



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

REGINA CÉLIA BUENO REZENDE MACHADO

**ANÁLISE DAS COMORBIDADES RELACIONADAS AO
TRANSTORNO POR USO DO TABACO E O TRATAMENTO
COMPLEMENTAR DA N-ACETILCISTEÍNA PARA CESSAÇÃO DO
TABAGISMO**

REGINA CÉLIA BUENO REZENDE MACHADO

**ANÁLISE DAS COMORBIDADES RELACIONADAS AO
TRANSTORNO POR USO DO TABACO E O TRATAMENTO
COMPLEMENTAR DA N-ACETILCISTEÍNA PARA
CESSAÇÃO DO TABAGISMO.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Odebrecht Vargas Nunes

Londrina
2018

REGINA CÉLIA BUENO REZENDE MACHADO

**ANÁLISE DAS COMORBIDADES RELACIONADAS AO
TRANSTORNO POR USO DO TABACO E O TRATAMENTO
COMPLEMENTAR DA N-ACETILCISTEÍNA PARA CESSAÇÃO DO
TABAGISMO.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Sandra Odebrecht
Vargas Nunes
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Dra. Ana Carolina Rossaneis
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Mariana Ragassi Urbano
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Davi Roberto do Carmo
Universidade Estadual de Londrina – UEL

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

Londrina, 01 de fevereiro de 2018.

DEDICO

A **Deus**, pelo presente da Vida.

Ao **Anderson**, companheiro, meu grande incentivador que nos mostra a importância da família, o caminho da honestidade e persistência.

As minhas filhas **Ivana e Caroline** – suas vidas são a alegria da minha alma! Obrigada pela presença e ajuda em todos os momentos.

Aos Meus Pais, **Antonio** (in memorian) e **Maria de Lourdes** pelos ensinamentos da vida e da presença constante.

“Cada pessoa que passa em nossa vida, passa sozinha, é porque cada pessoa é única e nenhuma substitui a outra! Cada pessoa que passa em nossa vida passa sozinha e não nos deixa só porque deixa um pouco de si e leva um pouquinho de nós. Essa é a mais bela responsabilidade da vida e a prova de que as pessoas não se encontram por acaso.” **Charles Chaplin**

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Profª Drª **Sandra Odebrecht Vargas Nunes**, têm o dom no ensino da ciência, minha gratidão pela sua generosidade em compartilhar seus conhecimentos, pela ajuda constante para realização deste trabalho.

À Profª Drª **Mariana Urbano Ragassi** pela dedicação e disponibilidade na realização das análises estatísticas e pelos ensinamentos na conclusão da pesquisa.

Ao Dr **Heber Odebrecht Vargas** pela disponibilidade de ajudar e orientar em todos os momentos necessários.

Ao Prof. Dr. **David Roberto do Carmo**, pelo incentivo e ajuda em todos os momentos.

“O Mestre na arte da vida faz pouca distinção entre o seu trabalho e o seu lazer, entre a sua mente e o seu corpo, entre a sua educação e a sua recreação, entre o seu amor e a sua religião. Ele dificilmente sabe distinguir um corpo do outro. Ele simplesmente persegue sua visão de excelência em tudo que faz, deixando para os outros a decisão de saber se está trabalhando ou se divertindo. Ele acha que está sempre fazendo as duas coisas simultaneamente.”

Autor desconhecido

AGRADECIMENTOS

A **equipe e pacientes** do Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário e aos **colaboradores** da Universidade Estadual de Londrina que viabilizaram esse trabalho.

Aos **Colegas do grupo de pesquisa** que colaboraram com a pesquisa e nos confortaram em muitos momentos dessa trajetória.

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

MACHADO, RCBR. **Análise das Comorbidades Relacionadas ao Transtorno por Uso do Tabaco e o Tratamento Complementar da N-Acetilcisteína para Cessação do Tabagismo.** 2017. 178 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

RESUMO

Objetivos: Os principais objetivos do estudo foram analisar em pacientes com Transtorno por uso do tabaco, comorbidades clínicas, psiquiátricas, maus-tratos na infância e biomarcadores, bem como avaliar os efeitos da NAC como tratamento complementar na cessação do tabaco e alterações inflamatórias e de perfil lipídico. O estudo foi realizado no Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo, localizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina, credenciado para abordagem e tratamento do fumante pelo Ministério da Saúde. Para o estudo transversal a população foi constituída por fumantes atuais (n = 129) e nunca fumantes (n = 85). Aplicou-se um questionário estruturado para avaliar dados sociodemográficos, clínicos, histórico familiar de tabagismo, tabagismo materno durante a gravidez e medidas antropométricas e escalas validadas como o ASSIST - Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Tabaco e Outras Substâncias, Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina, Questionário sobre Traumas na Infância, Escala de Avaliação da Depressão e de Ansiedade de Hamilton e uma entrevista clínica estruturada para diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior e Transtorno por Uso de Tabaco pelos médicos psiquiátricos pesquisadores do grupo de pesquisa. Foram mensurados os níveis séricos de proteína C-reativa, fator de necrose tumoral alfa, receptor de TNF solúvel, leptina, e biomarcadores de perfil lipídico. Para o estudo de segmento realizou-se um ensaio clínico com a N-acetilcisteína (NAC) duplo-cego de 12 semanas controlado por placebo; Os pacientes que após 4 semanas de tratamento convencional que não pararam de fumar ou que não reduziram os cigarros diariamente por meio de medições do monóxido de carbono expirado, foram convidados a participar do estudo NAC (1800mg / dia) que foi adicionado ao tratamento convencional. Para o ensaio clínico, dos 129 com TUT, encontrou-se 76 pacientes com intenção de tratar e destes 42 não foram elegíveis por critérios de exclusão, não aceitaram participar ou já cessaram o uso de tabaco no primeiro mês de tratamento convencional, sendo 34 pacientes com intenção de tratar foram elegíveis. **Resultados:** Os fumantes atuais apresentaram maior prevalência para o transtorno depressivo maior, problemas de álcool, tabagismo materno durante a gravidez, abuso emocional na infância e história familiar de tabagismo em comparação com nunca fumantes. Os fumantes apresentaram níveis significativamente mais baixos de leptina, colesterol de lipoproteína de baixa densidade, índices de risco mais altos de Castelli I e II, níveis mais de hidroperóxido lipídico do que nunca fumantes. Os fumantes pesados tiveram inflamação, níveis mais elevados de sTNF-R1 do que fumantes leves. No ensaio clínico com NAC, os participantes que receberam NAC apresentaram redução estatisticamente significativa nos níveis sTNF-R2, índices de risco de Castelli I e II em comparação com aqueles que receberam placebo. **Conclusões:** fumantes atuais e fumantes pesados apresentaram ocorrências de comorbidades clínicas e psiquiátricas em comparação com nunca fumantes. O estudo fornece evidências de que a detecção

