relationship between early and late stages of BD compared to non-mood disorders individuals after adjustment for ASSIST sedative, hypnotics or anxiolytics, comorbidity with GAD and Dyslipidemia. The analyses were performed in software R (29).

3. Results

The results of socio-demographic and clinical characteristics of early and late stages of BD can be seen in Table 1. There are no significant differences in BD (early and late stage) and non-mood disorders individuals with respect to gender. Patients at early and late stages of BD have less years of education, higher scores on the HDRS17 and HAM-A scales, more disability for work, social and family life, more comorbidity with GAD, more social phobia, and suffered more physical and emotional abuse compared to non-mood disorders group.

Patients at early-stage of BD had more substance abuse (sedative, hypnotics or anxiolytics, and cannabis) compared to non-mood disorders group. Patients at late-stage of BD had more dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, OCD, and suffered more sexual abuse and emotional and physical neglect in childhood compared to non-mood disorders group.

Oxidative stress and metabolic biomarkers of all groups are shown on Table 2. Patients at late-stage of BD had significantly higher levels of triacylglycerols, Castelli I and II, AOPP and L-Hydro compared to non-mood disorders group. Patients at early-stage of BD had significantly lower HDL and TRAP levels compared to non-mood disorders group.

The results of Pearson correlation were summarized on Table 3. A positive correlation was found between leptin and BMI in patients at early and late stages of BD. The other variables presented on Table 4 were correlated only with patients at late-stage of BD.

The results of multinomial logistic regression are shown on Table 4. It was possible to identify that the use of sedative, hypnotics or anxiolytics, comorbidity with GAD and dyslipidemia increase the odds of bipolar disorders. Variables like gender, marital status, hypertension, BMI and metabolic syndrome, among other qualitative variables were included

but they all presented $p > 0.05$.

4. Discussion

In this study patients at early and late stages of BD had less years of education, higher scores on the HDRS17 and HAM-A scales, more disability for work, social and family life. The increase in the frequency of depressive, manic or hypomanic episodes has shown that recurrence contributes to cognitive and functional impairment (30).

The current study shows that patients at early and late stages of BD have been associated with psychiatric comorbidities including GAD and social phobia compared to non-mood disorders individuals. Additionally we found that patients at early stage have been associated with more substance abuse (sedative, hypnotic or anxiolytic and cannabis) compared to non-mood disorders individuals. Our data is consistent with previous reports that have shown that mood disorders are associated with substance use disorders (31), more comorbidity with anxiety disorders and this comorbid symptoms may be associated with more depressive episodes, more severity of depressive symptoms, greater functional impairment, more alcohol use and more suicide attempts (32).

The present study found that patients at late stages of BD had been more comorbid with OCD in comparison to non-mood disorders individuals. In agreement with our findings, BD symptoms progress over time with more recurrence and with more functioning impairment similarly to an autoimmune disease (33). The finding that patients at a late-stage of BD had more OCD contributes to the autoimmune hypothesis, due to the link between streptococcal infections and the development of OCD and tic disorders in children. It has been suggested that OCD in some susceptible individuals may be caused by an autoimmune response to streptococcal infection (34, 35). The role of autoimmunity in the pathogenesis of the main psychiatric disorders has been reported with increased levels of pro-inflammatory cytokines found both in the blood and in cerebrospinal fluid (36-38).

This study found that patients at early and late stages of BD have been exposed to more physical and emotional abuse in childhood, compared to non-mood disorders group and patients at late stage of BD had experienced more sexual abuse and more emotional and physical neglect compared to non-mood disorders group. Childhood trauma in BD was associated with a risk factor for earlier onset and more severe presentation over time (39) with increased risk of suicide attempted and substances abuse (40, 41). Early life stress changes affect regulation, impulse control, and cognitive functioning that may decrease the ability to deal with later stressors (39). Childhood trauma interacts with several genes of several different biological pathways: hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), serotonergic transmission,

neuroplasticity, immunity, circadian rhythms calcium signaling (39, 42) and higher levels of pro-inflammatory cytokines, including IL-2 R, TNF- α , sTNF-R1, IL-6 and IL-4 have been reported in previous studies (43). History of childhood adversity was associated with an increase in the risk of adult obesity and thereby, an increase risk for type 2 diabetes, more criteria for obesity as well as components of metabolic syndrome in adults with mood disorders (44, 45).

This study provides evidence that early and late stages of BD had a positive correlation with BMI and leptin. Leptin may be involved in the pathophysiology in BD through shared pathways, including higher levels of pro-inflammatory cytokines and the increase of insulin that may contribute to obesity (46). Obesity has emerged as one of many comorbidities generating substantial concern in the BD population due to important prognostic implications (47). Obesity is associated with dysfunctional central nervous system (CNS) including leptin resistance, central insulin resistance, a neuroinflammatory state, an increase in the production of oxidative and nitrosative stress (O&NS), and an activation of the hypothalamic-pituitary adrenal axis, these neurochemical imbalance are involved in the 'depressogenic' effects of obesity in bipolar disorder patients (47). The relationship between BMI and cognitive performance in BD has been investigated and suggest that being overweight/ obesity may have a detrimental role on the neurocognitive performance (48-50).

Additionally the current study demonstrated that patients at late-stage of BD had significantly more dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, higher levels of triacylglycerols, Castelli I and II indexes compared to non-mood disorders group. The increased levels of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress biomarkers, in addition to obesity, hypertension, and dyslipidemia might contribute to increase the elevated comorbid BD and cardiovascular disease (CVD) (51, 52). Comorbid CVD is associated with an increased risk of mortality at a range to 10 years earlier than the general population (52-54). A report stated that more than 75% of patients with BD were overweight or obese. The weight gain may be a contribution to dysfunctional impairment as compared to those without weight gain (55). In agreement with our findings, previous studies report that more than half of the BD patients are either overweight or obese, which seems to be independent of treatment (44, 55-57). Overweight and obese patients receiving conventional mood stabilizers such as lithium and valproate have been reported to consistently exhibit greater chronicity and severity of depression and have more pro-inflammatory cytokines (44). Furthermore, comorbid cardiovascular disorders, diabetes, obesity, metabolic syndrome and BD were associated with a more complex affective presentation, lower probability of recovery, more frequent episodes and suicide attempts (3, 58-60) and are indicators of a worse prognosis for patients with BD (56, 58).

This study also provides evidence that patients at late-stage of BD showed a work, social life and family life disability compared to non-mood disorders group. A positive

correlation was found between work absences and severity of depressive and anxious symptoms. Furthermore, we also found a positive correlation between work absences and unproductive days with IL-15, IL-2 and TNF- α . The poor functional work outcome is related to cognitive dysfunction across manic or hypomanic, depressed, and euthymic state, as well as a progressive functional impairment at late-stage BD (4, 61, 62). In fact, BD patients with marked impairment in cognition and functioning (which present a working status inferior to expectations when considering their level of education), also present higher levels of TNF- α (63), demonstrating that this cytokine contributes to clinical features of BD. Therefore, the correlation of the pro-inflammatory cytokines with work absence and unproductive days that we observed, can be a result of long-term microglia activation, which ultimately leads to impairment in mood, sleep and cognition (64).

There was a positive correlation in patients at late stage of BD between sTNF-R1 and IL-1 β , IL-15. It is important to note that TNF- α *via* sTNF-R1 acts on neuroprogression and induces neuronal cell death through the activation of caspases and apoptotic machinery in BD patients (65). Additionally, increased levels of sTNF-R1 have been reported with alterations in executive and cognitive function, in BD (66). Also, cerebrospinal fluid analysis of BD patients that presented more manic / hypomanic episodes presented higher levels of IL-1 β than patients that did not present recent episodes (67). A growing body of evidence points to the role of microglia activation, which can contribute to neuronal plasticity with changes in synaptic function and serotonin production, worsening BD clinical features at late stages (64).

Our findings demonstrated that late-stage BD patients have higher levels of AOPPs and L-Hydro compared to non-mood disorders individuals. The higher levels of AOPPs, which are considered a reliable marker to estimate the degree of oxidant-mediated protein damage, have been reported as being involved in neurodegenerative disorders and mitochondrial dysfunction (68, 69). In the same manner, high levels of L-Hydro can contribute to neurodegeneration as well (70).

The oxidative damage caused to DNA and RNA as a molecular mechanism contributing to an increased risk of medical disorders, shortened life expectancy and the progressive course of the disease observed in bipolar disorder (2, 71, 72).

This study shows that patients at early-stage of BD had significantly lower HDL and TRAP levels compared to non-mood disorders group. Although there is mounting evidence that chronic bipolar disorder is associated with oxidative stress, and previous study demonstrating significantly decreased TRAP in BD patients compared to control group (72), studies in the early stages of bipolar disorder are scarce but these findings could indicate that oxidative stress is present from early stages, and can be seen as a sign of early illness activity in mood disorders.

Based on the above findings inflammatory, oxidative stress and neurotrophic factors

might represent peripheral biomarkers that could be related to the late stage of BD, as well as possibly contributing to the hypothesis of BD as a model of illness progression and staging (5, 63, 73).

5. Limitations

Some limitations should be noted. Firstly, the cross-sectional study design does not represent causal relationships. Secondly, this study had a modest sample size. However, this study had many exclusion factors to avoid confounder factors. Furthermore, in the multinomial regression, it is possible to identify that the use of sedative, hypnotics or anxiolytics, comorbidity with GAD and dyslipidemia increase the odds of bipolar disorders.

6. Conclusion

Patients at late-stage of BD had more dyslipidemia, obesity, metabolic syndrome, OCD, occupational disability and suffered more sexual abuse and emotional and physical neglect in childhood, higher levels of AOPP, L-Hydro, triacylglycerols, and Castelli I and II indexes compared to non -mood disorders group. Also there was a positive correlation between sTNF-R1 with IL-1 β and IL-15, and unproductive days / work absences with IL-2, IL-15, TNF- α in the late stage of BD. Taken together this data suggests that BD could be considered a progressive disease occurring over time through pathways, including inflammation and oxidative stress that contribute to functional impairment.

For clinical practice it is necessary to identify patients at early-stage of BD when timely intervention can reduce child abuse and neglect, advice for a healthy lifestyle, monitoring propensity for comorbidity with substance use disorders, dyslipidemia, obesity and overweight. In the future inflammatory and oxidative stress pathways will be potential targets for treatment.

Funding

This study was supported by the Health Sciences Postgraduate Program at Londrina State University, Paraná, Brazil (UEL), and the Ministry for Science and Technology of Brazil (National Counsel of Technological and Scientific Development - CNPq). CNPq number 470344/2013-0 and CNPq number 465928/2014-5 and FAEPE UEL N^o 01/2015.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Psychiatric Unit at UEL, Clinical Laboratory of the University Hospital and Laboratory of Research and Graduate College Hospital (LPG), Brazil.

Declaration of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Kessing LV. Recurrence in affective disorder. II. Effect of age and gender. *Br J Psychiatry*. 1998;172:29-34.
2. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(4):441-5.
3. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargel AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2012;14(6):667-75.
4. Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, Echeburua E, Comes M, Martinez-Aran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(4):335-41.
5. Kapczinski F, Magalhaes PV, Balanza-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(5):354-63.
6. Grande I, Magalhaes PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(6):437-44.
7. Roda A, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2015;37(1):3-11.
8. Scola G, Andreatza AC. Oxidative Stress in Bipolar Disorder. *Studies on Psychiatric Disorders*: Springer; 2015. p. 73-87.
9. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. 1993.
10. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAdS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001;23:156-9.
11. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
12. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Arch clin psychiatry (São Paulo, Impr)*. 1998;25(5):262-72.
13. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
14. Group W. The alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST): development, reliability and feasibility. *Addiction*. 2002;97(9):1183-94.
15. Henrique IFS, De Micheli D, Lacerda RBd, Lacerda LAd, Formigoni MLOdS. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2004;50:199-206.

16. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996;11 Suppl 3:89-95.
17. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Spann ME, Thompson HF, Prakash A. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(2):75-83.
18. Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(2):70-83.
19. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003;27(2):169-90.
20. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Revista de Saúde Pública.* 2006;40:249-55.
21. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
22. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
23. Millan J, Pinto X, Munoz A, Zuniga M, Rubies-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management.* 2009;5:757-65.
24. Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta.* 1996;255(2):107-17.
25. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica chimica acta.* 2012;413(9):901-6.
26. Flecha BG, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radical Biology and Medicine.* 1991;10(2):93-100.
27. Gonzalez Flecha BS, Repetto M, Evelson P, Boveris A. Inhibition of microsomal lipid peroxidation by α -tocopherol and α -tocopherol acetate. *Xenobiotica.* 1991;21(8):1013-22.
28. Panis C, Herrera A, Victorino V, Campos F, Freitas L, De Rossi T, et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast cancer research and treatment.* 2012;133(1):89-97.

29. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
30. Post RM, Fleming J, Kapczinski F. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *J Psychiatr Res.* 2012;46(5):561-73.
31. Beaulieu S, Saury S, Sareen J, Tremblay J, Schutz CG, McIntyre RS, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists.* 2012;24(1):38-55.
32. Schaffer A, McIntosh D, Goldstein BI, Rector NA, McIntyre RS, Beaulieu S, et al. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists.* 2012;24(1):6-22.
33. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord.* 2010;12(6):638-46.
34. Arnold PD, Richter MA. Is obsessive-compulsive disorder an autoimmune disease? *CMAJ: Canadian Medical Association Journal.* 2001;165(10):1353-8.
35. Swedo SE, Leonard HL, Mittleman BB, Allen AJ, Rapoport JL, Dow SP, et al. Identification of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections by a marker associated with rheumatic fever. *The American journal of psychiatry.* 1997;154(1):110-2.
36. Davison K. Autoimmunity in psychiatry. *Br J Psychiatry.* 2012;200(5):353-5.
37. Leboyer M. Is it time for immuno-psychiatry in bipolar disorder and suicidal behaviour? *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(3):159-60.
38. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord.* 2012;141(1):1-10.
39. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord.* 2016;4(1):2.
40. Etain B, Lajnef M, Henrion A, Dargel AA, Stertz L, Kapczinski F, et al. Interaction between SLC6A4 promoter variants and childhood trauma on the age at onset of bipolar disorders. *Scientific reports.* 2015;5:16301.
41. Larsson S, Andreassen OA, Aas M, Rossberg JI, Mork E, Steen NE, et al. High prevalence of childhood trauma in patients with schizophrenia spectrum and affective disorder. *Comprehensive psychiatry.* 2013;54(2):123-7.
42. Anand A, Koller DL, Lawson WB, Gershon ES, Nurnberger JI. Genetic and childhood trauma interaction effect on age of onset in bipolar disorder: An exploratory analysis. *J Affect Disord.* 2015;179:1-5.

43. Munkholm K, Brauner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2013;47(9):1119-33.
44. McIntyre RS, Soczynska JK, Liao SS, Woldeyohannes HO, Brietzke E, Nathanson J, et al. The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. *International journal of psychiatry in medicine.* 2012;43(2):165-77.
45. Thomas C, Hypponen E, Power C. Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1240-9.
46. Tsai SY, Chung KH, Huang SH, Chen PH, Lee HC, Kuo CJ. Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission. *Bipolar disorders.* 2014;16(8):800-8.
47. Liu CS, Carvalho AF, Mansur RB, McIntyre RS. Obesity and bipolar disorder: synergistic neurotoxic effects? *Advances in therapy.* 2013;30(11):987-1006.
48. Cohen RA. Obesity-associated cognitive decline: excess weight affects more than the waistline. *Neuroepidemiology.* 2010;34(4):230-1.
49. Sellbom KS, Gunstad J. Cognitive function and decline in obesity. *Journal of Alzheimer's disease : JAD.* 2012;30 Suppl 2:S89-95.
50. Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists.* 2012;27(3):223-8.
51. Barbosa IG, de Almeida Ferreira R, Huguet RB, Rocha FL, Salgado JV, Teixeira AL. Comorbidades clínicas e psiquiátricas em pacientes com transtorno bipolar do tipo I. *J Bras Psiquiatr.* 2011;60(4):271-6.
52. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists.* 2011;23(1):40-7.
53. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord.* 2002;68(2-3):167-81.
54. Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open.* 2013;3(4).
55. Bond DJ, Kunz M, Torres IJ, Lam RW, Yatham LN. The association of weight gain with mood symptoms and functional outcomes following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar Disord.* 2010;12(6):616-26.

56. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(1):112-7.
57. Kemp DE, Gao K, Chan PK, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord*. 2010;12(4):404-13.
58. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):424-30.
59. Grande I, Magalhaes PV, Kunz M, Vieta E, Kapczinski F. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol Behav*. 2012;106(1):46-50.
60. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2012;24(1):69-81.
61. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(2):262-70.
62. Zarate CA, Jr., Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000;71(4):309-29.
63. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):957-66.
64. Watkins CC, Sawa A, Pomper MG. Glia and immune cell signaling in bipolar disorder: insights from neuropharmacology and molecular imaging to clinical application. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e350.
65. Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural Plast*. 2014;2014:360481.
66. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord*. 2012;137(1-3):151-5.
67. Söderlund J, Olsson SK, Samuelsson M, Walther-Jallow L, Johansson C, Erhardt S, et al. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-1 β in bipolar disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*. 2011;36(2):114-8.
68. Mancuso M, Coppede F, Migliore L, Siciliano G, Murri L. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2006;10(1):59-73.

69. Siciliano G, Piazza S, Carlesi C, Del Corona A, Franzini M, Pompella A, et al. Antioxidant capacity and protein oxidation in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology*. 2007;254(5):575-80.
70. Vargas HO, Nunes SO, de Castro MR, Vargas MM, Barbosa DS, Bortolasci CC, et al. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neuroscience letters*. 2013;544:136-40.
71. Andreatza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord*. 2008;111(2-3):135-44.
72. Bengesser S, Lackner N, Birner A, Fellendorf F, Platzer M, Mitteregger A, et al. Peripheral markers of oxidative stress and antioxidative defense in euthymia of bipolar disorder—Gender and obesity effects. *Journal of affective disorders*. 2015;172:367-74.
73. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(7):671-8.