de comorbidades clínicas e psiquiátricas nos fumantes atuais possibilita oferecer tratamentos personalizados para cessação do tabagismo. O tratamento complementar da NAC na cessação do tabagismo apresenta redução da inflamação, o que evidencia que seu uso pode reduzir as doenças relacionadas ao tabaco.

Palavras – chaves: Transtorno do uso do tabaco. Depressão. abuso infantil. Comorbidades. Inflamação. N- Acetilcisteína.

MACHADO, RCBR. **Analysis of Comorbidities Related to Tobacco Use Disorder and Complementary Treatment of N-Acetylcysteine for Cessation of Smoking.** 2017. 178 pp. Thesis (Doctorate in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2017.

ABSTRACT

Objectives: The main objectives of the study were the analysis of patients with tobacco use disorder, clinical comorbidities, psychiatric, childhood maltreatment and biomarkers, as well to evaluate the effects of NAC as a complementary treatment in smoking cessation and inflammatory changes and lipid profile . The study was carried out at the Reference Center for Tobacco Approach and Treatment, located at the Specialty Clinic of the University Hospital of the State University of Londrina, accredited to approach and treatment of the smoker by the Ministry of Health. For the cross-sectional study the population was constituted by current smokers (n = 129) and never smokers (n = 85). A structured questionnaire was applied to evaluate sociodemographic, clinical data, family history of smoking, maternal smoking during pregnancy and anthropometric measures and validated scales such as ASSIST - Alcohol, Tobacco and Other Substance Involvement Screening Test, Fagerström Test for Nicotine Dependence, Childhood Trauma Questionnaire, Hamilton Depression and Anxiety Assessment Scale, and a structured clinical interview for the diagnosis of Major Depressive Disorder and Tobacco Use Disorder by psychiatric physicians in the research group. Levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, soluble TNF receptor, leptin, and lipid profile biomarkers were measured. For the segmental study was performed a clinical trial with placebo-controlled 12-week double-blind N-acetylcysteine (NAC); Patients who, after 4 weeks of conventional treatment, did not stop smoking or did not reduce their daily cigarettes through measurements of expired carbon monoxide, were invited to participate in the NAC study (1800mg / day) added to conventional treatment. For the clinical trial, of the 129 patients with TUT, it was found 76 patients with intention to treat, and 42 of these were not eligible for exclusion criteria, or did not accept to participate or have already ceased smoking in the first month of conventional treatment, 34 patients with intention were eligible. **Results:** Current smokers presented higher prevalence for major depressive disorder, alcohol problems, maternal smoking during pregnancy, emotional abuse in childhood and family history of smoking compared to never smokers. Smokers had significantly lower levels of leptin, low density lipoprotein cholesterol, higher risk indexes of Castelli I and II, more levels of lipid hydroperoxide than ever smokers. Heavy smokers had more inflammation, higher levels of sTNF-R1 than mild smokers. In the NAC clinical trial, participants who received NAC had a statistically significant reduction in sTNF-R2 levels, the Castelli I and II risk indexes compared to those receiving placebo. **Conclusions:** current smokers and heavy smokers presented clinical and psychiatric comorbidities in comparison to never smokers. The study provides evidence that the detection of clinical and psychiatric comorbidities in current smokers makes it possible to offer personalized treatments for cessation of smoking. Complementary treatment of NAC in smoking cessation has a reduction in inflammation, evidence that its use may reduce tobacco-related diseases.

Keywords: Tobacco Use Disorder. Depression. Child Abuse. Comorbidities. Inflammation. N-Acetylcysteine.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AEHU	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário
ASSIST	Teste de triagem do envolvimento com álcool, tabaco e outras substâncias.
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
Coex	Monóxido de Carbono no Ar Exalado
CRATT	Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 5ª edição
FTND	Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina
HDRS	Escala de Avaliação da Depressão de Hamilton
HAM-A	Escala de Avaliação de Hamilton Ansiedade
HUL	Hospital Universitário de Londrina
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MARS	Escala de avaliação de adesão à medicação
MNWS	Escala de Minnesota para avaliação de abstinência de Nicotina
MS	Ministério da Saúde
NAC	<i>N</i> -acetilcisteína
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
sTNFR-R1	Transportador Solúvel do Receptor do fator de necrose tumoral 1
sTNFR-R2	Transportador Solúvel do Receptor do fator de necrose tumoral 2
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TB	Transtorno Bipolar
TNF	Fator de Necrose
TUT	Transtorno por Uso de Tabaco
UEL	Universidade Estadual de Londrina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Transtornos Por Uso De Tabaco E Comorbidades	15
2.2	Critérios Diagnósticos Para O Tut E Transtorno Depressivo Maior	16
2.3	Maus-Tratos Ma Infância E Uso De Tabaco Na GestaçãO: Risco Para Transtorno Uso Do Tabaco	20
2.4	Tratamento Do Transtorno Por Uso Do Tabaco	23
2.5	N - Acetilcisteina	25
3	OBJETIVOS	27
3.1	Objetivo Geral	27
3.2	Objetivos Específicos	27
4	METODOLOGIA	28
4.1	Delineamento Da Pesquisa	28
4.2	Local Do Estudo	28
4.3	PopulaçãO Do Estudo	29
4.4	Coleta De Dados	30
4.5.	Instrumentos Para Coleta De Dados	30
4.5.1	Questionários	31
4.5.2.	Escala	31
4.5.2.1	Escala de AvaliaçãO da DepressãO de Hamilton	31
4.5.2.2	Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Tabaco e Outras Substâncias (ASSIST versãO 3.0)	32
4.5.2.3	Escala de AvaliaçãO de Hamilton Ansiedade	32
4.5.2.4	Questionário sobre Trauma na Infância (Childhood Trauma Questionnaire)	32
4.5.2.5	Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina (FTND)	32
4.5.2.6	Escala de Minnesota para avaliaçãO de abstinência de Nicotina	33
4.5.2.7	Escala de avaliaçãO de adesãO à medicaçãO	33

4.5.2.8	Número de Cigarros Consumidos por dia ao Longo dos Anos (Anos/Maço).....	33
4.5.2.9	Análise do Monóxido de Carbono Exalado	33
4.5.3	Medidas Antropométricas.....	34
4.6	Testes Laboratoriais para Avaliar Biomarcadores Inflamatórios e Estresse Oxidativo	34
4.7	Análise Estatística	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1	ARTIGO 1 – Implications for Co-Morbidities, Maternal Smoking During Pregnancy, and Inflammation in Current Smokers	38
5.2	ARTIGO 2 - Effects of Smoking Cessation on Inflammation and Components of Metabolism with Add-on N-Acetylcysteine	65
6	CONCLUSÕES	90
7	REFERÊNCIAS	91
	APÊNDICES	98
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	99
	APÊNDICE B – Questionários e Escalas de Avaliação Inicial	101
	APÊNDICE C – Questionários e Escalas de Segmento.....	152
	ANEXOS	173
	ANEXO A - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos -	174

1 INTRODUÇÃO

O transtorno por uso de tabaco (TUT) é o maior fator de risco evitável de adoecimento e morte no mundo, principalmente devido a participação do tabaco no aumento e/ou agravamento de doenças cardiovasculares, circulatórias e numerosos tipos de cancer⁽¹⁾. O estudo Global Burden of Diseases, Blessons e Risk Factors 2015 (GBD 2015) informou que o tabagismo continua a ser o principal risco de morte precoce e incapacidade em todo o mundo⁽²⁾.

O TUT é um grave problema de saúde pública decorrente da mortalidade precoce e das comorbidades com doenças clínicas: doenças coronarianas (25%); angina e infarto, doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) (85%); bronquite e enfisema, câncer em geral (30%), do pulmão (90%), boca, laringe, faringe, esôfago, pâncreas, rim, bexiga, colo de útero, doenças cerebrovasculares (25%), úlceras digestivas, infecções respiratórias variadas⁽³⁾.

O TUT apresenta comorbidades clínicas, também com doenças psiquiátricas, sendo uma condição altamente comórbida em pacientes com transtorno bipolar (TB), transtorno depressivo maior (TDM) e outros distúrbios do uso de substâncias. Em média, 40% a 64% dos indivíduos com TDM são fumantes e a dependência do tabaco é duas vezes maior em depressivos^(4,5,6). As vias compartilhadas pelas quais o TUT pode aumentar o risco de desenvolvimento de distúrbios depressivos são, em parte, mediadas por alterações de neurotransmissores, desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, citocinas pró-inflamatórias aumentadas e níveis de proteínas de fase aguda, aumento do estresse oxidativo, níveis reduzidos de antioxidantes que levam a danos aos lipídios, proteínas e DNA^(7,8,9).

Os maus-tratos na infância (abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência emocional e negligência física) e ter mãe que fumou na gestação aumentam o risco de desenvolver o TUT na vida adulta, início precoce do tabaco e apresentar maior dependência do tabaco^(9,10,11,12,13). Os maus-tratos infantis também contribuem para alterações inflamatórias^(14,15,16), desenvolvimento de transtornos depressivos e ansiosos⁽¹⁷⁾, uso de substâncias psicoativas⁽¹⁸⁾ e doenças clínicas e psiquiátricas crônicas na vida adulta⁽¹⁹⁾.

A cessação do tabaco reduz o risco de desenvolver doenças relacionadas ao tabagismo⁽²⁰⁾. O TUT aumenta os biomarcadores inflamatórios, pesquisas evidenciaram aumento dos níveis de proteína- c-reativa (PCR), interleucina -6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), receptor solúvel de TNF 1 e 2 (sTNF -R1 e sTNF -R2) em fumantes atuais com comorbidade com doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica^(21,22).

As estratégias que visam uma redução da prevalência de tabagismo na comunidade são prioridades na saúde pública, pois reduz as doenças relacionadas ao uso do tabaco. As intervenções de tratamento farmacoterapêutico de primeira linha para a cessação do tabagismo foram a reposição de nicotina, as terapias de agonista parcial de receptor de acetilcolina nicotínica alfa4beta2 (vareniclina), bem como o inibidor da recaptção de norepinefrina-dopamina (bupropiona)⁽²³⁾.

Mais de 80% dos indivíduos com TUT já tentaram a cessação, enquanto 60% recaem no prazo de 1 semana menos de 5% permanecem abstinentes por um período longo⁽²⁴⁾. Observamos que as terapias disponíveis apresentam eficácia limitada, indicando uma necessidade urgente de um tratamento mais eficaz para a cessação do tabaco e a redução das doenças relacionadas ao tabagismo.