Table 1 - Clinical and Demographic Characteristics at Early and Late stages in Bipolar Disorders and non-mood disorders individuals

Variables	Non-mood disorders individuals (n = 48)	Early-stage BD (n= 25)	Late-stage BD (n= 55)	p-value
Age (years); mean (SD)	39.92 (12.56) a	30.31 (7.10) b	44.53 (10.73) a	< 0.01
Gender				
Female	68.4%	80.8 %	79.3 %	0.39
Male	31.6%	19.2 %	20.7 %	
Education (years); mean (SD)	16.11 (4.13) a	11.84 (4.09) b	9.93 (4.82) b	< 0.01
Age at onset of mood disorder (years); mean (SD)	-	23.54 (6.51) a	20.34 (8.50) b	0.02
HDRS17				
≤7	94.7 % a	42.3 % b	26.3 % b	<0.01
>7	5.3 % a	57.7 % b	73.7 % b	
HAM-A				
<17	96.9 % a	53.8 % b	45.5 % b	< 0.01
≥ 17	3.1 % a	46.2 % b	54.5 % b	
ASSIST sedative, hypnotics or anxiolytics				
0-3	94.7 % a	65.4 % b	79.3 % ab	0.01
>4	5.3 % a	34.6 % b	20.7 % ab	
ASSIST cannabis				
0-3	100.0 % a	80.8 % b	91.1 % ab	0.02
>4	0.0 % a	19.2 % b	8.9 % ab	
Sheehan disability Scale				
Occupational				
≤ 6	97.4 % a	69.2 % b	37.9 % c	< 0.01
> 6	2.6 % a	30.8 % b	62.1 % c	
Social life				
≤ 6	100.0 % a	61.5 % b	37.9 % b	< 0.01
> 6	0.0 % a	38.5 % b	62.1 % b	
Family life				
≤ 6	100.0 % a	76.9 % b	50.0 % b	< 0.01
> 6	0.0 % a	23.1 % b	50.0 % b	

Dyslipidemia				
No	92.1 % a	88.5 % ab	68.4 % b	<0.01
Yes	7.9 % a	11.5 % ab	31.6 % b	
Obese, BMI ≥ 30				
No	84.2 % a	66.7 % ab	59.2 % b	0.04
Yes	15.8 % a	33.3 % ab	40.8 % b	
Metabolic Syndrome				
No	84.0 % a	55.6 % ab	42.9 % b	< 0.01
Yes	16.0 % a	44.4 % ab	57.1 % b	
OCD				
No	100.0 % a	85.0 % ab	68.4 % b	< 0.01
Yes	0.0 % a	15.0 % ab	31.6 % b	
GAD				
No	94.7 % a	70.8 % b	56.6 % b	< 0.01
Yes	5.3 % a	29.2 % b	43.4 % b	
Social Phobia				
No	100.0 % a	84.0 % b	79.2 % b	0.01
Yes	0.0 % a	16.0 % b	20.8 % b	
Sexual abuse; mean (SD)	5.27 (0.96) a	7.36 (4.18) ab	8.34 (5.43) b	< 0.01
Physical abuse; mean (SD)	6.18 (2.28) a	8.56 (3.25) b	10.40 (5.06) b	< 0.01
Emotional abuse; mean (SD)	6.00 (1.25) a	12.12 (5.29) b	12.97 (6.01) b	< 0.01
Emotional neglect; mean (SD)	10.49 (6.41) a	13.20 (6.52) ab	15.12 (6.42) b	< 0.01
Physical neglect; mean (SD)	8.19 (4.16) a	8.20 (3.73) a	11.21 (4.69) b	< 0.01

The same letters for the same variable indicate that there are no differences between the means or percentages among the groups and different letters for the same variable indicate that there are differences between the means or the percentages among the groups.

Abbreviations: BMI: Body Mass Index; HDRS17: Hamilton Depression Rating Scale-17items; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; ASSIST: Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test; SDS: Sheehan Disability Scale; GAD: generalized anxiety disorder; OCD: obsessive-compulsive disorder;

Table 2 - Lipids profile and oxidative stress biomarkers at early and late-stages of bipolar disorder and non-mood disorders individuals

Variables	Non-mood disorders individuals (n = 48) Mean (SD)	Early-stage BD (n= 25) Mean (SD)	Late-stage BD (n= 55) Mean (SD)	p-value
HDLc (mg/dl)	55.75 (17.47) a	39.00 (17.54) b	46.04 (17.65) ab	< 0.01
TRIACIL (mg/dl)	99.16 (45.56) a	149.33 (102.42) ab	135.87 (72.61) b	0.04
Castelli I	3.61 (1.06) a	4.54 (1.59) ab	4.42 (1.42) b	0.01
Castelli II	2.21 (0.91) a	2.75 (1.03) ab	2.80 (1.08) b	0.03
AOPP (µM)	61.51 (20.85) a	96.43 (65.43) ab	88.22 (34.22) b	< 0.01
TRAP/UA (µM Trolox)	227.17 (45.75) a	198.38 (58.62) b	205.10 (68.22) ab	0.04
L-Hydro (RUL)	1001134.00 (583164.10) a	1533287.00 (1024636.40) ab	1377788.00 (725587.30) b	0.03

The same letters for the same variable indicate that there are no differences between the means or percentages among the groups and different letters for the same variable indicate that there are differences between the means or the percentages among the groups.

Abbreviations: HDLc: high-density lipoprotein cholesterol; TRIACIL: triacylglycerols, Castelli's Risk indexes I and II (total cholesterol /HDLc and low density lipoprotein [LDL-c]/[HDL-c respectively); AOPP: advanced oxidation protein products; TRAP/UA: Plasma Total Antioxidant Potential (results divided by uric acid), L- Hydro: lipid hydroperoxides.

Table 3 - Pearson Correlation Coefficient for some clinical and biomarkers in BD (early and late stage) and in the non-mood disorders individuals.

Variable 1	Variable 2	Non-mood		
		disorders individuals (n = 48)	Early-stage BD (n= 25)	Late-stage BD (n= 55)
Leptin	BMI (kg/m ²)	0.20	0.54*	0.59*
sTNF – RI	IL - 1 β (pg/ml)	0.21	0.16	0.46*
sTNF – RI	IL – 15 (pg/ml)	0.26	0.11	0.44*
Sheehan (Work absences)	HDRS17	0.22	0.03	0.47*
Sheehan (Work absences)	HAM-A	0.16	-0.02	0.53*
Sheehan (Work absences)	IL – 15 (pg/ml)	-0.15	-0.05	0.49*
Sheehan (Work absences)	TNF – α	-0.09	-0.05	0.49*
Sheehan (Work absences)	IL – 2 (pg/ml)	-0.12	-0.03	0.49*
Sheehan (Unproductive days)	IL – 15 (pg/ml)	-0.22	0.09	0.44*
Sheehan (Unproductive days)	TNF – α	-0.08	0.15	0.45*
Sheehan (Unproductive days)	IL – 2 (pg/ml)	-0.15	0.07	0.45*

When the correlation coefficients are followed by *, it indicates that the p-value is < 0.05, which means that the correlation is significant. Conversely, when the correlation coefficients are not followed by *, the p-value is > 0.05 and the correlation is not significant.

Abbreviations: BMI: Body Mass Index; HDRS17: Hamilton Depression Rating Scale-17items; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin - 15 (IL-15), Tumor necrosis factor α (TNF- α) Interleukin-2 (IL-2); soluble type 1 TNF receptor (sTNF-R1);

Table 4 - Multinomial logistic regression analysis performed for patients at early and late-stages of BD using the non-mood disorders individuals and reference category.

Group	Variables	O.R.	95 % CI		p-value
			Lower	Upper	
Early-stage BD	ASSIST sedative, hypnotics or anxiolytics				< 0.01
	0-3	1.00			
	>4	11.97	1.95	73.37	
	GAD				
	No	1.00			0.06
	Yes	5.58	0.91	34.19	
Late-stage BD	Dyslipidemia				
	No	1.00			0.49
	Yes	1.94	0.32	12.44	
	ASSIST sedative, hypnotics or anxiolytics				0.03
	0-3	1.00			
	>4	7.25	1.23	42.66	
	GAD				
	No	1.00			< 0.01
	Yes	10.44	1.99	54.53	
	Dyslipidemia				
	No	1.00			0.02
	Yes	6.10	1.32	28.23	

Abbreviations: BD: Bipolar Disorder; ASSIST: Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test; GAD: generalized anxiety disorder;

6. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transtorno bipolar é uma condição heterogênea com inúmeras manifestações clínicas e muitas comorbidades que levam a graves incapacidades no âmbito biopsicossocial.

Os mediadores inflamatórios agem em conjunto com o estresse oxidativo para desregular a homeostase hormonal, metabólica e circadiana na precipitação e perpetuação da doença.

Pacientes em estágio tardio de TB tiveram significativamente mais dislipidemia, obesidade, síndrome metabólica, TOC, incapacidade ocupacional, mais severidade de dependência de nicotina e sofreram mais abuso sexual, emocional e negligência emocional. Tomados em conjunto, estes dados sugerem que o TB pode ser considerado como uma doença progressiva ao longo do tempo através de várias vias incluindo inflamação e estresse oxidativo que contribuem para a incapacidade de trabalho.

Para a prática clínica é necessário identificar pacientes em estágio inicial de TB para a intervenção precoce, prevenção de abuso e negligência infantil, aconselhamento para um estilo de vida saudável, acompanhamento de propensão para comorbidades como transtornos de uso de substâncias, dislipidemia, obesidade e excesso de peso. No futuro, os tratamentos que reduzem os biomarcadores inflamatórios e de estresse oxidativo poderão ser usados no estágio inicial do TB.

7. REFERÊNCIAS

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-72.
2. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): American Psychiatric Pub; 2013.
3. Berk M. Neuroprogression: pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(4):441-5.
4. Leboyer M. Is it time for immuno-psychiatry in bipolar disorder and suicidal behaviour? *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(3):159-60.
5. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J Affect Disord*. 2012;141(1):1-10.
6. Berk M, Conus P, Lucas N, Hallam K, Malhi GS, Dodd S, et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2007;9(7):671-8.
7. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):957-66.
8. Kapczinski F, Magalhaes PV, Balanza-Martinez V, Dias VV, Frangou S, Gama CS, et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(5):354-63.
9. Rosa AR, Gonzalez-Ortega I, Gonzalez-Pinto A, Echeburua E, Comes M, Martinez-Aran A, et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;125(4):335-41.
10. Grande I, Magalhaes PV, Chendo I, Stertz L, Panizutti B, Colpo GD, et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(6):437-44.
11. Roda A, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2015;37(1):3-11.
12. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):31-41.
13. Weinberger JF, Raison CL, Rye DB, Montague AR, Woolwine BJ, Felger JC, et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in patients with treatment resistant depression and high inflammation. *Brain Behav Immun*. 2015;47:193-200.
14. Tuncel OK, Sarisoy G, Bilgici B, Pazvantoglu O, Cetin E, Unverdi E, et al. Oxidative stress in bipolar and schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2015;228(3):688-94.
15. de Sousa RT, Zarate CA, Jr., Zanetti MV, Costa AC, Talib LL, Gattaz WF, et al.

Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium. *J Psychiatr Res.* 2014;50:36-41.

16. Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):135-44.

17. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(3):804-17.

18. Brown NC, Andreazza AC, Young LT. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2014;218(1-2):61-8.

19. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT, et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12(4):447-58.

20. Lin P-Y. State-dependent decrease in levels of brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Neuroscience letters.* 2009;466(3):139-43.

21. Geller B, Tillman R, Craney JL, Bolhofner K. Four-Year Prospective Outcome and Natural History of Mania in Children With a Prepubertal and Early Adolescent Bipolar Disorder Phenotype. *Archives of General Psychiatry.* 2004;61(5):459-67.

22. Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, Bergmann Ø, Athanasiu L, Tesli MS, et al. BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2013;46:181-8.

23. Liu RT. Early life stressors and genetic influences on the development of bipolar disorder: the roles of childhood abuse and brain-derived neurotrophic factor. *Child Abuse Negl.* 2010;34(7):516-22.

24. Munkholm K, Brauner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2013;47(9):1119-33.

25. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. *Journal of affective disorders.* 2010;126(3):458-62.

26. Murphy FC, Sahakian BJ, Rubinsztein JS, Michael A, Rogers RD, Robbins TW, et al. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological medicine.* 1999;29(6):1307-21.

27. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR fourth edition (text revision). 2000.

28. Kessing LV. Recurrence in affective disorder. II. Effect of age and gender. *Br J Psychiatry.* 1998;172:29-34.

29. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AV, Dargel AA, Kunz M, et al. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(6):667-75.
30. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2010;5(6):463.
31. Colburn W, DeGruttola V, DeMets D, Downing G, Hoth D, Oates J, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. Biomarkers Definitions Working Group. *Clinical Pharmacol & Therapeutics.* 2001;69:89-95.
32. Pfaffenseller B, Fries GR, Wollenhaupt-Aguiar B, Colpo GD, Stertz L, Panizzutti B, et al. Neurotrophins, inflammation and oxidative stress as illness activity biomarkers in bipolar disorder. *Expert review of neurotherapeutics.* 2013;13(7):827-42.
33. Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic brain disease.* 2009;24(1):27-53.
34. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M, Walz JC, Bond DJ, Goncalves CA, et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(4):263-71.
35. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2008;32(4):675-92.
36. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2011;35(3):676-92.
37. Magalhães PVS, Fries GR, Kapczinski F. Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo).* 2012;39:60-7.
38. Mancuso M, Coppede F, Migliore L, Siciliano G, Murri L. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2006;10(1):59-73.
39. Siciliano G, Piazza S, Carlesi C, Del Corona A, Franzini M, Pompella A, et al. Antioxidant capacity and protein oxidation in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology.* 2007;254(5):575-80.
40. Talarowska M, Galecki P, Maes M, Orzechowska A, Chamielec M, Bartosz G, et al. Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neuroscience letters.* 2012;510(2):127-31.
41. Stertz L, Magalhães PV, Kapczinski F. Is bipolar disorder an inflammatory condition? The relevance of microglial activation. *Current opinion in psychiatry.* 2013;26(1):19-26.
42. Bai YM, Su TP, Li CT, Tsai SJ, Chen MH, Tu PC, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls.

Bipolar disorders. 2015;17(3):269-77.

43. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2013;53:52-62.

44. Muneer A. Bipolar disorder: role of inflammation and the development of disease biomarkers. *Psychiatry investigation*. 2016;13(1):18-33.

45. Michalak EE, Murray G. A clinician's guide to psychosocial functioning and quality of life in bipolar disorder. *Practical Management of Bipolar Disorder* Cambridge: Cambridge University Press. 2010:163-74.

46. Duarte W, Becerra R, Cruise K. The Relationship Between Neurocognitive Functioning and Occupational Functioning in Bipolar Disorder: A Literature Review. *Europe's Journal of Psychology*. 2016;12(4):659.

47. Uestuen B, Kennedy C. What is "functional impairment"? Disentangling disability from clinical significance. *World Psychiatry*. 2009;8(2):82-5.

48. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997;349(9063):1436-42.

49. Costa AMN. Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados. *Revista de Psiquiatria Clínica*. 2008;35(3):104-10.

50. Konstantakopoulos G, Ioannidi N, Typaldou M, Sakkas D, Oulis P. Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder. *Psychiatrike= Psychiatriki*. 2016;27(3):182.

51. Gitlin MJ, Miklowitz DJ. The difficult lives of individuals with bipolar disorder: A review of functional outcomes and their implications for treatment. *Journal of Affective Disorders*. 2016.

52. Zarate CA, Jr., Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000;71(4):309-29.

53. Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Tabares-Seisdedos R, Torrent C, Vieta E, Ayuso-Mateos J. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2009;78(5):285-97.

54. Barbosa IG, de Almeida Ferreira R, Huguet RB, Rocha FL, Salgado JV, Teixeira AL. Comorbidades clínicas e psiquiátricas em pacientes com transtorno bipolar do tipo I. *J Bras Psiquiatr*. 2011;60(4):271-6.

55. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*. 2002;68(2-3):167-81.

56. Laursen TM. Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *Schizophrenia research*. 2011;131(1):101-4.

57. Weiner M, Warren L, Fiedorowicz JG. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical*

Psychiatrists. 2011;23(1):40-7.

58. Westman J, Hallgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2013;3(4).

59. Barbosa IG, Bauer ME, Machado-Vieira R, Teixeira AL. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression. *Neural Plast*. 2014;2014:360481.

60. Fagiolini A, Frank E, Scott JA, Turkin S, Kupfer DJ. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):424-30.

61. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, Novick DM, Frank E. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *The American journal of psychiatry*. 2003;160(1):112-7.

62. Fernandes B, Dash S, Jacka F, Dodd S, Carvalho A, Köhler C, et al. Leptin in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *European Psychiatry*. 2016;35:1-7.

63. Tsai SY, Chung KH, Huang SH, Chen PH, Lee HC, Kuo CJ. Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission. *Bipolar Disord*. 2014;16(8):800-8.

64. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Ustundag B, Bayik Y. Serum leptin and cholesterol levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychobiology*. 2003;46(4):176-9.

65. Bond DJ, Kunz M, Torres IJ, Lam RW, Yatham LN. The association of weight gain with mood symptoms and functional outcomes following a first manic episode: prospective 12-month data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar Disord*. 2010;12(6):616-26.

66. McIntyre RS, Soczynska JK, Liauw SS, Woldeyohannes HO, Brietzke E, Nathanson J, et al. The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. *International journal of psychiatry in medicine*. 2012;43(2):165-77.

67. Forty L, Ulanova A, Jones L, Jones I, Gordon-Smith K, Fraser C, et al. Comorbid medical illness in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;205(6):465-72.