A *N*-acetilcisteína (NAC) é um suplemento nutracêutico . NAC pode ser eficaz no tratamento de TUT com base no seu papel de precursor da glutathione antioxidante. NAC é um agente que restaura os níveis de glutathione e modula a transmissão glutamatérgica, neurotrofinas e vias inflamatórias^(25,26,27).

O envolvimento da projeção de glutamato do córtex pré-frontal ao núcleo accumbens está relacionado a diminuição da capacidade de controle do desejo da substância⁽²⁸⁾. Dessa forma, a NAC atua na modulação do glutamato, mostrando eficácia na fissura⁽²⁹⁾.

Estratégias visando à redução na prevalência do tabagismo dentro da comunidade, com intervenções eficazes e de baixo custo, são uma prioridade-chave da saúde pública. Embora as terapias disponíveis tenham eficácia comprovada, na prática as taxas de sucesso são baixas e as taxas de recaída são elevadas, indicando a necessidade de tratamentos mais eficazes. A *N*-acetilcisteína (NAC) é um tratamento seguro para potencializar a cessação do tabagismo, tem efeitos antioxidantes e é amplamente disponível, acessível e tolerável. A NAC tem eficácia no tratamento de transtornos de humor⁽³⁰⁾, esquizofrenia⁽³¹⁾ e uso de substâncias aditivas^(27,32), com provas preliminares de

um papel no tratamento do tabagismo, bem como ação antioxidante em reduzir os biomarcadores de inflamação⁽³³⁾ e componentes de perfil lipídico .

Pesquisas que visam analisar comorbidades clínicas e psiquiátricas relacionadas com o TUT, maus-tratos na infância, uso de tabaco na gestação, biomarcadores inflamatórios, bem como os efeitos da NAC como tratamento complementar na cessação do tabagismo e na redução de inflamação são necessárias, pois a identificação do tabagismo e comorbidades, bem como uso de novas abordagens de cessação do TUT poderão reduzir morbidade e mortalidade de doenças relacionadas com o tabagismo .

Considerando os pacientes com TUT as seguintes hipóteses foram consideradas:

A. Fumantes atuais tiveram maiores trauma na infância, comorbidade com episódios depressivos, com transtornos de ansiedade, transtorno por uso de substâncias psicoativas, maior risco de suicídio, pior funcionalidade, pior qualidade de vida, comorbidades com doenças relacionadas ao tabaco, alterações de biomarcadores inflamatórios e perfil lipídico quando comparados aos nunca fumantes.

B. Pacientes com TUT poderão beneficiar-se do tratamento complementar da NAC na cessação do tabagismo, mensurada por carbono exalado e alterar biomarcadores inflamatórios e perfil lipídico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 TRANSTORNOS POR USO DE TABACO E COMORBIDADES

A Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece o tabagismo como uma doença crônica, maior causa isolada evitável de adoecimento e mortes precoces em todo o mundo, responsável pela morte de um a cada dez adultos no mundo, somando cinco milhões de mortes cada ano. Para 2020 a previsão da OMS é de 10 milhões de mortes anuais⁽³⁴⁾, bem como o TUT pode ser considerado a maior causa de morte prevenível no mundo.

O TUT é considerado como um fator de risco para morbidade e mortalidade prematura devido a doenças relacionadas ao tabagismo que causam morte prematura, como as doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer ⁽¹⁾, decorrente de um processo inflamatório crônico ⁽²¹⁾.

O TUT é mais comum em pessoas com doença mental e transtornos de abuso de substâncias⁽³⁵⁾. O TUT é uma condição altamente comórbida em pacientes com transtorno bipolar (TB), transtorno depressivo maior (TDM) e outros distúrbios do uso de substâncias. Os fumantes apresentam duas vezes mais chances de ter depressão que não fumantes⁽⁵⁾.

A cessação do tabaco é um processo dinâmico que envolve várias tentativas sem sucesso até conseguir uma remissão definitiva. A maioria dos fumantes realiza de três a dez tentativas até obter a abstinência definitiva⁽³⁶⁾. Indivíduos com TUT e transtornos depressivos têm maior risco de não cessar o consumo do tabaco que os fumantes não depressivos ⁽³⁷⁾.

2.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA O TUT E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Na quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) os transtornos relacionados ao tabaco são chamados de TUT⁽³⁸⁾.

No DSM-5, os critérios diagnósticos para o TUT são os seguintes: um problemático uso de tabaco causando prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por pelo menos dois dos 11 critérios possíveis, presentes em um período de 12 meses:

1. Uso do tabaco em quantidades crescentes ou em períodos de tempo mais longos.
2. Desejo persistente ou esforços mal sucedidos no controle de uso do tabaco.
3. Significativo gasto de tempo em atividades necessárias para obter ou usar tabaco.
4. Fissura, forte desejo ou urgência para fazer uso do tabaco.
5. Uso recorrente do tabaco resultando em falha no cumprimento de obrigações importantes em trabalho, escola ou ambiente doméstico.
6. Uso contínuo do tabaco, apesar de obter persistentes ou recorrentes problemas sociais ou interpessoais, causados ou exacerbados pelos efeitos do tabaco.
7. Abandono ou redução de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso do tabaco.
8. Uso recorrente do tabaco em situações onde é fisicamente arriscado (ex.: fumar na cama).
9. Uso continuado do tabaco, apesar do conhecimento sobre possuir problema físico ou psicológico, persistente ou recorrente, causado ou exacerbado pelo tabaco.
10. Tolerância, definida por um dos seguintes critérios:
 - A. Necessidade de aumento significativo das quantidades de tabaco para atingir o efeito desejado.
 - B. Redução significativa do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de tabaco.
11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes critérios:
 - A.- A síndrome de abstinência típica do tabaco.
 - B.- O uso do tabaco (ou de substância correlata, como nicotina) para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

A síndrome de abstinência de nicotina ou tabaco é caracterizada pelos seguintes critérios: ⁽³⁸⁾

A.- Uso diário de nicotina ou tabaco por, pelo menos, algumas semanas.

B.- Cessaçã abrupta do uso de nicotina ou tabaco, ou reduçã na quantidade do uso de nicotina ou de tabaco, seguidos, dentro de 24horas (ou mais), por quatro (ou mais) dos seguintes sintomas:

- 1- Irritabilidade, frustraçã ou raiva;
- 2- Ansiedade;
- 3- Dificuldade de concentraçã;
- 4- Aumento do apetite;
- 5- Inquietaçã;
- 6- Humor deprimido;
- 7- Insônia.

C- Os sinais ou sintomas no Critério B causam sofrimento clinicamente significativo ou comprometimento no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas de funcionamento importantes.

D- Os sinais ou sintomas nã levam a uma condiçã médica geral e nem são melhor explicados por outro transtorno mental.

Estes sintomas tãem um pico nos primeiros dias e tendem a desaparecer dentro de um mês.

Para os critérios diagnósticos de Fumantes Pesados utiliza-se o teste de Fagerström para Dependência de Nicotina ou Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) que tem o objetivo de estimar o grau de dependência da nicotina, é constituído de seis questões que estão descritas abaixo⁽³⁹⁾. Uma soma acima de seis pontos indica que, provavelmente, o paciente terá desconforto significativo (síndrome de abstinência) ao deixar de fumar⁽⁴⁰⁾.

Fagerström para Dependência de Nicotina:

1- Quanto tempo depois de acordar você fuma o primeiro cigarro?

- () mais de 60 min _____ 0
 () entre 31 e 60 min _____ 1
 () entre 6 e 30 min _____ 2
 () menos de 6 min _____ 3

2- Você tem dificuldade de ficar sem fumar em locais proibidos?

- () não _____ 0
 () sim _____ 1

3- O primeiro cigarro da manhã é o que traz mais satisfação?

- () não _____ 0
 () sim _____ 1

4- Você fuma mais nas primeiras horas da manhã do que no resto do dia?

- () não _____ 0
 () sim _____ 1

5- Você fuma mesmo quando acamado por doença?

- () não _____ 0
 () sim _____ 1

6- Quantos cigarros você fuma por dia?

- () menos de 11 _____ 0
 () de 11 a 20 _____ 1
 () de 21 a 30 _____ 2
 () mais de 30 _____ 3

Para calcular anos-maço ou carga tabágica utiliza-se o número de cigarros consumidos por dia, dividido por 20 (1 maço = 20 cigarros) e multiplicado pelo número de anos em que o paciente fumou.

Segundo o DSM-5⁽³⁸⁾, os critérios diagnósticos para o transtorno depressivo maior são os seguintes:

Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer:

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo.

2. Diminuição do interesse/ prazer em todas ou quase todas atividades.
3. Perda ou ganho significativo de peso.
4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
5. Agitação ou retardo psicomotor.
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada.
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
 - A. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
 - B. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.
 - C. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.

2.3 MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E USO DE TABACO NA GESTAÇÃO: RISCO PARA TRANSTORNO USO DO TABACO

As consequências de Maus tratos na infância tanto a curto quanto a longo prazo são consideradas um grande problema de saúde pública^(41,19). Indivíduos adultos expostos a maus tratos infantis e uso de tabaco na gestação apresentam maior risco de desenvolver o início do tabaco, tornarem-se mais dependentes de nicotina^(9,10,11,12,13).

Segundo a OMS, as consequências para a saúde dos que sofreram maus-tratos na infância podem ser físicas, sexual e reprodutiva, psicológico e comportamental e outras consequências a longo prazo, conforme descritas na tabela abaixo⁽¹⁹⁾.

Consequências para a saúde do abuso infantil
<p>Físicas</p> <p>Lesões: abdominal / torácica</p> <p>Lesões cerebrais</p> <p>Queimaduras</p> <p>Lesões do sistema nervoso central</p> <p>Fraturas</p> <p>Lacerações</p> <p>Danos oculares</p>
<p>Sexual e reprodutiva</p> <p>Problemas de saúde reprodutiva</p> <p>Disfunção sexual Doenças sexualmente transmissíveis, incluindo HIV / AIDS</p> <p>Gravidez indesejada</p>
<p>Psicológico e comportamental</p> <p>Abuso de álcool e drogas</p> <p>Comprometimento cognitivo</p> <p>Delinquentes, violentos e outros comportamentos de risco</p> <p>Depressão e ansiedade</p> <p>Atrasos no desenvolvimento</p> <p>Transtornos do sono</p> <p>Sentimentos de vergonha e culpa</p> <p>Hiperatividade</p> <p>Relações precárias</p> <p>Desempenho da escola pobre</p>

Baixa autoestima Transtorno de estresse pós-traumático Distúrbios psicossomáticos Comportamento suicida
Outras consequências para a saúde a mais longo prazo Câncer Doença pulmonar crônica Fibromialgia Síndrome do intestino irritável Doença cardíaca isquêmica Doença hepática Problemas de saúde reprodutiva como infertilidade

Utilizou-se o instrumento autoaplicável denominado Questionário sobre Trauma na Infância (CTQ) o qual é composto por 28 assertivas sobre a infância do indivíduo que, através de uma escala de *linkert* de 05 pontos , marcam as alternativas que mais se adaptam às suas vivências da infância. Os maus-tratos são subdivididos em cinco subtipos (abuso físico, abuso sexual, abuso emocional e psicológico, negligência física e negligência emocional^(42,43), conforme descrição abaixo:

1. Abuso Físico

- Apanhei muito
- Família me bateu, deixou lesões
- Apanhei com cinta, vara corda ou coisas que machucaram
- Fui maltratado fisicamente
- Apanhei tanto que médico, vizinho ou professor notificaram.