68. Krishnan KRR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosomatic medicine*. 2005;67(1):1-8.

69. Nabavi B, Mitchell AJ, Nutt D. A lifetime prevalence of comorbidity between bipolar affective disorder and anxiety disorders: A meta-analysis of 52 interview-based studies of psychiatric population. *EBioMedicine*. 2015;2(10):1405-19.

70. McElroy SL, Crow S, Blom TJ, Biernacka JM, Winham SJ, Geske J, et al. Prevalence and correlates of DSM-5 eating disorders in patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2016;191:216-21.

71. Tolliver BK, Anton RF. Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2015;17(2):181.
72. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, et al. Limbic scars: long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biological psychiatry*. 2012;71(4):286-93.
73. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. In (Anonymous). 2006.
74. Larsson S, Andreassen OA, Aas M, Rossberg JI, Mork E, Steen NE, et al. High prevalence of childhood trauma in patients with schizophrenia spectrum and affective disorder. *Comprehensive psychiatry*. 2013;54(2):123-7.
75. Etain B, Lajnef M, Henrion A, Dargel AA, Stertz L, Kapczinski F, et al. Interaction between SLC6A4 promoter variants and childhood trauma on the age at onset of bipolar disorders. *Scientific reports*. 2015;5:16301.
76. Martins CM, Von Werne Baes C, Tofoli SM, Juruena MF. Emotional abuse in childhood is a differential factor for the development of depression in adults. *The Journal of nervous and mental disease*. 2014;202(11):774-82.
77. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):2.
78. Anand A, Koller DL, Lawson WB, Gershon ES, Nurnberger JI. Genetic and childhood trauma interaction effect on age of onset in bipolar disorder: An exploratory analysis. *J Affect Disord*. 2015;179:1-5.
79. Baumeister D, Lightman SL, Pariante CM. The interface of stress and the HPA axis in behavioural phenotypes of mental illness. *Behavioral Neurobiology of Stress-related Disorders*: Springer; 2014. p. 13-24.
80. Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(3):180-92.
81. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):764-85.
82. Saúde OMD. CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças com disquete Vol. 1: Edusp; 1994.
83. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAdS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001;23:156-9.

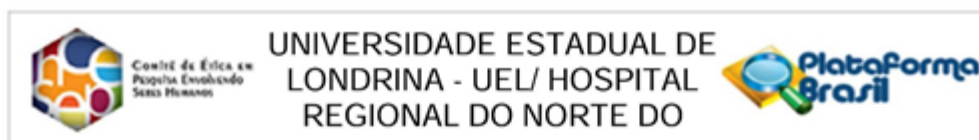
84. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
85. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Arch clin psychiatry (São Paulo, Impr)*. 1998;25(5):262-72.
86. Group W. The alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST): development, reliability and feasibility. *Addiction*. 2002;97(9):1183-94.
87. Henrique IFS, De Micheli D, Lacerda RBd, Lacerda LAd, Formigoni MLOdS. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2004;50:199-206.
88. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-5.
89. Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9):1429-39.
90. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 3:89-95.
91. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Spann ME, Thompson HF, Prakash A. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(2):75-83.
92. Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(2):70-83.
93. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
94. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
95. Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta*. 1996;255(2):107-17.
96. Flecha BG, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;10(2):93-100.
97. Panis C, Herrera A, Victorino V, Campos F, Freitas L, De Rossi T, et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(1):89-97.
98. Navarro-González JA, García-Benayas C, Arenas J. Semiautomated measurement of

nitrate in biological fluids. *Clinical chemistry*. 1998;44(3):679-81.

99. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

8. ANEXOS

8.1 Parecer Consusubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por transtorno afetivo bipolar e por transtorno por uso de tabaco

Pesquisador: Sandra Nunes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 34935814.2.0000.5231

Instituição Proponente: CCS - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.177.978

Data da Relatoria: 07/08/2015

Apresentação do Projeto:

Projeto de pesquisa intitulado "Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por transtorno afetivo bipolar e por transtorno por uso de tabaco" sob responsabilidade da profª. Drª. Sandra Nunes, vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu - UEL.

O referido projeto pretende avaliar as alterações de biomarcadores de estresse oxidativo, síndrome metabólica e atividade inflamatória em pacientes portadores de transtorno afetivo bipolar e transtorno por uso de tabaco, na fase basal do tratamento e após o tratamento de 6 meses e 1 ano, com a terapia convencional e associado ao tratamento

adjuvante do antioxidante N-acetil-cisteína(NAC). Os pacientes bipolares (n=100) e dependentes de tabaco (n=100)serão submetidos a um questionário estruturado para avaliar as características sócio-demográficas e clínicas, escala de gravidade dos sintomas depressivos, uso de substâncias psicoativas, história tabagística, escala de incapacidade laboral, escala de estresse de vida precoce. O transtorno afetivo bipolar e o transtorno por uso de tabaco serão avaliados pela entrevista clínica estruturada, versão clínica (SCID-I), baseada no DSM-IV.

Os exames laboratoriais e clínicos serão solicitados na fase basal e após o tratamento convencional e associado ao nac de 6 meses e 1 ano. Serão avaliadas as medidas antropométricas

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

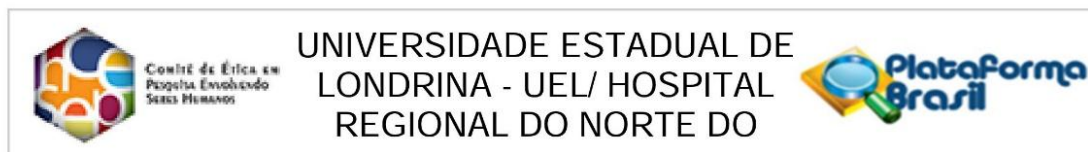
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.177.978

besidade central (cintura / circunferência do quadril, índice de massa corporal (IMC), pressão arterial(sistólica / diastólica). Serão coletados os exames laboratoriais de rotina para critérios de inclusão: hemograma, Hepatite B e C, TGO, TGP, HIV, proteína total. Serão coletados exames laboratoriais para avaliar biomarcadores de síndrome metabólica: polimorfismos e atividade plasmática da enzima paraoxonase 1, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides, insulina, glicose, hemoglobina A1c (HbA1), leptina, adiponectina. Serão coletados exames para avaliar biomarcadores de estresse oxidativo como: determinação de dialdeído malônico (MDA), determinação de hidroperóxidos lipídicos, determinação de metabólitos do óxido nítrico (NOX), determinação do potencial antioxidante total plasmático (TRAP) e determinação dos produtos avançados de oxidação protéica (AOPP), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutatona total (GSH) e oxidada (GSSG), bem como avaliação de biomarcadores inflamatórios como: dosagem PCR; interleucina -6, Fator de Necrose Tumoral (TNF alfa), homocisteína e fibrinogênio.

Todos os participantes darão seu consentimento informado para participar do estudo, após a aprovação da pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa na universidade estadual de Londrina (UEL).

Avaliar-se-á a eficácia do tratamento convencional e com adjuvante com a NAC na redução das alterações dos biomarcadores relacionados à síndrome metabólica, à inflamação e ao estresse oxidativo.

Objetivo da Pesquisa:

- Avaliar os biomarcadores da síndrome metabólica, do estresse oxidativo e inflamatórios na fase basal e após tratamento de 6 meses e 1 ano em pacientes com transtorno por uso de tabaco recrutados do Centro de Referência em Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT) do Ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (AHC-UEL) e em pacientes bipolares recrutados do ambulatório de Psiquiatria do AHC-UEL.
- Avaliar as características sócio-demográficas e clínicas, escala de gravidade dos sintomas depressivos e maníacos, uso de substâncias psicoativas, história tabagística, escala de incapacidade laboral, escala de estresse de vida precoce. Bem como avaliar pela entrevista clínica estruturada, versão clínica (SCID-I), baseada no DSM-IV os critérios de transtorno afetivo bipolar e transtorno por uso de tabaco.
- Avaliar as medidas antropométricas (altura, peso, IMC, PA, FC, circunferência abdominal, circunferência quadril) na fase basal e após tratamento convencional e associado com NAC e com placebo de 6 meses e 1 ano.

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

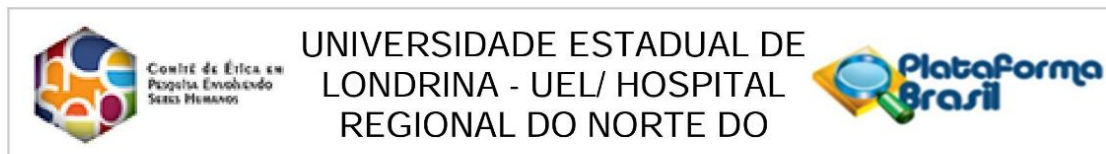
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.177.978

- Avaliar os exames laboratoriais na fase basal e após tratamento convencional, e associado a NAC em 6 meses e em 1 ano Coletar os exames laboratoriais de rotina para critérios de inclusão: hemograma, Hepatite B e C, TGO, TGP, HIV, proteína total.
- Coletar exames laboratoriais para avaliar biomarcadores de síndrome metabólica: polimorfismos e atividade plasmática da enzima paraoxonase 1, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides, insulina, glicose, hemoglobina A1c (HbA1c), leptina, adiponectina.
- Coletar exames para avaliar biomarcadores de estresse oxidativo como: determinação de diáldeído malônico (MDA), determinação de hidroperóxidos lipídicos, determinação de metabólitos do óxido nítrico (NOX), determinação do potencial antioxidante total plasmático (TRAP) e determinação dos produtos avançados de oxidação proteica (AOPP), superóxido dismutase (SOD), catalase, glutatona total (GSH) e oxidada (GSSG), bem como avaliar de biomarcadores inflamatórios como: dosagem de PCR, interleucina-6, Fator de Necrose Tumoral (TNF alfa), VHS, homocisteína e fibrinogênio.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A pesquisadora afirma que os riscos serão mínimos, inerentes à coleta de sangue que já seria realizada por indicação clínica. Portanto não há riscos exclusivos da pesquisa.

Como benefícios diretos espera-se que Pacientes portadores do transtorno afetivo bipolar e do transtorno por uso de tabaco, que apresentarem alterações em biomarcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e síndrome metabólica na fase basal do tratamento, possam ter redução das alterações destes biomarcadores após o tratamento convencional e com coadjuvante de N-acetil-cisteína (NAC) um precursor de glutatona, bem como espera-se que os estudos destes biomarcadores poderão contribuir para o maior entendimento das doenças, levando em consideração de novas estratégias de tratamentos adjuvante em transtorno afetivo bipolar e em transtorno do uso de tabaco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora afirma que o uso do NAC é um tratamento coadjuvante para os pacientes dependentes do tabaco e para os portadores de transtorno de humor (bipolares) e que todos os pacientes permanecerão com seu tratamento proposto para o quadro com acréscimo de NAC ou placebo. Para os pacientes que receberem placebo será ofertado o NAC após os três meses.

A pesquisadora esclareceu os locais e infra-estrutura para realização da pesquisa, a constar: A estrutura utilizada para a pesquisa será o Centro de Referência em Abordagem e Tratamento do

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

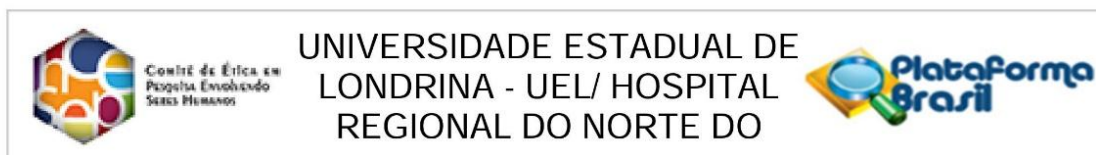
CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.177.978

Tabagismo (CRATT) do Ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (AHC, UEL) que são encaminhados a este ambulatório e os pacientes bipolares serão recrutados do ambulatório de Psiquiatria do AHC-UEL. Os exames laboratoriais de rotina serão realizados no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário e no Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital universitário (LPG).

A pesquisadora afirma que não haverá guarda de material biológico.

A pesquisadora já havia apresentado em anexo o orçamento da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou os termos devidamente preenchidos e assinados, a constar:

- Termo de sigilo e confidencialidade
- folha de rosto
- comprovante de aprovação e fomento do projeto do CNPq
- Autorização da Superintendência do HU-UEL.
- TCLE contendo: nº de páginas e a quantidade total delas, campo para rubrica em todas as páginas, a informação de que todas as despesas tidas com a pesquisa em tela serão de responsabilidade do pesquisador responsável, a informação de que o participante terá acesso aos resultados de seus exames caso deseje, a garantia ao direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa, a garantia ao direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios pelo tempo que for necessário ao participante da pesquisa, informações sobre cuidados para redução dos riscos, e a descrição de todos os procedimentos e métodos que serão realizados durante o estudo.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de grande relevância para saúde pública. Recomendo sua aprovação.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3
Bairro: Campus Universitário
UF: PR **Município:** LONDRINA **CEP:** 86.057-970
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br



Comitê de Ética em
Pesquisa Envolvendo
Serres Humanos

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE
LONDRINA - UEL/ HOSPITAL
REGIONAL DO NORTE DO



Continuação do Parecer: 1.177.978

LONDRINA, 10 de Agosto de 2015

Assinado por:
Paula Mariza Zedu Alliprandini
(Coordenador)

Endereço: PROPPG - LABESC - Sala 3

Bairro: Campus Universitário

CEP: 86.057-970

UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

E-mail: cep268@uel.br

8.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1/2

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

"Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por Transtorno Bipolar e por Transtorno por Uso do Tabaco"

Prezado (a) senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa "Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por Transtorno Bipolar e por Transtorno por Uso do Tabaco", a ser realizada no Ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina. O objetivo da pesquisa é avaliar os níveis de algumas substâncias encontradas no sangue que podem indicar estado de inflamação excessiva no organismo, além de investigar obesidade e outras complicações do metabolismo como alteração dos níveis de colesterol e glicemia em pacientes bipolares e/ou com Transtorno por Uso do Tabaco. Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: durante sua avaliação médica de rotina você também responderá um questionário sobre seu histórico médico e quadro atual de sintomas e no dia da coleta de sangue para os exames de rotinas (Hemograma, ácido úrico, creatinina, ureia, proteínas totais, fibrinogênio, eletroforese de proteínas, glicose, homocisteína, insulina, perfil lipídico (colesterol total, Triglicerídeos, HDL, LDL) PCR, TGO, TGP, VHS, TSH, HBCA1, sorologia para HIV, hepatite B e C) que seu médico solicitou haverá coleta de 36 ml de sangue a mais para os exames da pesquisa (TRAP), (FOX-LOOH), (QL-LOOH), (MDA), (NOx), (AOPP), (SOD), Determinação da catalase, Determinação de Glutathione total, oxidada e reduzida, Determinação do grupamento sulfidril (SH), Determinação da atividade da paraoxonase 1 (PON-1)

Outra forma de sua participação é a utilização da medicação ACETILCISTEÍNA (NAC) como tratamento adjuvante para o transtorno por uso do tabaco, teremos dois grupos – um grupo tomará placebo e o outro irá receber NAC na dose de 2 gramas/dia, sendo que essa medicação é bem tolerada e os efeitos colaterais não difere de forma significativa em relação ao placebo. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o(a) senhor(a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer ônus ou prejuízo a sua pessoa, bem como. Esclarecemos também que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Não haverá armazenamento de material biológico e sua entrevista clínica permanecerá registrada em seu prontuário médico, bem como terá acesso aos resultados de exames. Esclarecemos ainda que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas, e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa. Os benefícios diretos esperados pela pesquisa seriam os de encaminhar pacientes cujos exames apresentem valores alterados para investigação e cuidado de saúde e o benefício indireto seria o melhor entendimento do Transtorno Bipolar e Transtorno por Uso do Tabaco a fim de desenvolver novas estratégias de tratamento e prevenção. Os riscos serão mínimos, inerentes à coleta de sangue que já seria

Rubrica pesquisador

2/2

realizada por indicação clínica. Todos os procedimentos realizados em virtude da pesquisa são realizados por profissionais capacitados de forma a evitar riscos ao participante.

Informamos, ainda, que o(a) senhor(a) receberá assistência gratuita e direito a indenização diante qualquer dano ocorrido em virtude da pesquisa.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de mais esclarecimentos pode nos contatar (Sandra Odebrecht Vargas Nunes, e-mail: sandranunes@sercomtel.com.br, telefone: (43) 3323-8210, Heber Odebrecht Vargas, e-mail: hebevargas@sercomtel.com.br, Décio Sabattini Barbosa, e-mail: sabattini@sercomtel.com.br, telefone: (43) 3371-2451) ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455 ou por e-mail: cep268@uel.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao(a) senhor(a).

Londrina, ____ de _____ de 20__.

Pesquisador responsável:

RG: _____

_____(nome por extenso do sujeito da pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar voluntariamente da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

Data: _____

Rubrica pesquisador

8.3 Instrumento de coleta de dados

AMBULATÓRIO DE Psiquiatria – AVALIAÇÃO CLÍNICA

Instrumento Número: |__|__|__|. Data da primeira avaliação:
 ____/____/____

Etiqueta de Identificação

Telefone do paciente: _____

Entrevistador: _____

SEÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA

A – Soc1 - RG do paciente

B – Soc2 - Data de nascimento

____/____/____

C – Soc3 - Idade (em anos):

D – Soc4 - Naturalidade

0 – Brasil

1 – outros

E – Soc5 - Sexo

0 – feminino

1 – homem

F – Soc6 - Situação conjugal

0 – solteiro(a)

1 – união estável

2 – separado/divorciado(a)

3 – viúvo(a)

G – Soc7 - Cor da pele

0 – branca

1 – negra

2 – amarela

3 – mulato

4 – pardo

5 – Indígena

H – Soc8 – Anos de estudo

I – Soc9 - Reside

0 – sozinho

1 – família

2 – outros

J – Soc10 - Renda familiar

0 – menor que um salário mínimo

1 – um salário mínimo

2 – > 1 salário e ≤ 2 salários mínimos

3 - > 2 salários e ≤ 3 salários

4 - > 3 salários e ≤ 4 salários

5 - ≥ 5 salários

K – Soc11 – Quantas pessoas vivem desta renda?