2. Abuso sexual

- Tentaram me tocar sexualmente
- Ameaçaram me machucar ou contar mentiras se não fizesse algo sexual
- Tentaram me fazer algo sexual ou assistir coisas de sexo
- Alguém me molestou
- Acredito ter sido abusado sexualmente

3. Abuso emocional e psicológico:

- Familiares me chamaram de coisas: “estupido”, “feio”

- Meus pais preferiram que eu nunca tivesse nascido
- Família disse coisas que me machucaram ou ofenderam
- Fui maltratado emocionalmente
- Fui odiado pela família

4. Negligência física

- Não tive suficiente para comer
- Tinha alguém para proteger ® (pergunta reversa no questionário)
- Tive que usar roupas sujas
- Pais alcoolizados ou drogados
- Família me levava ao médico ® (pergunta reversa no questionário)

5. Negligência emocional

- Família ajudou a sentir importante ® (pergunta reversa no questionário)
- Senti amado® (pergunta reversa no questionário)
- Família cuidava ® (pergunta reversa no questionário)
- Família era unida® (pergunta reversa no questionário)
- Família era fonte de apoio® (pergunta reversa no questionário)

A exposição a maus-tratos pode resultar em implicações bastante relevantes ao desenvolvimento infantil⁽⁴¹⁾.

Essas experiências adversas precoces ativam o eixo hipotálamo – hipófise – adrenal por meio das trilhas que vão da amígdala ao hipotálamo, o fator cortico trófico (CRF) é enviado à hipófise que estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na corrente sanguínea. O ACTH estimula a adrenal a liberar cortisol. O CRF também induz os lócus ceruleus a produzir catecolaminas. O aumento de cortisol e de catecolaminas reduz a imunidade celular e aumenta a imunidade humoral ^(14,17), bem como os maus-tratos na infância podem alterar a epigenética ⁽⁴⁴⁾.

O uso de tabaco durante a gestação pode estar associado a efeitos epigenéticos. A epigenética é um tipo de mudança química no DNA (conhecida como metilação) dos fetos nos recém-nascidos, da exposição dentro do útero do uso de tabaco durante a gestação, essas alteração da metilação do DNA, que leva a desregulação da expressão de microRNA. O uso de tabaco durante a gravidez provoca alterações na química do DNA dos fetos, ou seja afetam a forma como o DNA funciona, podem persistir por longo tempo

ou até serem permanentes, ou seja, deixam marcas que acompanharão o indivíduo pelo resto da vida⁽⁴⁵⁾.

2. 4 TRATAMENTO DO TRANSTORNO POR USO DE TABACO

Durante anos o ato de fumar foi, equivocadamente, interpretado como um estilo de vida. Entretanto, a dependência do tabaco é uma doença crônica com recaídas, a maioria dos fumantes requer 5 a 7 tentativas antes de deixar de fumar⁽⁴⁶⁾.

No Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT), localizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário (AEHU) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) a abordagem e tratamento do fumante incluiu terapia cognitivo-comportamental e utilização de fármacos (bupropiona e reposição de nicotina) de acordo com as diretrizes do Ministério da Saúde no Brasil⁽⁴⁷⁾.

Os grupos terapêuticos consistem de 16 sessões, entre 10 a 15 participantes , de uma hora e meia. Sendo realizada a consulta inicial de avaliação clínica do fumante, seguida de quatro sessões iniciais semanais durante o primeiro mês, duas quinzenais com os mesmos participantes no segundo mês e uma sessão mensal para prevenção de recaída, até completar um ano⁽⁴⁸⁾.

As quatro primeiras sessões do primeiro mês foram estruturadas e orientadas pela equipe técnica do Instituto Nacional de Câncer – Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo e Prevenção Primária de Câncer, com o Programa Deixando de Fumar sem Mistérios onde os participantes recebem informações e estratégias necessárias para direcionar seus esforços na cessação do tabaco⁽⁴⁹⁾.

As sessões temáticas durante a fase de manutenção, que são da quinta à décima sexta, foram elaboradas pelos profissionais de saúde do CRATT onde os pacientes são orientados para prevenção de recaída. Nessas intervenções terapêuticas capacitava-se os pacientes a identificarem situações de risco de recaída e treinava-se habilidades comportamentais de enfrentamento dessas situações e substituições por outros comportamentos⁽⁴⁸⁾.

O modelo de tratamento baseado na abordagem cognitivo-comportamental possibilita que o tratamento seja realizado em grupo ou individualmente, e tem como objetivo auxiliar o fumante a desenvolver habilidades que o auxiliarão a permanecer sem

fumar. A abordagem cognitivo-comportamental combina intervenções cognitivas e treinamento de habilidades comportamentais com o objetivo a detecção de situações de risco que levam o indivíduo a fumar, desenvolvendo estratégias de enfrentamento dessas situações⁽⁵⁰⁾.

As intervenções de tratamento farmacoterapêutico de primeira linha para a cessação do tabagismo são reposição de nicotina, as terapias de agonista parcial de receptor de acetilcolina nicotínica alfa4beta2 (vareniclina), bem como o inibidor da recaptação de norepinefrina-dopamina (bupropiona)⁽⁵¹⁾. A vareniclina que foi altamente mais efetiva em relação ao placebo para a cessação do tabaco (44% contra 17,7%) e contra 5,5 para a bupropiona durante 12 semanas de tratamento⁽⁵²⁾. Por outro lado, a vareniclina está ligada a eventos adversos graves, incluindo humor deprimido, agitação e comportamento suicida⁽⁵³⁾

É evidente necessidade de se estudar e ampliar as opções terapêuticas para o TUT, neste sentido torna-se importante discutir abordagens farmacológicas da modulação via glutamatérgica no núcleo accumbens que reduz a procura da droga como alternativa a serem estudadas. A *N*-acetilcisteína emerge como um fármaco com características que lhe conferem um perfil promissor de resposta terapêutica no TUT⁽⁵⁴⁾.