L – Soc12 - Situação laboral

0 – trabalha

1 – desempregado

2 – auxílio – doença

3 – seguro-desemprego

4 – aposentado

5 – trabalho não remunerado

SEÇÃO DE TRANSTORNOS DE HUMOR

SCID – EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

M - SC-A1 - No mês passado...houve um período em que você se sentia deprimido ou triste a maior parte do dia, quase todos os dias? (Como era isso?) Quanto tempo isso durou? Pelo menos 2 semanas?

0 – não
1 – sim

N – SC-A2 - ...e quanto a perder o interesse ou o prazer em coisas das quais você geralmente gostava? SE SIM: Isso era quase todos os dias? Quanto tempo durou? (Pelo menos 2 semanas?)

0 – não
1 – sim

O – SC-D.PR. - Se nem A1 ou A2 for codificado como “+” durante o mês atual, avalie Episódio Depressivo Maior, perguntando as questões A1 e A2 novamente, procurando por episódios ao longo da vida, e começando com “Você já teve...”

0 – não
1 – sim

P – SC-A3 - Durante [PERÍODO DE 2 SEMANAS]...você perdeu ou ganhou peso? (Quanto? Você estava tentando emagrecer?)

0 – não
1 – sim

Q - SC- A4 - ...como estava o seu sono? (Dificuldade em pegar no sono, despertar frequente, dificuldade em se manter dormindo, acordar cedo demais), OU dormir demais? Quantas horas por noite, comparado com o seu habitual? Isso ocorria quase todos os dias?)

0 – não
1 – sim

R – SC-A5 - ...você estava tão agitado ou impaciente que era incapaz de ficar quieto? (Era tão intenso que as pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?) SE NÃO: E quanto ao contrário - falar ou mover-se mais lentamente do que o seu normal? (Era tão intenso que as outras pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

0 – não
1 – sim

S – SC-A6 - ...como estava a sua disposição? (Cansado o tempo todo? Quase todos os dias?)

0 – não
1 – sim

T – SC-A7 - ...como você se sentia sobre você mesmo? (Inútil? Quase todos os dias?) SE NÃO: E quanto a se sentir culpado a respeito de coisas que você fez ou deixou de fazer? (Quase todos os dias?)

0 – não
1 – sim

U - SC-A8 - ...você teve dificuldades em pensar ou em se concentrar? (Com que tipo de coisas isso interferia? Quase todos os dias?) SE NÃO: Era difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas?

0 – não
1 – sim

V – SC-A9 - ...as coisas estavam tão ruins que você pensava muito na morte, ou que seria melhor morrer? E quanto a pensar em se matar? SE SIM: Você fez alguma coisa para se matar?

0 – não
1 – sim

W – SC-A10 - PELO MENOS 5 DE A(1)-A(9) SÃO CODIFICADOS COMO “+” E PELO MENOS UM DESTES É O ITEM A(1) OU A(2).

0 – não
1 – sim

X – SC-A11 - SE NÃO ESTIVER CLARO: A depressão atrapalhou o seu trabalho, os cuidados com a sua casa ou o seu relacionamento com as outras pessoas? (CRITÉRIO C)

0 – não
1 – sim

Y – SC-A12 - Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente? Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio? SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando? Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga? (CRITÉRIO D)

0 – não
1 – sim

Z – SC-A13 - SE NÃO SOUBER: Isso começou logo após alguém que lhe era próximo Ter morrido? (CRITÉRIO E)

0 – não
1 – sim

AA – SC-A14 – Preenche os critérios A (A10 = 1), C (A11 = 1), D (A12 = 0) e E (A13 = 0) para episódio depressivo maior?

0 – não
1 – sim

AB – SC-A15 - Por quantas vezes diferentes você esteve [deprimido / PALAVRAS DO PACIENTE] quase todos os dias, por pelo menos duas semanas e teve vários dos sintomas que você descreveu, tais como [SINTOMAS DO PIOR EPISÓDIO]?

Codificar o número de episódios depressivos

SCID – EPISÓDIO MANÍACO

AC – SC-A16 - Já houve um período em que você estava se sentindo tão bem ou alegre, que as outras pessoas acharam que você não estava no seu normal, ou você estava tão alegre que teve problemas por isso? (Alguém disse que você estava acelerado? Era mais do que apenas se sentir bem?) Como era isso? SE NÃO: E Quanto a um período em que você estava tão irritadiço, que você gritava com as pessoas, ou começava brigas ou discussões? (Você se percebia gritando com pessoas as quais você nem conhecia?) (CRITÉRIO A)

0 – não
1 – sim

AD - SC- A17 - Quanto tempo durou? (Pelo menos 1 semana? Você teve que ser internado?) - (CRITÉRIO A)

0 – não
1 – sim

AE – SC-A18 - ...como você se sentia a respeito de si mesmo? (Mais confiante em si mesmo do que o habitual? Algum poder ou habilidade especial?) – (CRITÉRIO B1)

0 – não
1 – sim

AF – SC-A19 - ...você precisava de menos sono do que o habitual? SE SIM: Ainda assim se sentia descansado? – (CRITÉRIO B2)

0 – não
1 – sim

AG - SC-A20 - ...você estava mais falante do que o normal? (As pessoas tinham dificuldade de interromper ou entender você? As pessoas tinham dificuldades de dizer uma palavra?) (CRITÉRIO B3)

0 – não
1- sim

AH - SC-A21 - ...os seus pensamentos passavam rápido pela sua cabeça? (CRITÉRIO B4)

0 – não
1- sim

AI – SC-A22 - ...você se distraía facilmente com as coisas à sua volta ou tinha dificuldades em se concentrar? (CRITÉRIO B5)

0 – não
1- sim

AJ - SC-A23 - ...como você passava o seu tempo? (Trabalho, amigos, passatempos? Você estava tão ativo que seus amigos ou familiares ficaram preocupados com você?) (CRITÉRIO B6)

0 – não
1 – sim

AK – SC-A24 - SE NÃO HOUVER AUMENTO DE ATIVIDADE:

Você estava fisicamente irrequieto? (Quanto isto era desagradável?) ...você fez alguma coisa que poderia ter causado problemas para você ou para sua família? (Comprar coisas das quais não precisava? Qualquer comportamento sexual que não era normal para você? Dirigir de maneira imprudente?) (CRITÉRIO B7)

0 – não
1 – sim

AL – SC-A25 - PELO MENOS TRÊS DE B(1)-B(7) SÃO CODIFICADOS COMO “+” (OU 4, SE O HUMOR FOR APENAS IRRITÁVEL E NÃO ELEVADO)

0 – não
1 – sim

AM – SC-A26 - SE NÃO SOUBER: Naquele período, você teve problemas graves na sua casa ou no trabalho (escola), por que você estava [SINTOMAS], ou precisou ser internado? (CRITÉRIO D)

0 – não
1 – sim

AN – SC-A27 - Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente? Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio? SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando? Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga? (CRITÉRIO E)

0 – não
1 – sim

AO – SC-A28 – Preenche CRITÉRIOS A (A16 = 1 e A17 = 1), B (A25 = 1), D (A26 = 1) e E (A27 = 0) (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE EPISÓDIO MANÍACO)

0 – não
1 – sim

AP – SC-A29 - Por quantas vezes diferentes você esteve [EUFÓRICO / PALAVRAS DO PACIENTE] e teve [SINTOMAS MANÍACOS RECONHECIDOS] por pelo menos 1 semana (ou foi internado)?

Codificar o número de episódios maníacos

SCID – EPISÓDIO HIPOMANÍACO

AQ – SC-A30 - SE NÃO SOUBER: Quando você esteve [eufórico/irritado / PALAVRAS DO PACIENTE], isto durou pelo menos 4 dias? Você já esteve por mais de uma vez assim? (Em qual vez você esteve mais [eufórico/ irritado / PALAVRAS DO PACIENTE])? (CRITÉRIO A)

0 – não
1 – sim

AR – SC-A31 - ...como você se sentia a respeito de si mesmo? (Mais confiante em si mesmo do que o habitual? Algum poder ou habilidade especial?) (CRITÉRIO B1)

0 – não
1 – sim

AS – SC-A32 - ...você precisava de menos sono do que o habitual? SE SIM: Ainda assim se sentia descansado? (CRITÉRIO B2)

0 – não
1 – sim

AT – SC-A33 - ...você estava mais falante do que o normal? (As pessoas tinham dificuldade de interromper ou entender você? As pessoas tinham dificuldades de dizer uma palavra?) - (CRITÉRIO B3)

0 – não
1 – sim

AU – SC-A34 - ...os seus pensamentos passavam rápido pela sua cabeça? (CRITÉRIO B4)

0 – não
1 – sim

AV – SC-A35 - você se distraía facilmente com as coisas à sua volta ou tinha dificuldades em se concentrar? (CRITÉRIO B5)

0 – não
1 – sim

AW –SC- A36 - ...como você passava o seu tempo? (Trabalho, amigos, passatempos? Você estava tão ativo que seus amigos ou familiares ficaram preocupados com você?) (CRITÉRIO B6)

0 – não
1 – sim

**AX – SC-A37 - SE NÃO HOUVER AUMENTO DE ATIVIDADE:
Você estava fisicamente irrequieto? (Quanto isto era desagradável?) ...você fez alguma coisa que poderia ter causado problemas para você ou para sua família? (Comprar coisas das quais não precisava? Qualquer comportamento sexual que não era normal para você? Dirigir de maneira imprudente?) (CRITÉRIO B7)**

0 – não
1 – sim

AY – SC-A38 - PELO MENOS TRÊS DE B(1)-B(7) SÃO CODIFICADOS COMO “+” (OU 4, SE O HUMOR FOR APENAS IRRITÁVEL E NÃO ELEVADO)

0 – não

1 – sim

AZ – SC-A39 - SE NÃO SOUBER: Isto é muito diferente do jeito que você costuma ser? (Diferente como? No trabalho? Com os amigos?) (CRITÉRIO C)

0 – não

1 – sim

BA – SC-A40 - SE NÃO SOUBER: As outras pessoas notaram esta mudança em você? (O que elas disseram?) (CRITÉRIO D)

0 – não

1 – sim

BB – SC-A41 - Naquela vez, você teve sérios problemas em casa ou no trabalho (escola) por que você estava [SINTOMAS] ou teve que ser internado?

0 – não

1 – sim

BC – SC-A42 – Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente? Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio? SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando? Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga?

0 – não

1 – sim

BD – SC-A43 – preenche critérios A (A30 = 1), B (A38 = 1), C (A39 = 1) , D (A40 = 1) e E (A41 = 0)

0 – não

1 – sim

BE – SC-A44 - Por quantas vezes diferentes você esteve [EUFÓRICO / PALAVRAS DO PACIENTE] e teve [SINTOMAS HIPOMANÍACOS RECONHECIDOS] por um determinado período?

Codificar o número de episódios hipomaníacos

--	--

SCID – TRANSTORNOS DE HUMOR

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I

BF – SC-D1 - História de um ou mais Episódios Maníacos ou Mistos.

0 – não

1 – sim

BG – SC-D2 - Pelo menos um Episódio Maníaco ou Misto não é devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou uso de substância.

0 – não

1 – sim

BH – SC-D3 - Pelo menos um Episódio Maníaco ou Misto não é melhor explicado por Tr. Esquizoafetivo e nem está sobreposto a Esquizofrenia, Tr. Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico SOE.

0 – não

1 – sim

BI – SC-D4 - Selecione o código diagnóstico baseado no episódio atual (ou mais recente) (quinto dígito baseado na gravidade).

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II

BJ – SC-D5 - Pelo menos um Episódio Hipomaníaco não é devido aos efeitos fisiológicos de uma condição médica geral ou uso de substância (incluindo tratamento antidepressivo somático)

0 – não

1 – sim

BK – SC-D6 - Pelo menos um Episódio Depressivo Maior não é devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou uso de substância.

0 – não

1 – sim

BL- SC-D7 - Jamais houve um Episódio Maníaco ou um Episódio Misto.

0 – não

1 – sim

BM – SC-D8 - Os Transtornos de Humor não são melhor explicados por Transtorno Esquizoafetivo nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico SOE.

0 – não

1 – sim

BN – SC - D9 – Especifique o episódio atual

CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES

BO – SC-D1' - Sintomas Maníacos ou Hipomaníacos clinicamente significativos.

0 – não

1 – sim

BP – SC-D1'' - Não devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou uso de substância.

0 – não

1 – sim

BQ – SC-D1^{*}** - Indicar o tipo: Transtorno Ciclotímico ou Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

BR – SC-MD1 - Pelo menos um Episódio Depressivo Maior não é devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou uso de substância.

0 – não
1 – sim

BS – SC-MD2 - Pelo menos um Episódio Depressivo Maior não é melhor explicado por Transtorno Esquizoafetivo, nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico SOE.

0 – não
1 – sim

BT – SC-MD3 - Jamais houve um Episódio Maníaco, um Episódio Misto, ou um Episódio Hipomaniaco.

0 – não
1 – sim

BU – SC-MD4 - Selecione o código diagnóstico baseado no número de episódios e severidade do episódio atual

BV – DIAGN.T.H. - Diagnóstico de Tr. De Humor

0 – controle
1 – TAB tipo I
2 – TAB tipo II
3 – ciclador rápido
4 – ciclotimia
5 – TAB Sem Outra Especificação
6 – Depressão Maior (unipolar)

BW – DUR.EP.A. - Duração do episódio atual (em meses)

0 – eutímia
1 – até um mês
2 – entre 1 e 2 meses

3 – entre 2 e 3 meses....

BX – IDADE.IN. - Idade de início da doença

BY – POL.P.EP. - Polaridade do primeiro episódio

- 0 – controle
- 1 – depressivo
- 2 – hipomaníaco
- 3 – maníaco
- 4 – misto

BZ – N.INT.PSI. - Número de internações psiquiátricas

CA – EST.TAB - Estadiamento Clínico do Transtorno Bipolar (Kapczinski ET AL.)

0 – não bipolar.

1 - Estágio I – TAB com períodos bem definidos de eutímia sem sintomas interepisódicos.

2 – Estágio II – sintomas nos períodos interepisódicos são basicamente relacionados a co-morbidades.

3 – Estágio III - prejuízo marcante no funcionamento e cognição.

4 – Estágio IV - incapaz de viver de forma autônoma devido ao prejuízo cognitivo e funcional.

CB – DEP.RES. - Depressão de Tratamento resistente – Michael Thase – APENAS PARA PACIENTES QUE JÁ FIZERAM TRATAMENTO PARA DEPRESSÃO

0 – não resistente

1 – falha em uma tentativa adequada de uma classe de antidepressivo

2 – resistência ao estágio 1 + falha em uma tentativa adequada de outra classe de antidepressivos

3 – resistência ao estágio 2 + falha em tentativa adequada com antidepressivo tricíclico

4 – resistência ao estágio 3 + falha em tentativa adequada com IMAO

5 – resistência ao estágio 4 + resistência a ECT bilateral

99999 – não fez tratamento para depressão

HAMILTON – DEPRESSÃO

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: Você tem trabalhado? Se não: Especifique por que não?

1. Como tem estado seu humor na última semana?
Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)? Todos os dias? O dia inteiro?

Você tem chorado?

CC – HAM1 – HUMOR DEPRESSIVO (*tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade*)

0 – ausente

1 – sentimentos relatados somente se perguntados

2 – sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

3- comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro

4- o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal.

Se pontuou de 1 a 4, pergunte: ***Há quanto tempo você tem se sentido desta maneira?***

2.Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?

SE SIM: quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

CD - HAM2 – SENTIMENTOS DE CULPA

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

2- idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado.

3- paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa.

4- ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3.Nessa última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena viver ou que você estaria melhor morto? ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: o que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?

CE - HAM3 – SUICÍDIO

0 – ausente

1- acha que não vale a pena viver

2- deseja estar morto ou pensa em uma possível morte para si

3- ideias ou atitudes suicidas

4- tentativas de suicídio

4. Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo leva para conseguir dormir?

Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

CF - HAM4 – INSÔNIA INICIAL

0- sem dificuldades para iniciar o sono

1- queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora

2- queixa de dificuldade para iniciar o sono todas as noites

5. Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: você sai da cama? o que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

CG - HAM5 – INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0- sem dificuldade

1- queixa de agitação e perturbação durante a noite

2- acorda durante a noite – qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica)

6. A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acordava (ou seja, antes de ficar deprimido)?

CH - HAM6 – INSÔNIA TARDIA

0- sem dificuldade

1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir

2- não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite

7. Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?

Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?

Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?

(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

CI - HAM7 – TRABALHO E ATIVIDADES

0- sem dificuldades

- 1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos
- 2- perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)
- 3- diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria
- 4- parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda.

8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

CJ - HAM8 – RETARDO (*lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora*)

- 0 - pensamentos e fala normais
- 1 - lentificação discreta à entrevista
- 2 - lentificação óbvia durante à entrevista
- 3 - entrevista difícil
- 4 - estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

CK - HAM9 – AGITAÇÃO

- 0 - nenhuma
- 1 – inquietação
- 2 - mexe as mãos, cabelos etc.;
- 3 - movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
- 4 - retorce as mãos, roí as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?
 Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Como com o quê, por exemplo?

CL - HAM10 – ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0 - sem dificuldade
- 1 - tensão e irritabilidade subjetivas
- 2 - preocupa-se com trivialidades

3 - atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala

4 - paciente expressa medo sem ser perguntado

11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram? Quanto tempo ou com que frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

CM - HAM11 – ANSIEDADE – SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaleias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar frequentemente

Sudorese

0 - ausente

1 - duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados

2 - leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes

3 - moderado: mais do que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal

4 - grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)

Você tem tido que se forçar a comer?