2.5 N- ACETILCISTEÍNA (NAC) E TRANSTORNOS ADITIVOS

NAC é uma molécula derivada do aminoácido cisteína geralmente utilizada no tratamento de doenças respiratórias, na intoxicação por paracetamol e na prevenção de nefropatia por contraste. A sua meia vida é de cerca de 6 horas⁽⁵⁵⁾. É um suplemento nutracêutico amplamente disponível, tolerável e acessível.

NAC é um agente que restaura os níveis de glutathione e modula a transmissão glutamatérgica, neurotrofinas e vias inflamatórias. Seus efeitos no desejo e na recompensa em distúrbios relacionados às substâncias são em parte através da modulação do glutamato^(25,26,27). O envolvimento do glutamato no córtex pré-frontal ao núcleo accumbens está relacionado à busca de drogas, o desejo recorrente de tomar drogas e a diminuição da capacidade de controle do desejo⁽²⁸⁾.

O mecanismo de ação da NAC para inibir a procura de substâncias aditivas é por meio de restaurar o glutamato, através do aminoácido cisteína, que, por sua vez, é transformada em cistina, a qual induz a produção de glutathione e ativa a bomba de troca cistina-glutamato. O efeito final da NAC em reduzir a fissura da abstinência de nicotina no sistema de neurotransmissão do glutamato poderia ser pela restauração dos níveis aumentados extra-celulares do glutamato no espaço sináptico. A NAC aumenta a ativação do receptor mGluR2/3 presináptico e inibe a neurotransmissão glutamatérgica, por meio de reduzir os receptores N- metil – D-aspartato (NMDA), que leva da indução da plasticidade sináptica, podendo assim prevenir recaída para a procura de substâncias psicoativas⁽²⁹⁾. Assim, o NAC atua como modulação do glutamato, mostrando eficácia na fissura.

NAC é um precursor da L-cisteína que resulta em biossíntese de elevação de glutathione, promove a desintoxicação e elimina radicais livres. Além disso, o NAC pode reduzir as citocinas inflamatórias⁽³³⁾ e reduzir o acúmulo de lipídios hepáticos por níveis mais baixos de triglicerídeos e colesterol no fígado⁽⁵⁶⁾.

Nos estudos realizados com a NAC no tratamento de TUT encontrou-se os seguintes resultados, o estudo de Knackstedt e colaboradores não evidenciou diferenças significativas na mensuração do Monóxido de Carbono Exalado (COEXH) entre usuários de NAC versus placebo em 4 semanas, com dose de 2400 mg por dia de NAC⁽⁵⁷⁾. Na pesquisa de Schmaal e colaboradores avaliou-se os sinais e sintomas de abstinência e fissura de nicotina, não encontrou diferenças estatísticas entre uso de NAC versus uso de placebo em 3,5 dias, com dose de 3600 mg por dia de NAC⁽⁵⁸⁾. No estudo de Prado e colaboradores 47.1% de

fumantes atuais tratados com NAC versus 21.4% de fumantes tratados com placebo por 12 semanas, com dose de 3000 mg por dia de NAC, foram capazes de cessar o tabaco por meio da mensuração do COEXH < 6 ppm, mas esta diferença não foi estaticamente significativa⁽⁵⁴⁾.

NAC pode ter eficácia para tratar TUT com base no seu papel como precursor da glutatona antioxidante^(54,57,58).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- ✓ Analisar em pacientes com TUT, comorbidades clínicas, psiquiátricas, maus-tratos na infância e biomarcadores, bem como avaliar os efeitos da NAC como tratamento complementar na cessação do tabaco e alterações inflamatórias e de perfil lipídico.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analisar as características sócio-demográficas, clínicas, comorbidades psiquiátricas, grau de dependência do tabagismo, tabagismo durante a gravidez, maus-tratos infantis e biomarcadores em pacientes com TUT e nunca fumantes e em pacientes que receberam NAC e placebo no ensaio clínico.
2. Avaliar em fumantes pesados dados clínicos e biomarcadores em comparação com fumantes leves e nunca fumantes.
3. Analisar as características clínicas e exames laboratoriais em pacientes com TUT na fase basal e em 12 semanas que receberam NAC e placebo no ensaio clínico.
4. Analisar o efeito da NAC como tratamento complementar na cessação do tabagismo, biomarcadores e de perfil lipídico em pacientes com TUT.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Para atingir os objetivos 1, 2 foi realizado um estudo transversal e, para o objetivo 1, 3 e 4 o delineamento do estudo foi de ensaio clínico.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no CRATT, localizado no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizado na cidade de Londrina, região norte do estado do Paraná, Brasil. O CRATT foi implantado atendendo ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo do Ministério da Saúde (MS), por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), sendo credenciado para abordagem e tratamento do fumante, no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), pelo MS, de acordo com a Portaria SAS/MS 442/04 para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo na Rede do Sistema Único de Saúde (SUS) ^(59,48).

No CRATT a abordagem e tratamento do fumante consistem de 16 sessões de grupos terapêuticos, entre 10 a 15 participantes, de uma hora e meia. Sendo realizada a consulta inicial de avaliação clínica do fumante, seguida de quatro sessões iniciais semanais durante um mês, duas quinzenais com os mesmos participantes no segundo mês e uma sessão mensal para prevenção de recaída, até completar um ano. As sessões são coordenadas por profissionais de saúde capacitados pelo INCA. As sessões grupais são com base na terapia cognitivo-comportamental, e no atendimento individual se utilizam terapias combinadas de fármacos (antidepressivos e terapias de reposição de nicotina) ⁽⁴⁸⁾. Nas quatro primeiras sessões do primeiro mês os participantes recebem informações e estratégias necessárias para direcionar seus esforços na cessação do tabaco ⁽⁴⁹⁾. As sessões temáticas durante a fase de manutenção, que são da quinta à décima sexta, capacita-se os pacientes a identificarem situações de risco de recaída e o treino de habilidades comportamentais de enfrentamento dessas situações e substituições por outros comportamentos ⁽⁴⁸⁾.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por fumantes que buscaram tratamento no CRATT, residentes em Londrina, e por nunca fumantes (controles) que trabalham na UEL, também moradores desta cidade.