As outras pessoas têm que insistir para você comer?

CN - HAM12 – SINTOMAS SOMÁTICOS – GASTRINTESTINAIS

0 – nenhum

1 - perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência

2 - dificuldade para comer se não insistirem

13. Como tem estado sua "energia" nesta última semana?

Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

CO - HAM13- SINTOMAS SOMÁTICOS – GERAIS

0 - nenhum

1 - peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos.
Perda de energia e fadiga

2 - qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?
Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação à época em que você não estava deprimido)?
Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

CP - HAM14 - SINTOMAS GENITAIS

0 - ausentes

1 - leves ou infreqüentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado

2 - óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)
Você se queixa muito de sintomas físicos?
Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?
SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que freqüência isso tem ocorrido?

CQ - HAM15 – HIPOCONDRIA

0 - ausente

1 - auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2 - preocupação com a saúde

3 - queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.

4 - delírios hipocondríacos

16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?
SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?
No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

CR - HAM16 – PERDA DE PESO

0 - sem perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual

1 - perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 - perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais

17. Avaliação baseada na observação

CS - HAM17 – CRÍTICA (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA)

- 0 - reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento
- 1 - reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.
- 2 - nega estar doente

BECK – DEPRESSÃO

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

CT - BECK1. Tristeza

- 0 - Não me sinto triste.
- 1 - Eu me sinto triste.
- 2 - Estou sempre triste e não consigo sair disso.
- 3 - Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

CU - BECK2. Pessimismo

- 0 - Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
- 1 - Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
- 2 - Acho que nada tenho a esperar.
- 3 - Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

CV - BECK3. Sensação de fracasso

- 0 - Não me sinto um fracasso.
- 1 - Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
- 2 - Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
- 3 - Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

CW - BECK4. Perda de prazer

- 0 - Tenho tanto prazer em tudo como antes.
- 1 - Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
- 2 - Não encontro um prazer real em mais nada.
- 3 - Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

CX - BECK5. Sentimentos de culpa

- 0 - Não me sinto especialmente culpado.
- 1 - Eu me sinto culpado às vezes.
- 2 - Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- 3 - Eu me sinto sempre culpado.

CY - BECK6. Sentimentos de punição

- 0 - Não acho que esteja sendo punido.
- 1 - Acho que posso ser punido.
- 2 - Creio que vou ser punido.
- 3 - Acho que estou sendo punido.

CZ - BECK7. Decepção consigo mesmo

- 0 - Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
- 1 - Estou decepcionado comigo mesmo.
- 2 - Estou enojado de mim.
- 3 - Eu me odeio.

DA - BECK8. Crítica consigo mesmo

- 0 - Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
- 1 - Sou crítico em relação a mim devido a minhas fraquezas ou meus erros.
- 2 - Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- 3 - Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

DB - BECK9. Ideias de suicídio

- 0 - Não tenho quaisquer idéias de me matar.
- 1 - Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
- 2 - Gostaria de me matar.
- 3 - Eu me mataria se tivesse oportunidade.

DC - BECK10. Sono

- 0 - Não choro mais que o habitual.
- 1 - Choro mais agora do que costumava.
- 2 - Agora, choro o tempo todo.
- 3 - Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

DD - BECK11. Irritação

- 0 - Não sou mais irritado agora do que já fui.
- 1 - Fico irritado mais facilmente do que costumava.
- 2 - Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
- 3 - Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam irritar-me.

DE - BECK12. Perda de interesse

- 0 - Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 - Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
- 2 - Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
- 3 - Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

DF - BECK13. Indecisão

- 0 - Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
- 1 - Adio minhas decisões mais do que costumava.

- 2 - Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
- 3 - Não consigo mais tomar decisões.

DG - BECK14. Desvalorização

- 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
- 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
- 3 Considero-me feio.

DH - BECK15. Falta de energia

- 0 - Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 - Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
- 2 - Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
- 3 - Não consigo fazer nenhum trabalho.

DI - BECK16. Insônia

- 0 - Durmo tão bem quanto de hábito.
- 1 - Não durmo tão bem quanto costumava.
- 2 - Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
- 3 - Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.

DJ - BECK17. Cansaço

- 0 - Não fico mais cansado que de hábito.
- 1 - Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
- 2 - Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
- 3 - Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

DK - BECK18. Perda de apetite

- 0 - Meu apetite não está pior do que de hábito.
- 1 - Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
- 2 - Meu apetite está muito pior agora.
- 3 - Não tenho mais nenhum apetite.

DL - BECK19. Perda de peso

- 0 - Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
- 1 - Perdi mais de 2,5 Kg.
- 2 - Perdi mais de 5,0 Kg.
- 3 - Perdi mais de 7,5 Kg.

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

DM - BECK20. Preocupação com saúde

- 0 - Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
 1 - Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
 2 - Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
 3 - Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

DN - BECK21. Perda de interesse sexual

- 0 - Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
 1 - Estou menos interessado por sexo que costumava.
 2 - Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
 3 - Perdi completamente o interesse por sexo.

COLUMBIA – SUICÍDIO

IDEAÇÃO SUICIDA

Faça as perguntas 1 e 2. Se as respostas para ambas forem negativas, passe para a seção "Comportamento Suicida". Se a resposta para a pergunta 2 for "sim", faça as perguntas 3, 4 e 5. Se a resposta para a pergunta 1 e/ou 2 for "sim", preencha a seção abaixo "Intensidade da ideação".

1. Desejo de estar morto/a

O/A paciente confirma ter pensamentos sobre o desejo de estar morto/a ou de não mais viver ou desejar dormir e nunca mais acordar.

Você desejou estar morto/a ou desejou poder dormir e nunca mais acordar?

DO - Col1a - Desejo de estar morto/a alguma vez na vida.

- 0 – não
 1 – sim

DP - Col1b - Desejo de estar morto/a no último mês.

- 0 – não
 1 – sim

2. Pensamentos suicidas ativos não-específicos

Pensamentos suicidas não-específicos de querer pôr fim à vida / cometer suicídio (p. ex., "Eu pensei em me matar") sem ideia sobre como se matar / métodos associados, intenções ou planos durante o período de avaliação.

Você já pensou realmente em se matar?

DQ - Col2a - Pensamentos suicidas ativos não-específicos alguma vez na vida.

- 0 – não
 1 – sim

DR - Col2b - Pensamentos suicidas ativos não-específicos no último mês.

- 0 – não
 1 – sim

3. Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir

O/A paciente confirma pensamentos de suicídio e já pensou em pelo menos um método durante o período de avaliação. Isto difere de um plano específico com elaboração de detalhes de hora, lugar ou método (p .ex., pensou no método de se matar, porém sem um plano específico). Inclui pessoas que diriam, *"Eu pensei em tomar uma overdose de remédio, mas nunca fiz um plano específico de quando, onde ou como eu a realizaria.....e eu nunca levaria isso adiante"*.

Você tem pensado em como poderia fazer isso?

DS - Col3a - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir alguma vez na vida.

0 – não
1 – sim

DT- Col3b - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir no último mês.

0 – não
1 – sim

4. Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico

Pensamentos suicidas ativos de se matar e o/a paciente relata ter alguma intenção de pôr esses pensamentos em prática, ao invés de *"Eu tenho os pensamentos, mas eu, com certeza, não os levarei adiante"*.

Você teve esses pensamentos e teve alguma intenção de colocá-los em prática?

DU - Col4a - Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico durante a vida.

0 – não
1 – sim

DV - Col4b - Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico no último mês.

0 – não
1 – sim

5. Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

Pensamentos sobre se matar com detalhes do plano, totalmente ou parcialmente elaborados e o/a paciente tem alguma intenção de executá-lo.

Você já começou a elaborar ou já elaborou os detalhes de como se matar? Você pretende executar esse plano?

DW - Col5a - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção durante a vida.

0 – não
1 – sim

DX - Col5b - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção no último mês.

0 – não

1 – sim

INTENSIDADE DA IDEAÇÃO

As seguintes características devem ser avaliadas levando em consideração o tipo de ideação mais intenso (i.e. os itens 1 a 5 da seção anterior, sendo 1 o menos intenso e 5 o mais intenso). Pergunte o momento em que ele / ela estava se sentindo com maior tendência suicida.

DY - Col6a- Qual o tipo de ideação mais intenso durante a vida.

0 – nenhum

1 – Desejo de estar morto/a

2 – Pensamentos suicidas ativos não-específicos

3 - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir

4 – Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico

5 - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

DZ - Col6b- Qual o tipo de ideação mais intenso no último mês.

0 – nenhum

1 – Desejo de estar morto/a

2 – Pensamentos suicidas ativos não-específicos

3 - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir

4 – Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico

5 - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

Quantas vezes você teve esses pensamentos?

EA – Col7a – Frequência durante a vida.

0 – nunca

1 - Menos de uma vez por semana

2 - Uma vez por semana

3 - 2-5 vezes por semana

4 - Todos os dias ou quase todos os dias

5 - Muitas vezes por dia

EB – Col7b – Frequência no último mês.

0 – nunca

1 - Menos de uma vez por semana

2 - Uma vez por semana

3 - 2-5 vezes por semana

4 - Todos os dias ou quase todos os dias

5 - Muitas vezes por dia

Quando você tem esses pensamentos, quanto tempo eles duram?

EC – Col8a – Duração durante a vida.

0 – não se aplica

1 - Passageiros - alguns segundos ou minutos

2 - Menos de 1 hora/algum tempo

3 - 1-4 horas / muito tempo

4 - 4-8 horas / a maior parte do dia

5 - Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos

ED – Col8b – Duração no último mês.

0 – não se aplica

1 - Passageiros - alguns segundos ou minutos

2 - Menos de 1 hora/algum tempo

3 - 1-4 horas / muito tempo

4 - 4-8 horas / a maior parte do dia

5 - Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos

EE- Col9a – Controle durante a vida.

99999 – não se aplica

1 - É capaz de controlar os pensamentos facilmente

2 - Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade

3 - Pode controlar os pensamentos com alguma dificuldade

4 - Pode controlar os pensamentos com muita dificuldade

5 - É incapaz de controlar os pensamentos

0 - Não tenta controlar os pensamentos.

EF- Col9b – Controle no último mês.

99999 – não se aplica

1 - É capaz de controlar os pensamentos facilmente

2 - Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade

3 - Pode controlar os pensamentos com alguma dificuldade

4 - Pode controlar os pensamentos com muita dificuldade

5 - É incapaz de controlar os pensamentos

0 - Não tenta controlar os pensamentos.

Há coisas - algo ou alguém (p. ex., família, religião, dor da morte) - que o/a impediram de querer morrer ou de colocar em ação sua ideia de cometer suicídio?

EG – Col10a - Razões para não cometer suicídio durante a vida.

- 0 - Não se aplica ao seu caso
- 1 - Essas razões, com certeza, o/a impediram de cometer suicídio
- 2 - Essas razões, provavelmente, o/a impediram
- 3 - Não tem certeza de que essas razões o/a impediram
- 4 - Essas razões, provavelmente, não o/a impediram
- 5 - Essas razões, com certeza, não o/a impediram

EH – Col10b - Razões para não cometer suicídio no último mês.

- 0 - Não se aplica ao seu caso
- 1 - Essas razões, com certeza, o/a impediram de cometer suicídio
- 2 - Essas razões, provavelmente, o/a impediram
- 3 - Não tem certeza de que essas razões o/a impediram
- 4 - Essas razões, provavelmente, não o/a impediram
- 5 - Essas razões, com certeza, não o/a impediram

Que tipos de razão você teve para pensar em querer morrer ou se matar? Foi para acabar com o sofrimento ou pôr fim à maneira como você estava se sentindo (em outras palavras, você não conseguia continuar a viver com esse sofrimento ou como você estava se sentindo) ou foi para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas? Ou ambos?

EI – Col11a - Razões para ideação durante a vida.

- 0 - Não se aplica ao seu caso
- 1 - Com certeza para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas
- 2 - Sobretudo para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas
- 3 - Tanto para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas como para acabar com o sofrimento
- 4 - Sobretudo para acabar com o sofrimento
- 5 - Com certeza para acabar com o sofrimento

EJ – Col11b - Razões para ideação no último mês.

- 0 - Não se aplica ao seu caso
- 1 - Com certeza para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas
- 2 - Sobretudo para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas
- 3 - Tanto para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas como para acabar com o sofrimento

4 - Sobretudo para acabar com o sofrimento

5 - Com certeza para acabar com o sofrimento

COMPORTEAMENTO SUICIDA

Um ato potencialmente autolesivo cometido com ao menos algum desejo de morrer, *como resultado da ação*. O comportamento foi, em parte, pensado como um método para se matar. A intenção não precisa ser de 100%. Se existe *qualquer* intenção / desejo de morrer associado ao ato, este pode ser considerado como uma tentativa de suicídio efetiva. **Não é necessário haver qualquer lesão ou ferimento**, apenas um potencial para lesionar ou ferir. Se a pessoa puxa o gatilho com a arma na boca, mas a arma está quebrada, e então não resulta em lesões, este ato é considerado como uma tentativa.

Inferindo intenção: Mesmo que a pessoa negue a intenção / o desejo de morrer, esta deve ser inferida clinicamente a partir do comportamento ou das circunstâncias. Por exemplo, a única intenção que se pode inferir de um ato altamente letal que, obviamente, não é um acidente, é a intenção de suicídio (p.ex., tiro na cabeça, pular da janela de um andar alto). Também se deve inferir intenção de morrer, se alguém nega esta intenção, mas pensa que o que fez poderia ser letal.

Você cometeu uma tentativa de suicídio? Você fez alguma coisa para se ferir?

Você fez alguma coisa perigosa que poderia ter matado você? O que você fez?

Você _____ como uma maneira de pôr fim à sua vida?

Você queria morrer (nem que fosse só um pouquinho) quando você _____?

Você estava tentando pôr um fim à sua vida quando você _____?

Ou Você pensou que era possível ter morrido com _____?

Ou você fez isso unicamente por outras razões / sem QUALQUER intenção de se matar (como para aliviar o estresse, sentir-se melhor, ganhar simpatia ou para fazer qualquer outra coisa acontecer)?
(Comportamento autolesivo sem intenção suicida)

EK – Col12a - Número de tentativas efetivas durante a vida.

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

EL – Col12b - Número de tentativas efetivas nos últimos 5 anos.

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

EM – Col13a - Comportamento autolesivo não suicida durante a vida

0 – não

1 – sim

EN – Col13b - Comportamento autolesivo não suicida nos últimos 5 anos.

0 – não

1 – sim

Tentativa interrompida:

Quando a pessoa é impedida (por uma circunstância externa) de iniciar o ato potencialmente autolesivo (*se não fosse por isso, uma tentativa efetiva teria ocorrido*).

Overdose: A pessoa tem pilulas na mão, mas é impedida de ingeri-las. Uma vez que ela tenha ingerido qualquer quantidade de pilulas, o ato se torna uma tentativa e não uma tentativa interrompida. Tiro: a pessoa tem uma arma apontada para si, a arma é retirada por outra pessoa ou de alguma forma ela é impedida de puxar o gatilho. Uma vez que ela puxar o gatilho, mesmo que a arma não dispare é considerado como uma tentativa. Pular: A pessoa está pronta para pular, é agarrada e retirada da beirada. Enforcamento: A pessoa tem um laço em torno do pescoço, mas ainda não começou a se enforcar - é impedida de fazer isso.

Houve alguma vez em que começou a fazer alguma coisa para pôr fim à sua vida, mas alguém ou alguma coisa o/a impediu antes que você realmente fizesse algo?

EO – Col14a - Número de tentativas interrompidas durante a vida.

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

EP – Col14b - Número de tentativas interrompidas nos últimos 5 anos.

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

Tentativa abortada:

Quando a pessoa começa a dar os primeiros passos em direção a uma tentativa de suicídio, mas para antes de realmente se engajar em qualquer comportamento autodestrutivo. Os exemplos são parecidos com os de tentativas interrompidas, exceto pelo fato da pessoa parar sozinha, em vez de ser parada por alguma outra coisa.

Houve alguma vez em que você começou a fazer alguma coisa para tentar pôr fim à sua vida, mas você mesmo/a parou antes de efetuar a ação?

EQ – Col15a - Número de tentativas abortadas durante a vida.

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

ER – Col15b - Número de tentativas abortadas nos últimos 5 anos.

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

Atos ou comportamentos preparatórios:

Atos ou preparação tendo em vista uma tentativa de suicídio iminente. Isso pode incluir qualquer coisa além de uma verbalização ou pensamento, tal como planejar um método específico (p. ex., comprar pilulas, adquirir uma arma) ou preparar-se para a morte por suicídio (p. ex., desfazer-se de coisas, escrever um bilhete suicida).

Você deu algum passo em direção a cometer uma tentativa de suicídio ou a preparar-se para se matar (tal como reunir pilulas, adquirir uma arma, dar pertences de valor ou escrever um bilhete suicida)?

ES – Col16a - Atos ou comportamentos preparatórios durante a vida.

0 – não
1 – sim

ET – Col16b - Atos ou comportamentos preparatórios nos últimos 5 anos.

0 – não
1 – sim

EU – Col17 - Comportamento suicida durante o período de avaliação nos últimos 30 dias.

0 – não
1 – sim

Responder somente para tentativas efetivas

EV – Col18a - Letalidade efetiva / Danos físicos da tentativa mais letal

0 - Ausência de danos físicos ou danos físicos muito leves

- 1 - Danos físicos leves (p .ex., letargia da fala, queimaduras de primeiro grau, sangramentos leves, entorses)
- 2 - Danos físicos moderados; necessidade de cuidados médicos (p. ex., consciente, porém sonolento/a, um tanto responsivo/a, queimaduras de segundo grau, sangramento de vasos importantes).
- 3 - Danos físicos relativamente graves; necessidade de hospitalização e provavelmente de cuidados intensivos (p. ex., coma com reflexos intactos, queimaduras de terceiro grau em menos de 20% do corpo, perda excessiva de sangue, porém recuperável, fraturas extensas).
- 4 - Danos físicos graves; necessidade de hospitalização com cuidados intensivos (p. ex., coma sem reflexos, queimaduras de terceiro grau em mais de 20% do corpo, perda excessiva de sangue com sinais vitais instáveis, dano maior a regiões vitais).

EW – Col18b - Letalidade potencial: Responder somente se letalidade efetiva = 0 da tentativa mais letal. (potential lethality: only answer if if actual lethality = 0)

- 0 - Comportamento sem probabilidade de acarretar lesão (behavior not likely to result in injury)
- 1 - Comportamento com probabilidade de acarretar lesão, mas não de causar morte (behavior likely to result in injury but not likely to cause death)
- 2 - Comportamento com probabilidade de acarretar morte apesar da existência de assistência médica (behavior likely to result in death despite available medical care)

YOUNG – MANIA

EX - YOUNG1 - Humor e afeto elevados

Ultimamente, como você se sente? Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável?) (Se deprimido: Você acredita que pode melhorar?) Como este sentimento tem afetado o seu dia-a-dia? (Você está mais alegre [confiante ou otimista] que o habitual? Ultimamente, você está tão bem ou alegre, que as outras pessoas acham que você não está no seu normal? Você está tão alegre que isto lhe trouxe problemas?) [OBSERVAR]

- 0 - Ausência de elevação do humor ou afeto
- 1 - Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado
- 2 - Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, auto confiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento
- 3 - Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso
- 4 - Eufórico; risos inadequados, cantando.

EY - YOUNG2 - Energia aumentada

Ultimamente, você tem se sentido mais disposto ou animado que o habitual? Você está se sentindo com muita energia? Sente-se inquieto ou agitado? Você sente vontade de fazer várias coisas ao mesmo tempo? [OBSERVAR e confrontar se necessário]

- 0 – Ausente
- 1 - Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- 2 - Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- 3 - Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado)
- 4 - Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).

EZ - YOUNG3 - Interesse sexual

Você tem pensado muito em sexo? Tem tido algum tipo de comportamento sexual que não era habitual antes, ou que tem causado problemas com as outras pessoas? (Você tem estado muito "paquerador"? Alguém reclamou de algo que você tenha feito, neste sentido? Alguém reclamou do seu comportamento sexual?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]

- 0 - Normal; sem aumento
- 1 - Discreta ou possivelmente aumentado
- 2 - Descreve aumento subjetivo, quando questionado
- 3 - Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto relato de hipersexualidade
- 4 - Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.

FA - YOUNG4 – Sono

Ultimamente, você tem sentido dificuldade para dormir? Quantas horas à noite você tem dormido? Quantas horas você normalmente costuma dormir? (Quantas horas a menos você tem dormido?) Ultimamente, você precisa de menos horas de sono para se sentir descansado e bem-disposto? [Confrontar se necessário]

- 0 - Não relata diminuição do sono
- 1 - Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual
- 2 - Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual
- 3 - Relata diminuição da necessidade de sono
- 4 - Nega necessidade de sono.

FB - YOUNG5 – Irritabilidade

Nos últimos dias você está impaciente ou irritável com as outras pessoas? (As pessoas tem deixado você nervoso?) Você está tão irritado [ou nervoso] que começa a brigar com as pessoas ou a gritar com elas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou a quebrar objetos?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]

- 0 – Ausente
- 2 - Subjetivamente aumentada
- 4 - Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria
- 6 - Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo
- 8 - Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

FC - YOUNG6 – Fala - velocidade e quantidade

Ultimamente, você está mais falante que o normal? As pessoas falam que você está muito falante ou mais falante que o habitual? (As pessoas têm dificuldade de entender ou interromper você? As pessoas têm dificuldades em conversar com você?) [OBSERVAR]

- 0 - Sem aumento
- 2 - Percebe-se mais falante do que o seu habitual
- 4 - Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborreico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala)

- 6 - Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador)
8 - Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

FD - YOUNG7 – Linguagem - Distúrbio do pensamento

Observação direta

- 0 - Sem alterações
1 - Circunstancial; pensamentos rápidos
2 - Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos frequentemente; pensamentos muito acelerados
3 - Fuga de ideias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante
4 - Incoerência; comunicação impossível.

FE - YOUNG8 – Conteúdo

Ultimamente, você tem tido pensamentos diferentes ou estranhos, ou idéias ou planos que antes não passavam pela sua cabeça? Quais seus planos para o futuro? (O que você tem vontade de fazer?) Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm inveja de você? Você acredita que tem alguma coisa importante para fazer no mundo? Você se considera famoso? Você tem alguma relação especial com alguém importante ou famoso? Você tem a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você acha que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçando para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)

- 0 – Normal
2 - Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis
4- Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso
6 - Ideias supervalorizadas
8 - Delírios

FF - YOUNG9 - Comportamento disruptivo agressivo

Observação direta

- 0 - Ausente, cooperativo
2 - Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado
4 - Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada
6 - Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

FG - YOUNG10 – Aparência

Observação direta

- 0 - Arrumado e vestido apropriadamente
1 - Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados
2 - Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero
3 - Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante
4 - Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

FH - YOUNG11 - Insight (discernimento)

Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? O seu comportamento [jeito de agir ou de ser] tem sido diferente ultimamente? (Como?) (Você está doente? Quais são os sintomas da sua doença? Tem algum problema na cabeça? Você precisa de tratamento? Precisa tomar remédios?) [Confrontar se necessário]

- 0 - Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
- 1 - Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento
- 2 - Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento
- 3 - Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento
- 4 - Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.

Seção de ansiedade

SCID PARA TRANSTORNO DE PÂNICO

Você já teve um ataque de pânico, no qual você repentinamente ficou assustado ou ansioso ou desenvolveu vários sintomas físicos?

SE SIM: Esses ataques sempre vêm completamente de forma inesperada - em situações nas quais você não esperava ficar nervoso ou desconfortável?

SE NÃO ESTIVER CLARO: Quantos desses ataques você já teve? (Pelo menos dois?)

FI – SC-F1 - Ataques de Pânico recorrentes e inesperados (critério A)

- 0 – não
- 1 – sim

Se **F1** for codificado como “-” (isto é, não há ataques recorrentes e inesperados), vá para **F25** (verifique *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*).

Após alguns desses ataques... Você ficou preocupado achando que havia algo terrível com você, como se estivesse tendo um ataque cardíaco ou estivesse ficando louco? (Por quanto tempo você se preocupou? Pelo menos por um mês?)

Pelo menos um dos ataques foi seguido por 1 mês (ou mais) de uma (ou mais) das seguintes características: (critério A)

FJ – SC-F2b - preocupação acerca das implicações do ataque ou suas consequências (por ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, "ficar louco")

- 0 – não
- 1 – sim

SE NÃO: Você ficou muito preocupado se teria outro ataque? (Por quanto tempo você se preocupou? Pelo menos por um mês?)

FK – SC-F2a - preocupação persistente acerca de ter ataques adicionais

- 0 – não
- 1 – sim

SE NÃO: Você fez algo diferente por causa desses ataques, como evitar certos lugares ou não sair sozinho? (E quanto a evitar certas atividades, como exercitar-se? E quanto a procurar estar sempre próximo a um banheiro ou a uma saída?)

FL– SC-F2c - uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques

0 – não
1 – sim

Se **F2** for codificado como “-” (isto é, não há preocupação persistente acerca dos ataques ou de suas implicações e não há mudança no estilo de vida), vá para **F25** (verifique *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*).

Quando foi o último ataque significativo? Qual foi a primeira coisa que você notou? E depois?

SE NÃO SOUBER: Todos os sintomas vieram de repente? SE SIM: Quanto tempo passou entre o início do ataque e os sintomas tornarem-se realmente ruins? (Menos que 10 minutos?)

FM- SC-F3 – os sintomas do ataque de pânico desenvolvem-se abruptamente e atingem um pico dentro de 10 minutos.

0 – não
1 – sim

Se **F3** for codificado como “-” (isto é, os sintomas não se desenvolveram abruptamente ou não alcançaram um pico dentro de 10 minutos), vá para **F25**(verifique *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*).

Durante esse ataque...

...o seu coração acelerou, bateu forte ou falhou em algumas batidas?

FN – SC-F4 - (1) palpitações ou ritmo cardíaco acelerado

0 – não
1 – sim

...você suava?

FO – SC-F5 - (2) sudorese

0 – não
1 – sim

...você teve tremores ou estremecimentos?

FP - SC-F6 - (3) tremores ou abalos

0 – não
1 – sim

...você teve falta de ar? (Teve dificuldades de respirar?)

FQ – SC-F7 - (4) sensações de falta de ar ou sufocamento

0 – não
1 – sim

...parecia que você estava asfixiado?

FR – SC-F8 - (5) sensações de asfixia

0 – não
1 – sim

...você sentiu dor ou pressão no peito?

FS – SC-F9 - (6) dor ou desconforto torácico

0 – não
1 – sim

...você teve náuseas ou mal-estar no estômago ou sensação de que teria uma diarreia?

FT –SC- F10 - (7) náusea ou desconforto abdominal

0 – não
1 – sim

...você se sentiu tonto, sem equilíbrio, ou que iria desmaiar?

FU – SC-F11 - (8) sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio

0 – não
1 – sim

...as coisas ao seu redor pareciam estranhas ou você se sentia longe delas ou como se estivesse separado de uma parte do seu corpo?

FV - SC-F12 - (9) desrealização (sensações de irrealidade) ou despersonalização (estar distanciado de si mesmo)

0 – não
1 – sim

...você teve medo de ficar louco ou de perder o controle?

FW – SC-F13 - (10) medo de perder o controle ou enlouquecer

0 – não
1 – sim

...você teve medo de morrer?

FX – SC- F14 - (11) medo de morrer

0 – não
1 – sim

...você teve formigamentos ou dormências em alguma parte do seu corpo?

FY – SC-F15 - (12) parestesias (anestesia ou sensações de formigamento)

0 – não
1 – sim

...você teve ondas de calor ou de frio?

FZ – SC-F16 - (13) calafrios ou ondas de calor

0 – não
1 – sim

GA- SC-F17 - PELO MENOS QUATRO DE F4-F16 SÃO CODIFICADOS COMO 1-SIM

0 – não
1 – sim

Se **F17** for codificado como “-” (isto é, três ou menos sintomas de ataque de pânico estão presentes), vá para **F25** (verifique *Transtorno Obsessivo-Compulsivo*).

Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?

Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio?

SE SIM: Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando?

Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga?

GB – SC-F18 - Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo) – critério C

0 – não
1 – sim

GC – SC-F19 - Os Ataques de Pânico não são melhor explicados por outro transtorno mental, como Fobia Social, Fobia Específica, Transtorno Obsessivo-Compulsivo, Transtorno de Estresse Pós-Traumático ou Transtorno de Ansiedade de Separação.

0 – não
1 – sim

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DE PÂNICO COM AGORAFOBIA

SE NÃO FOR ÓBVIO NA REVISÃO GERAL.: Existem situações que deixam você nervoso por temer que poderia ter um ataque?

SE SIM: Fale-me sobre isso...

SE NÃO PUDER ESPECIFICAR: E quanto a...ficar desconfortável se você está há uma certa distância de casa? ...estar num lugar com muitas pessoas como numa loja cheia, cinema ou restaurante?

...permanecer em uma fila? ...estar em uma ponte? ...usar transporte público – como ônibus, trem ou metrô - ou dirigir um carro?

GD- SC-F20 - (1) Ansiedade acerca de estar em locais ou situações de onde possa ser difícil (ou embaraçoso) escapar ou onde o auxílio pode não estar disponível, na eventualidade de ter um Ataque de Pânico inesperado ou predisposto pela situação, ou sintomas tipo pânico.

0 – não
1 – sim

Se **F20** for codificado como “-” (isto é, não há ansiedade acerca de estar em locais associados com ataque de pânico), vá para **F24**.

GE – SC-F21 - (2) As situações agorafóbicas são evitadas (por ex., viagens são restringidas) ou suportadas com acentuado sofrimento ou com ansiedade acerca de ter um Ataque de Pânico ou sintomas tipo pânico, ou exigem companhia.

0 – não
1 – sim

Se **F21** for codificado como “-” (isto é, as situações agorafóbicas não são evitadas e não há sofrimento), vá para **F24**.

GF – SC-F22 – (3) A ansiedade ou esQUIVA agorafóbica não é melhor explicada por um outro transtorno mental, como Fobia Social, Fobia Específica, TOC, TEPT ou Transtorno de Ansiedade de Separação.

0 – não
1 – sim

Se **F22** for codificado como “-” (isto é, esQUIVA é melhor explicada por um outro transtorno mental), vá para **F24**.

SE NÃO SOUBER: Você teve [ATAQUES DE PÂNICO OU SINTOMAS DE AGORAFOBIA] no último mês?

GG- SC-F23 - AGORAFOBIA ESTÁ PRESENTE COM TRANSTORNO DE PÂNICO. (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DE PÂNICO COM AGORAFOBIA)

0 – não
1 – sim

GH – SC-F24 - AGORAFOBIA NÃO ESTÁ PRESENTE COM TRANSTORNO DE PÂNICO (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DO PÂNICO SEM AGORAFOBIA)

0 – não
1 – sim

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

Agora eu gostaria de lhe perguntar se você já foi incomodado por pensamentos que não faziam sentido e que voltavam à sua cabeça, mesmo se você tentasse evitá-los. (Como eram eles?)

SE O PACIENTE NÃO ESTIVER CERTO DO SIGNIFICADO:

...Pensamentos ruins como machucar realmente alguém, mesmo não querendo fazê-lo, ou ser contaminado por germes ou sujeiras?

GI – SC-F25 - (1) pensamentos, impulsos ou imagens recorrentes e persistentes que, em algum momento durante a perturbação, são experimentados como intrusivos e inadequados e causam acentuada ansiedade ou sofrimento.

0 – não
1 – sim

Se **F25** for codificado como “-” (isto é, não há pensamentos recorrentes que são intrusivos e inadequados), vá para **F30**.

GJ – SC-F26 - (2) os pensamentos, impulsos ou imagens não são meras preocupações excessivas com problemas da vida real

0 – não
1 – sim

Se **F26** for codificado como “-” (isto é, os pensamentos são meras preocupações com problemas da vida real), vá para **F30**.

Quando você tinha esses pensamentos, você tentava de todas as maneiras tirá-los de sua cabeça? (O que você tentava fazer?)

GK – SC-F27 - (3) a pessoa tenta ignorar ou suprimir tais pensamentos, impulsos ou imagens, ou neutralizá-los com algum outro pensamento ou ação.

0 – não
1 – sim

Se **F27** for codificado como “-” (isto é, não tenta ignorar ou suprimir os pensamentos), vá para **F30**.

SE NÃO ESTIVER CLARO: De onde você achava que esses pensamentos vinham?

GL – SC-F28 - (4) a pessoa reconhece que os pensamentos, impulsos ou imagens obsessivas são produto de sua própria mente.

0 – não
1 – sim

Se **F28** for codificado como “-” (isto é, a pessoa sente que os pensamentos são impostos a partir de fora), vá para **F30**.

GM – SC-F29 - OBSESSÕES: (1), (2), (3) E (4) SÃO CODIFICADOS COMO “+” (F25 – F 28 são 1)

0 – não
1 – sim

Já houve alguma coisa que você tinha que fazer repetidamente e não podia deixar de fazer, como lavar as mãos várias vezes, contar até um certo número, ou checar algo várias vezes até ter certeza de que tinha feito certo? (O que você tinha que fazer?)

GN – SC-F30 - (1) comportamentos repetitivos ou atos mentais que a pessoa se sente compelida a executar em resposta a uma obsessão ou de acordo com regras que devem ser rigidamente aplicadas.

0 – não
1 – sim

Se **F30** for codificado como “-” (isto é, não há comportamentos repetitivos ou atos mentais em resposta a obsessão ou de acordo com regras), vá para **F33**.

SE NÃO ESTIVER CLARO: Por que você tinha que fazer [ATO COMPULSIVO]? O que aconteceria se você não fizesse isso?

SE NÃO ESTIVER CLARO: Quantas vezes você tinha que fazer [ATO COMPULSIVO]? Quanto tempo do dia você gastava fazendo isso?

GO – SC-F31 - (2) os comportamentos ou atos mentais visam a prevenir ou reduzir o sofrimento ou evitar algum evento ou situação temida; entretanto, esses comportamentos ou atos mentais não têm uma conexão realista com o que visam a neutralizar ou evitar ou são claramente excessivos.

0 – não
1 – sim

Se **F31** for codificado como “-” (isto é, comportamentos ou atos não visam prevenir sofrimento ou algum evento temido e não são excessivos), vá para **F33**.

GP – SC-F32 - COMPULSÕES (1) e (2) SÃO “+” (F30 e F31 são codificadas como 1)

0 – não
1 – sim

GQ – SC-F33 - A. Obsessões ou compulsões (F 29 ou F 32 são codificadas como 1)

0 – não
1 – sim

Se **F33** for codificado como “-” (isto é, nem obsessões nem compulsões estão presentes), vá para **F39** (verifique *Transtorno de Estresse Pós-Traumático*).

Você (pensava em [PENSAMENTOS OBSESSIVOS] / fazia [ATOS COMPULSIVOS] mais do que deveria (ou faria sentido)?

SE NÃO: E quanto à época em que esse problema começou?

GR – SC-F34 - B. Em algum ponto durante o curso do transtorno, o indivíduo reconheceu que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais.

0 – não
1 – sim

Se **F34** for codificado como “-” (isto é, nunca reconheceu que obsessões ou compulsões são irracionais), vá para **F39**.

Quais efeitos que essa [OBSESSÃO OU COMPULSÃO] teve na sua vida? (Você se incomodava muito com [OBSESSÃO OU COMPULSÃO]? Quanto tempo você gastava com [OBSESSÃO OU COMPULSÃO]?)

GS – SC-F35 - C. As obsessões ou compulsões causam acentuado sofrimento, consomem tempo (tomam mais de 1 hora por dia) ou interferem significativamente na rotina, funcionamento ocupacional (ou acadêmico), atividades ou relacionamentos sociais habituais do indivíduo.

0 – não
1 – sim

Se **F35** for codificado como “-” (isto é, obsessões e compulsões não são clinicamente significativas), vá para **F39**.

GT – SC-F36 - D. Se um outro transtorno do Eixo I está presente, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele.

0 – não
1 – sim

Se **F36** for codificado como “-” (isto é, o conteúdo das obsessões e compulsões é restrito a outro transtorno do Eixo I), vá para **F39**.

Um pouco antes do começo das [OBSESSÕES OU COMPULSÕES] você estava usando drogas ou remédios? Um pouco antes das [OBSESSÕES OU COMPULSÕES] iniciarem-se, você estava doente fisicamente?

GU – SC-F37 - E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral.

0 – não
1 – sim

Se **F37** for codificado como “-” (isto é, as obsessões e compulsões são devidas a uma condição médica geral ou substância), vá para **F39**.

SE NÃO SOUBER: Você teve [OBSESSÕES OU COMPULSÕES] no mês passado?

GV – SC-F38 – CRITÉRIOS A, B, C, D e E SÃO “+” (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TOC)

0 – não
1 – sim

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

Algumas coisas que acontecem com as pessoas são extremamente perturbadoras - coisas como estar em uma situação ameaçadora à vida, como um desastre grave, acidente muito sério ou incêndio; ser fisicamente agredido ou violentado sexualmente, ver outra pessoa ser assassinada ou morrer, ser gravemente ferido, ou receber a notícia sobre algo terrível que aconteceu a alguém que é próximo a você. Alguma vez durante a sua vida, algo deste tipo aconteceu com você?

SE ALGUM EVENTO É CITADO: Às vezes essas coisas ficam voltando à cabeça em pesadelos, lampejos ou pensamentos que a pessoa não consegue se livrar. Isso já aconteceu com você?
SE NÃO: E quanto a ficar muito transtornado em uma situação que lhe lembrava uma dessas coisas terríveis?

GW- SC-F39 - História positiva para evento traumático

0 – não
1 – sim

Se não há eventos citados ou a resposta para ambas as perguntas acima é não, encerre SCID.

PARA AS PERGUNTAS SEGUINTEs, FOCALIZE NO(S) EVENTO(S) TRAUMÁTICO(S) MENCIONADO(S) NA QUESTÃO ACIMA.

SE MAIS DE UM TRAUMA É RELATADO: Quais dessas situações você acha que mais lhe afetou?

GX – SC-F40 - A. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes: a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi

confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros.

0 – não
1 – sim

Se **F40** for codificado como “-” (isto é, nenhum estressor qualificante), encerre SCID.

SE NÃO ESTIVER CLARO: Como você reagiu quando [TRAUMA] aconteceu? (Você ficou com muito medo ou se sentiu aterrorizado ou impotente?)

GY – SC-F41 - (2) a resposta da pessoa envolveu intenso medo, impotência ou horror.

0 – não
1 – sim

Se **F41** for codificado como “-” (isto é, a pessoa não reagiu com medo, impotência ou horror), encerre SCID.

Agora eu gostaria de perguntar sobre formas específicas de como isso possa ter afetado você.

Por exemplo...

...você pensava sobre [TRAUMA] quando você não queria ou pensamentos sobre [TRAUMA] vinham subitamente quando você não queria?

GZ – SC-F42 - B. O evento traumático é persistentemente revivido em uma (ou mais) das seguintes maneiras: (1) recordações aflitivas, recorrentes e intrusivas do evento, incluindo imagens, pensamentos ou percepções.

0 – não
1 – sim

...e quanto a ter sonhos sobre [TRAUMA]?

HA – SC-F43 - (2) sonhos aflitivos e recorrentes com o evento.

0 – não
1 – sim

...e quanto a agir ou sentir como se estivesse de volta na situação?

HB – SC-F44 - (3) agir ou sentir como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente (inclui um sentimento de revivência da experiência, ilusões, alucinações e episódios de flashbacks dissociativos, inclusive aqueles que ocorrem ao despertar ou quando intoxicado).

0 – não
1 – sim

...e quanto a ficar muito transtornado quando alguma coisa lembra [TRAUMA]?

HC – SC-F45 - (4) sofrimento psicológico intenso quando da exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático.

0 – não
1 – sim

...e quanto a ter sintomas físicos - como ficar molhado de suor, respirar com dificuldade ou sentir o coração bater forte ou acelerado?

HD – SC-F46 - (5) reatividade fisiológica na exposição a indícios internos ou externos que simbolizam ou lembram algum aspecto do evento traumático.

0 – não
1 – sim

HE – SC-F47 - PELO MENOS UM SINTOMA “B” É CODIFICADO COMO “+” (F42 – F46 é 1)

0 – não
1 – sim

Se **F47** for codificado como “-” (isto é, nenhum sintoma “B” é “+”), encerre SCID.

Desde [TRAUMA]...você fez um esforço especial para evitar pensar ou falar sobre o que aconteceu?

HF – SC-F48 - C. Esquiva persistente de estímulos associados com o trauma e entorpecimento da responsividade geral (não presente antes do trauma), indicados por três (ou mais) dos seguintes quesitos: (1) esforços no sentido de evitar pensamentos, sentimentos ou conversas associadas com o trauma.

0 – não
1 – sim

...você se afastou das coisas ou pessoas que lembravam do [TRAUMA]?

HG – SC-F49 - (2) esforços no sentido de evitar atividades, locais ou pessoas que ativem recordações do trauma.

0 – não
1 – sim

...você consegue recordar alguma parte importante do que aconteceu?

HH – SC-F50 - (3) incapacidade de recordar algum aspecto importante do trauma.

0 – não
1 – sim

...você ficou muito menos interessado em fazer coisas que costumam ser importantes para você, como ver amigos, ler livros, ou assistir televisão?

HI – SC-F51 - (4) redução acentuada do interesse ou da participação em atividades significativas

0 – não
1 – sim

...você se sentiu afastado ou distante dos outros?

HJ – SC-F52 - (5) sensação de distanciamento ou afastamento em relação a outras pessoas

0 – não
1 – sim

...você se sentiu “entorpecido” ou como se fosse incapaz de ter sentimentos sobre qualquer coisa ou sentimentos de carinho por alguém?

HK – SC-F53 - (6) faixa de afeto restrita (por ex., incapacidade de ter sentimentos de carinho)

0 – não
1 – sim

...você observou uma mudança no jeito que você pensa ou nos planos para o futuro?

HL – SC-F54 - (7) sentimento de um futuro abreviado (por ex., não espera ter uma carreira profissional, casamento, filhos ou um período normal de vida).

0 – não
1 – sim

HM – SC-F55 - PELO MENOS TRÊS SINTOMAS “C” SÃO CODIFICADOS COMO “+” (F48 – F54 são codificados como 1)

0 – não
1 – sim

Se **F55** for codificado como “-” (isto é, menos que três sintomas “C” são codificados como “+”), encerre SCID.

Desde [TRAUMA]... ...você teve problemas de sono? (Que tipo de problema?)

HN – SC-F56 - D. Sintomas persistentes de excitabilidade aumentada (não presentes antes do trauma), indicados por dois (ou mais) dos seguintes quesitos: (1) dificuldade em conciliar ou manter o sono

0 – não
1 – sim

...você tem estado incomumente irritável? E quanto a crises de raiva?

HO – SC-F57 - (2) irritabilidade ou surtos de raiva

0 – não
1 – sim

...você teve dificuldades de concentração?

HP – SC-F58 - (3) dificuldade em concentrar-se

0 – não
1 – sim

...você fica alerta ou de guarda mesmo quando não há razão?

HQ –SC- F59 - (4) hipervigilância

0 – não
1 – sim

...você tem sobressaltados ou se assusta facilmente, com barulhos inesperados, por exemplo?

HR – SC-F60 - (5) resposta de sobressalto exagerada

0 – não
1 – sim

**HS – SC-F61 -PELO MENOS DOIS SINTOMAS “D” SÃO CODIFICADOS COMO “+”
(F 56 – 60 são codificados como 1)**

0 – não
1 – sim

Se **F61** for codificado como “-” (isto é, menos que dois sintomas “D” são codificados como “+”), encerre SCID.

Por quanto tempo esses problemas, como [SINTOMAS DE TEPT] duraram?

HT – SC-F62- E. A duração da perturbação (sintomas dos Critérios B, C e D) é superior a 1 mês.

0 – não
1 – sim

Se **F62** for codificado como “-” (isto é, a duração é de 1 mês ou menos), encerre SCID.

HU – SC-F63 - F. A perturbação causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

0 – não
1 – sim

Se **F63** for codificado como “-” (isto é, a perturbação não é clinicamente significativa), encerre SCID.

SE NÃO SOUBER: Você teve [SINTOMAS CODIFICADOS COMO “+”] no mês passado?

HV – SC-F64 – CRITÉRIOS A, B, C, D, E e F SÃO CODIFICADOS COMO “+” (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE TEPT)

0 – não
1 – sim

HW - TAG - Paciente tem diagnóstico de TAG?

0 – não
1 – sim

HX – F.SOC - Paciente tem diagnóstico de Fobia social?

0 – não
1 – sim

HY – F.ESP - Paciente tem diagnóstico de Fobia específica?

- 0 – não
- 1 – sim

Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI)

Enquanto eu crescia...

HZ – QUESI-1 - Eu não tive o suficiente para comer.

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 – Sempre

IA – QUESI-2 - Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 – Sempre

IB – QUESI-3 - As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido (a)”, “preguiçoso (a)” ou “feio (a)”

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 – Sempre

IC – QUESI-4 - Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

ID – QUESI-5 - Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IE - QUESI6 - Eu tive que usar roupas sujas.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IF – QUESI-7 - Eu me senti amado (a).

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IG – QUESI-8 - Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IH – QUESI-9 - Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

II – QUESI-10 - Não houve nada que eu quisesse mudar em minha família.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IJ – QUESI-11 - Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IK - QUESI-12 - Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IL – QUESI-13 - As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IM – QUESI-14 - Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IN – QUESI-15 - Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IO – QUESI-16 - Eu tive uma ótima infância.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IP – QUESI-17 - Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IQ – QUESI-18 - Eu senti que alguém da minha família me odiava.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IR – QUESI-19 - As pessoas da minha família se sentiam unidas.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IS – QUESI-20 - Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IT – QUESI-21 - Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IU – QUESI-22 - Eu tive a melhor família do mundo.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IV – QUESI-23 - Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 – Sempre

IW – QUESI-24 - Alguém me molestou.

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 – Sempre

IX – QUESI-25 - Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 – Sempre

IY- QUESI-26 - Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 – Sempre

IZ – QUESI-27 - Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

JA – QUESI-28 - Minha família foi uma fonte de força e apoio.

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

IDATE ESTADO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número que melhor indicar como você se sente agora, neste momento. Não gaste muito tempo em uma afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

JB – ID-E-1 – Sinto-me calmo.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JC – ID-E-2 – Sinto-me seguro.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JD – ID-E-3 – Estou tenso.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JE – ID-E-4 – Estou arrependido.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JF – ID-E-5 – Sinto-me à vontade.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JG – ID-E-6 – Sinto-me perturbado.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JH – ID-E-7 – Estou preocupado com possíveis infortúnios.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JI- ID-E- 8 – Sinto-me descansado.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JJ – ID-E-9 – Sinto-me ansioso.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JK – ID-E-10 – Sinto-me “em casa”.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JL – ID-E-11 – Sinto-me confiante.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JM – ID-E-12 – Sinto-me nervoso.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JN – ID-E-13 – Estou agitado.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JO – ID-E-14 – Sinto-me uma pilha de nervos.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JP – ID-E-15 – Estou descontraído.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JQ – ID-E-16 – Sinto-me satisfeito.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JR – ID-E-17 – Estou preocupado.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JS – ID-E-18 – Sinto-me confuso.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JT – ID-E-19 – Sinto-me alegre.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JU – ID-E-20 – Sinto-me bem.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

IDATE TRAÇO

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número que melhor indicar como você geralmente se sente. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

JV – ID-T-1 – Sinto-me bem.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

JW – ID-T-2 – Canso-me facilmente.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

JX – ID-T-3 – Tenho vontade de chorar.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

JY – ID-T-4 – Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

JZ – ID-T-5 – Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KA – ID-T-6 – Sinto-me descansado.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KB – ID-T-7 – Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KC – ID-T-8 – Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KD – ID-T-9 – Preocupo-me demais com as coisas sem importância.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KE – ID-T-10 – Sou feliz.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KF – ID-T-11 – Deixo-me afetar muito pelas coisas.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KG – ID-T-12 – Não tenho muita confiança em mim mesmo.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KH – ID-T-13 – Sinto-me seguro.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KI – ID-T-14 – Evito ter que enfrentar crises ou problemas.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KJ – ID-T-15 – Sinto-me deprimido.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KK – ID-T-16 – Estou satisfeito.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KL – ID-T-17 – Ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KM – ID-T-18 – Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.

- 1 – quase nunca
- 2 – às vezes
- 3 – frequentemente
- 4 – quase sempre

KN – ID-T-19 – Sou uma pessoa estável.

- 1 – quase nunca
- 2 – às vezes
- 3 – frequentemente
- 4 – quase sempre

KO – ID-T-20 – Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas no momento.

- 1 – quase nunca
- 2 – às vezes
- 3 – frequentemente
- 4 – quase sempre

Escala de ansiedade de Hamilton

Instruções: Esta lista de verificação é para auxiliar o clínico ou psiquiatra na avaliação de cada paciente de acordo com o seu grau de ansiedade e condição patológica. Preencha com o grau apropriado

KP – H.Ans.1 – Humor ansioso (Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KQ – H.Ans.2 – Tensão (Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KR – H.Ans.3 – Medos (De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. - avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KS – H.Ans.4 – Insônia (Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KT- H.Ans.5 – Intelectual cognitivo (Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KU – H.Ans.6 – Humor Deprimido (Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KV – H.Ans.7 - Somatizações Motoras (Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

KW – H.Ans.8 - Somatizações Sensoriais (Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte

4 – Máximo

KX – H.Ans.9 - Sintomas Cardiovasculares (Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

KY – H.Ans.10 - Sintomas Respiratórios (Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

KZ – H.Ans.11 – Sintomas Gastrointestinais (Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

LA – H.Ans.12 – Sintomas Geniturinários (Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

LB – H.Ans.13 – Sintomas autonômicos (Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteiras, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

LC – H.Ans.14 – Comportamento durante a entrevista (Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos - tremores, remexer, cacoetes - franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.)

- 0 – Nenhum
- 1 – Leve = 1
- 2 – Médio
- 3 – Forte
- 4 – Máximo

Seção de tabagismo**LD – Tabaco1 - Diagnóstico do paciente:**

- 0 – nunca fumante
- 1 – não fumante – menos de 100 cigarros na vida
- 2 – diagnóstico atual de dependência do tabaco
- 3 – fumante sem uso há 6 meses ou mais (6 meses de abstinência)

LE – Tabaco2 - Com quantos anos você começou a fumar?

LF – Tabaco3 - Quantos cigarros fuma por dia?

LG – Tabaco4 - Anos/Maço. (nºcigarros x anos fumando/20)

LH – Tabaco5 - Quantas vezes você tentou parar de fumar?

LI – Tabaco6 - Alguma vez na vida utilizou algum recurso para deixar de fumar?

- 0 – não
- 1 – sim

LJ – Tabaco7 – Já utilizou psicoterapia (individual ou grupo) para parar de fumar?

- 0 – não
- 1 – sim

LK – Tabaco8 - Já utilizou terapia de reposição de nicotina (adesivo, goma) para parar de fumar?

- 0 – não
- 1 – sim

LL – Tabaco9 – Já utilizou bupropiona para parar de fumar?

- 0 – não
- 1 – sim

LM – Tabaco10 – Já utilizou vareniclina para parar de fumar?

- 0 – não
- 1 – sim

LN – Tabaco11 – Já utilizou outros recursos para parar de fumar? (homeopatia, acupuntura....)

- 0 – não
- 1 – sim

LO – Tabaco12 - A última vez que ficou abstinente foi por quanto tempo, em meses?

LP – Tabaco13 - Você convive com fumantes na sua casa?

- 0 – não
- 1 – sim

LQ – Tabaco14 - Tentou parar de fumar nos últimos 3 meses?

- 0 – não
- 1 – sim

Escala de Tolerância de Fagerström – Gravidade à Dependência de Nicotina

LR – FAGER 1 - Quanto tempo depois de acordar fuma o primeiro cigarro?

- 0 - Após 60 minuto
- 1 - Entre 31 a 60 minutos
- 2 - Entre 06 a 30 minutos
- 3 - Nos primeiros 5 minutos

LS – FAGER 2 - Você acha difícil não fumar em lugares onde é proibido, como em igrejas, bibliotecas, local de trabalho, shoppings, etc?

- 0 - Não
- 1 - Sim

LT – FAGER 3 - Qual cigarro do dia traz mais satisfação?

- 0 - Outros
- 1 - O primeiro da manhã

LU – FAGER 4 - Quantos cigarros você fuma por dia?

- 0 - Menos de 10
- 1 - De 11 a 20
- 2 - De 21a 30
- 3 - Mais de 31

LV – FAGER 5 - Você fuma mais pela manhã?

- 0 - Não

1 - Sim

LW – FAGER 6 - Você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo?

0 - Não

1 - Sim

Escala de abstinência de nicotina de Minnesota (MNWS)

Por favor, dê sua nota de acordo com os últimos 7 dias:

LX– MINNE1 - Raiva, irritabilidade e frustração

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

LY - MINNE2 - Ansiedade e nervosismo

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

LZ – MINNE3 - Humor deprimido e tristeza

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MA – MINNE4 - Desejo e fissura para fumar

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MB – MINNE5 - Dificuldade de concentração

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MC – MINNE6 - Aumento do apetite, fome e ganho de peso

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MD - MINNE7 - Insônia, problemas de sono e acordar a noite

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

ME - MINNE8 - Incapacidade de relaxar

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MF - MINNE9 - Impaciência

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MG - MINNE10 – Obstipação

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MH - MINNE11 - Tontura

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MI - MINNE12 – Tosse

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MJ - MINNE13 - Pesadelo, sonhos

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

MK - MINNE14 – Náusea

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

ML - MINNE15 - Nó na garganta

- 0 – nada
- 1 – muito pouco
- 2 – leve
- 3 – moderado
- 4 – muito

ASSIST – TABACO (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda ...)

MM –ASSITab1 - Na sua vida você já usou DERIVADOS DO TABACO?

- 0 – não
- 3 – sim

MN - ASSITab2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DERIVADOS DO TABACO?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

MO – ASSITab3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DERIVADOS DO TABACO?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

MP – ASSITab4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DERIVADOS DO TABACO resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente

7 – diariamente

MQ – ASSITab5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de DERIVADOS DO TABACO você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca
5 – 1 a 2 vezes
6 – mensalmente
7 – semanalmente
8 – diariamente

MR – ASSITab6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de DERIVADOS DO TABACO?

0 - NÃO, nunca
3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
6 – Sim, nos últimos 3 meses

MS – ASSITab7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de DERIVADOS DO TABACO?

0 - NÃO, Nunca
3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – ÁLCOOL (cerveja, vinho, destilados – pinga, uísque ...)

MT – ASSIAIc1 - Na sua vida você já usou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – não e 3 – sim

MU – ASSIAIc2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – nunca
2 – 1 a 2 vezes
3 – mensalmente
4 – semanalmente
6 – diariamente

MV – ASSIAIc3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – nunca
3 – 1 a 2 vezes
4 – mensalmente
5 – semanalmente
6 – diariamente

MW – ASSIAIc4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de BEBIDAS ALCOÓLICAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

MX – ASSIAIc5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

MY – ASSIAIc6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

MZ – ASSIAIc7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – MACONHA (baseado, erva, haxixe ...)

NA – ASSIMac1 - Na sua vida você já usou MACONHA?

- 0 – não
- 3 – sim

NB – ASSIMac2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou MACONHA?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

NC – ASSIMac3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir MACONHA?

- 0 – nunca

- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

ND – ASSIMac4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de MACONHA resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

NE – ASSIMac5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de MACONHA você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

NF – ASSIMac6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de MACONHA?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

NG – ASSIMac7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de MACONHA?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – COCAÍNA/CRACK (pó, pedra, branquinha, nuvem ...)

NH – ASSICoc1 - Na sua vida você já usou COCAÍNA/CRACK?

- 0 – não
- 3 – sim

NI – ASSICoc2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou COCAÍNA/CRACK?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

NJ – ASSICoc3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir COCAÍNA/CRACK?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

NK – ASSICoc4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de COCAÍNA/CRACK resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

NL – ASSICoc5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de COCAÍNA/CRACK você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

NM – ASSICoc6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de COCAÍNA/CRACK?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

NN – ASSICoc7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de COCAÍNA/CRACK?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – ESTIMULANTES (bolinhas, rebites ...)

NO – ASSIANf1 - Na sua vida você já usou ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 – não
- 3 – sim

NP – ASSIANf2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

NQ – ASSIANf3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

NR – ASSIANf4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

NS – ASSIANf5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

NT – ASSIANf6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

NU – ASSIANf7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – INALANTES (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter ...)

NV – ASSI-Ina1 - Na sua vida você já usou INALANTES?

- 0 – não
- 3 – sim

NW – ASSI-Ina2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou INALANTES?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

NX – ASSI-Ina3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir INALANTES?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

NY – ASSI-Ina4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de INALANTES resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

NZ – ASSI.Ina5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de INALANTES você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

OA – ASSI.Ina6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de INALANTES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

OB – ASSI.Ina7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de INALANTES?

- 0 - NÃO, nunca

- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – HIPNÓTICOS E SEDATIVOS (remédios para dormir, diazepam, lorax ...)

OC – ASSIHip1 - Na sua vida você já usou HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 – não
- 3 – sim

OD – ASSIHip2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

OE – ASSIHip3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

OF – ASSIHip4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

OG – ASSIHip5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

OH – ASSIHip6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

OI – ASSIHip7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST = DROGAS ALUCINÓGENAS (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)

OJ – ASSIALu1 - Na sua vida você já usou DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 – não

3 – sim

OK – ASSIALu2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

OL – ASSIALu3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

OM – ASSIALu4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DROGAS ALUCINÓGENAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

ON – ASSIALu5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de DROGAS ALUCINÓGENAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

OO – ASSIAlu6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 - NÃO, nunca
3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
6 – Sim, nos últimos 3 meses

OP – ASSIAlu7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 - NÃO, nunca
3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – OPIOIDES (heroína, morfina, metadona, coldeína ...)

OQ – ASSIOpi1 - Na sua vida você já usou OPIOIDES?

0 – não
3 – sim

OR – ASSIOpi2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou OPIOIDES?

0 – nunca
2 – 1 a 2 vezes
3 – mensalmente
4 – semanalmente
6 – diariamente

OS– ASSIOpi3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir OPIOIDES?

0 – nunca
3 – 1 a 2 vezes
4 – mensalmente
5 – semanalmente
6 – diariamente

OT – ASSIOpi4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de OPIÓIDES resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca
4 – 1 a 2 vezes
5 – mensalmente
6 – semanalmente
7 – diariamente

OU – ASSIOpi5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de OPIÓIDES você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

OV – ASSIOpi6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de OPIÓIDES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

OW – ASSIOpi7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de OPIÓIDES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – OUTROS especificar: _____

OX – ASSIOut1 - Na sua vida você já usou OUTROS ?

0 – não e 3 – sim

OY – ASSIOut2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou OUTROS?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

OZ – ASSIOut3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir OUTROS?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

PA – ASSIOut4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de OUTROS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

PB – ASSIOut5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de OUTROS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

PC – ASSIOut6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de OUTROS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

PD – ASSIOut7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de OUTROS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

Seção de ISDA

PE- ISDA1 - Quantas Internações em hospital geral no último ano?

--	--

PF- ISDA2 - Sofreu de gripe nos últimos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PG – ISDA3 - Sofreu de alguma Infecção nos últimos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PH - ISDA4 - Sofreu de alguma alergia nos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PI – ISDA5 - Tem asma?

- 0 – não
- 1 – sim

PJ – ISDA6 - Tem atopia?

- 0 – não
- 1 – sim

PK- ISDA7 – Tem diabetes mellitus tipo II?

0 – não
1 – sim

PL – ISDA8 - Tem hipertensão arterial?

0 – não
1 – sim

PM – ISDA9 - Tem ou teve algum problema cardíaco (AVC, infarto ou angina)?

0 – não
1 – sim

PN – ISDA10 - Tem Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC?

0 – não
1 – sim

PO – ISDA11 - Tem dislipidemia?

0 – não
1 – sim

PP– ISDA12 - Teve câncer?

0 – não
1 – sim, especifique: _____

PQ - ISDA13 - Tem epilepsia/crise convulsiva?

0 – não
1 – sim

Seção de história familiar

Familiar de primeiro grau = pai, mãe, irmãos e filhos

PR – HFAM1 – Sua mãe fumou em sua gestação?

0 – não
1 – sim
99999 – não sei

PS – HFAM2 - Tabagismo em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

PT – HFAM3 - Dependência de álcool em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

PU - HFAM4 - Dependência de substância ilícita em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PV – HFAM5 - Depressão em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

PW– HFAM6 - Transtorno Bipolar em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

PX - HFAM7 - Tentativa de suicídio em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

PY – HFAM8 – Esquizofrenia em familiar de primeiro grau?

0 – não
1 – sim

SEÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

PZ – CGI - Impressão Clínica Global

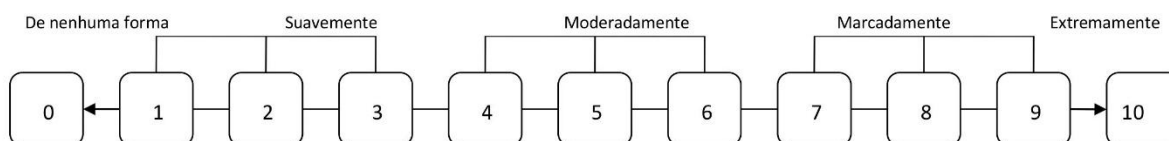
Considerando sua experiência, qual o grau de severidade da doença neste paciente no momento?

- 1 - Não está doente
- 2 - Muito leve
- 3 – Leve
- 4 – Moderado
- 5 – Acentuado
- 6 – Grave
- 7 - Extremamente grave

Escala de Incapacidade de Sheehan

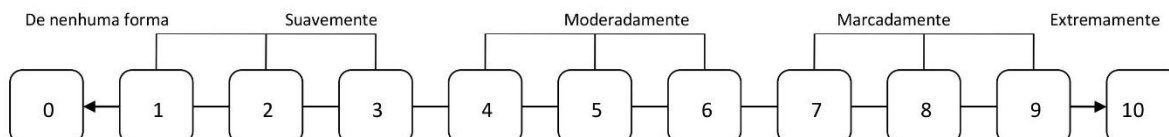
Trabalho/Escola

QA – She1 - Os sintomas têm interrompido suas atividades no trabalho/escola:



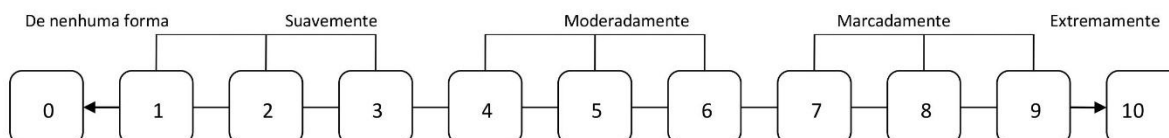
Vida Social

QB – She2 - Os sintomas têm interrompido sua vida social:



Vida familiar/responsabilidades do lar

QC – She3 - Os sintomas têm interrompido sua vida familiar/responsabilidades do lar:



QD –She4 - Dias perdidos – Os sintomas têm causado faltas no trabalho, escola ou têm causado incapacidade em trabalhar em casa?

Dias perdidos/faltas no último mês:

QE– She5 - Dias improdutivos – Mesmo que tenha ido ao trabalho e escola ou trabalho em casa, os sintomas têm diminuído sua produtividade?

Dias improdutivos no último mês (apesar de ter ido à escola/trabalho sua produtividade estava a):

WHOQOL – ABREVIADO

QF - WHO1 - Como você avaliaria sua qualidade de vida?

- 1 – muito ruim
- 2 – ruim
- 3 –nem ruim nem boa
- 4 – boa
- 5 - muito boa

QG - WHO2 - Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

QH - WHO3 - Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – mais ou menos
- 4 – bastante
- 5 - extremamente

QI – WHO4 - O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – mais ou menos
- 4 – bastante
- 5 - extremamente

QJ - WHO5 - O quanto você aproveita a vida?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – mais ou menos
- 4 – bastante
- 5 - extremamente

QK - WHO6 - Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – mais ou menos
- 4 – bastante
- 5 - extremamente

QL - WHO7 - O quanto você consegue se concentrar?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – mais ou menos
- 4 – bastante
- 5 - extremamente

QM - WHO8 - Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – mais ou menos
- 4 – bastante
- 5 - extremamente

QN - WHO9 - Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – mais ou menos
- 4 – bastante
- 5 - extremamente

QO - WHO10 - Você tem energia o suficiente para o seu dia-a-dia?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – médio
- 4 – muito
- 5 – completamente

QP - WHO11 - Você é capaz de aceitar sua aparência física?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – médio
- 4 – muito
- 5 – completamente

QQ - WHO12 - Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – médio
- 4 – muito
- 5 – completamente

QR - WHO13 - Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – médio
- 4 – muito
- 5 – completamente

QS - WHO14 - Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?

- 1 – nada
- 2 – muito pouco
- 3 – médio
- 4 – muito
- 5 – completamente

QT - WHO15 - Quão bem você é capaz de se locomover?

- 1 - muito ruim
- 2 – ruim

- 3 – nem ruim nem bom
- 4 – bom
- 5 – muito bom

QU - WHO16 - Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

QV - WHO17 - Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar atividades do seu dia-a-dia?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

QW - WHO18 - Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

QX - WHO19 - Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

QY - WHO20 – Quão satisfeito você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

QZ - WHO21 – Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

RA - WHO22 - Quão satisfeito(a) você está com o apoio que recebe de seus amigos?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

RB - WHO23 - Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

RC - WHO24 - Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

RD - WHO25 - Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?

- 1 – muito insatisfeito
- 2 – insatisfeito
- 3 – nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 – satisfeito
- 5 – muito satisfeito

RE - WHO26 - Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?

- 1 – nunca
- 2 – algumas vezes
- 3 – frequentemente
- 4 – muito frequentemente
- 5 - sempre

IPAQ– International Physical Activity Questionnaire – versão 6

Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL. Por favor responda cada questão *mesmo* que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades comomeio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.

RF - IPAQ1a - Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades LEVES ou MODERADAS por pelo menos 10 minutos, que façam você suar POUCO ou aumentem LEVEMENTE sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

RG - IPAQ1b - Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA no total, em minutos?

RH - IPAQ2a – Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

RI - IPAQ2b - Nos dias em que você faz essas atividades por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total, em minutos, você gastou?

II - ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

RJ – IPAQII.1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

- 0 – Não
1 – Sim

RK – IPAQII.1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha?

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta, em minutos:

RL – IPACII.1c . Andando rápido

RM – IPACII.1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves

RN – IPACII.1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção pesada ou trabalhar com enxada, escavar

ATIVIDADE FÍSICA EM CASA

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito *em casa* durante uma semana normal:

RO – IPACII.2a . Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar:

RP – IPAQII.2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA, em minutos?

RQ – IPAQII.2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço *moderado* como varrer, rastelar, podar:

RR – IPAQII.2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta POR DIA, em minutos?

RS – IPAQII.2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço vigoroso ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

RT – IPAQII.2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta POR DIA, em minutos?

ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

RU – IPAQ.3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

RV – IPAQ.3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta caminhando? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

RW – IPAQ.3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

RX – IPAQ.3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

Dados antropométricos de Síndrome Metabólica

RY – SMe1 - Altura do paciente, em metros

RZ - SMe2 - Peso em Quilogramas

SA – SMe3 - Pressão arterial sistólica, em mmHg

SB – SMe4 - Pressão arterial diastólica, em mmHg

SC – SMe5 - Frequência Cardíaca

SD – SMe6 - Circunferência Abdominal, em centímetros

SE – Mono% - Monóxido de carbono em %

SF – Monoppm – Monóxido de carbono em p.p.m.

Seção com uso de medicações

SG - Med1 - Uso atual de antidepressivos?

0 – não e 1 – sim

SH - Med2 - Uso passado de antidepressivos?

0 – não e 1 – sim

SI - Med3 - Período livre de antidepressivos em semanas

0 – está em uso, 1 – 1 semana... até 24 semanas

SJ - Med4 - Uso atual de antipsicóticos ?

0 – não e 1 – sim

SK - Med5 - Uso passado de antipsicóticos?

0 – não e 1 – sim

SL - Med6- Período livre de antipsicóticos em semanas

0 – está em uso, 1 – 1 semana... até 24 semanas

SM - Med7 – Uso atual de lítio?

0 – não e 1 – sim

SN - Med8 - Uso passado de lítio?

0 – não e 1 – sim

SO - Med9- Período livre de lítio em semanas

0 – está em uso, 1 – 1 semana... até 24 semanas

SP – Med10 - Uso atual de estabilizadores de humor?

0 – não e 1 – sim

SQ – Med11 - Uso passado de estabilizadores de humor?

0 – não e 1 – sim

SR – Med12 - Período livre de estabilizadores de humor em semanas

0 – está em uso, 1 – 1 semana... até 24 semanas

SS - Med13 - Uso atual de anticonvulsivantes para epilepsia?

0 – não e 1 – sim

ST – Med14 - Uso atual de sedativos?

0 – não e 1 – sim

SU – Med15 - Uso passado de sedativos?

0 – não e 1 – sim

SV – Med16 - Período livre de sedativos em semanas

SW – Med17 - Uso atual de anti-hipertensivos?

0 – não e 1 – sim

SX – Med18 - Uso passado de anti-hipertensivos?

0 – não e 1 – sim

SY – Med19 - Período livre de anti-hipertensivos em semanas

SZ – Med20 - Uso atual de antidiabéticos?

0 – não e 1 – sim

TA – Med21 - Uso passado de antidiabéticos?

0 – não e 1 – sim

TB – Med22 - Período livre de antidiabéticos

TC – Med23 - Uso atual de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TD – Med24 - Uso passado de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TE – Med25 - Período livre de aspirina

TF – Med26 - Uso atual de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TG – Med27 - Uso passado de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TH – Med28 - Período livre de estatinas em semanas

TI – Med29 - Uso atual de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TJ – Med30 - Uso passado de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TK – Med31 - Período livre de hormônios em semanas

TL – Med32 - Uso atual de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TM – Med33 - Uso passado de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TN– Med34 - Período livre de ômega – 3 em semanas

TO – Med35 - Uso atual de antioxidantes? (NAC, ácido fólico, co-enzima Q10, cúrcuma, complexo de antioxidantes)

0 – não e 1 – sim

TP – Med36 - Uso passado de antioxidantes?

0 – não e 1 – sim

TQ – Med37 - Período livre de antioxidantes em semanas

TR – Med38 - Uso atual de de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TS – Med39 - Uso passado de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TT – Med40 - Período livre de polivitamínicos em semanas

TU – Med41 - Uso atual de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TV – Med42 - Uso passado de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TW– Med43 - Período livre de Corticosteroides em semanas

TX– Med44 - Uso atual de AINE (antiinflamatório não-esteróide)?

0 – não e 1 – sim

TY – Med45 - Uso passado de AINE (antiinflamatório não-esteróide)?

0 – não e 1 – sim

TZ – Med46 - Período livre de AINE (antiinflamatório não-esteróide)