A população do estudo foi de conveniência de tempo e lugar e atendeu aos critérios de inclusão e exclusão, sendo composta por 129 fumantes do CRATT, e por 85 indivíduos nunca fumantes servidores da UEL.

Para o ensaio clínico, dos 129 pacientes com TUT do CRATT, encontramos 76 pacientes com intenção de tratar e destes 42 não foram elegíveis por critérios de exclusão, não aceitaram participar ou cessaram o uso de tabaco nas quatro primeiras semanas com tratamento convencional. Sendo 34 pacientes com TUT e com intenção de tratar foram elegíveis e randomizados para receber NAC ou placebo adicionados ao tratamento convencional do INCA/MS.

Após quatro semanas de tratamento convencional no CRATT, se os participantes não pararam de fumar ou não reduziram os cigarros diariamente por meio de medições do monóxido de carbono expirado, eles foram convidados a participar do estudo NAC mais o tratamento convencional por 12 semanas de tratamento complementar da NAC. Todos os participantes foram alocados para um dos dois grupos ao acaso para receber NAC ou placebo. A NAC (1800mg / dia) e o placebo foram administrados como cápsulas de aparência idêntica. Este estudo foi registrado: ClinicalTrials.gov (número de registro: NCT02420418).

Os Critérios de inclusão foram participantes de ambos os gêneros, idade entre 18 e 65 anos e consentimento de participação voluntária no estudo. Todos os participantes incluídos no estudo apresentaram os seguintes exames laboratoriais dentro da faixa de normalidade: hemograma, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), ureia e creatinina.

Foram excluídos todos os indivíduos com: a) valores sanguíneos anormais nos seguintes testes de laboratório: hemograma, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT), ureia e creatinina; b) distúrbios cognitivos que comprometeriam a

compreensão dos termos e condições do estudo (síndromes psico-orgânicas, delírium, demência, amnésia e outros transtornos cognitivos); c) mulheres grávidas; d) condições médicas que envolvem inflamação periférica e ativação imunitária mediada por células, incluindo HIV, Hepatite B e C, distúrbios (auto) imunes, diabetes tipo 1; d) utilização de 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) uso patológico de substâncias psicoativas.

4.4 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados entre agosto/2015 e dezembro/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 A).

Foram selecionados para coletar os dados desta pesquisa a pesquisadora principal do estudo e cinco profissionais da saúde, composto de médicos psiquiatras, enfermeira, psicólogo, que também são pesquisadores desse projeto devidamente treinados e capacitados para a utilização dos instrumentos de 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 e prejuízo. Também foram esclarecidas todas as suas dúvidas relacionadas ao processo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias (Apêndice A).

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 do banco de dados.

4.5 INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados, foram utilizados instrumentos divididos em duas partes, sendo a primeira parte composta de um questionário estruturado elaborado pelos pesquisadores e a segunda parte de escalas validadas; questionário e escalas de Avaliação

Inicial para o estudo transversal (Apêndice B), e questionário e escalas para o segmento dos pacientes no ensaio clínico da NAC (Apêndice C):

4.5.1 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 foram: gravidade de depressão, índice de massa corpórea (IMC), história familiar de transtornos mentais.

Para o hábito tabagístico, buscou-se conhecer: idade de início do uso de tabaco, número de cigarros consumidos por dia ao longo dos anos (anos/maço), número de cigarros consumidos por dia, gravidade de dependência de nicotina, tentativas de cessação do tabaco, cessação do tabaco e história familiar de TUT, tratamentos prévios e tabagismo materno na gravidez.

As características clínicas contempladas foram: gravidade de depressão, IMC, história familiar de transtornos mentais, consumo de álcool, trauma na infância, idade de início do uso de tabaco, número de cigarros consumidos por dia ao longo dos anos (anos/maço), número de cigarros consumidos por dia, gravidade de dependência de nicotina, tentativas de cessação do tabaco, cessação do tabaco e história familiar de TUT, tratamentos prévios e tabagismo materno na gravidez.

4.5.2. Escalas

4.5.2.1 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)⁽⁶⁰⁾. 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⁽⁶¹⁾.

4.5.2.2 Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Tabaco e Outras Substâncias (ASSIST versão 3.0)

O ASSIST (*Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test*) é um questionário para rastreamento, desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde para pessoas que fazem uso de substâncias psicoativas, que abrangem: tabaco, álcool, canabinóides, cocaína, estimulantes do tipo anfetamina, sedativos, alucinógenos, inalantes, opióides e outras drogas⁽⁶²⁾. A adaptação transcultural para a língua portuguesa foi realizada por Henrique et al.⁽⁶³⁾. Os escores para o álcool foram: 0-10 para baixo risco; 11- 26 para risco moderado; e ≥ 27 para alto risco. A pontuação para todas as outras substâncias foi: 0-3 para baixo risco; 4-26 para risco moderado; e ≥ 27 para alto risco.

4.5.2.3 Escala de Avaliação de Hamilton Ansiedade (HAM-A)

A gravidade da ansiedade foi medida utilizando a escala de Hamilton Ansiedade (HAM-A)⁽⁶⁴⁾. Cada um dos 14 itens é pontuado de 0 a 4 e uma pontuação total <17 indica sintomatologia leve; 18-24 moderada e > 25 grave.

4.5.2.4 Questionário sobre Trauma na Infância (CTQ)

O Questionário Sobre Traumas na Infância (Childhood Trauma Questionnaire) é um instrumento auto-aplicável em adolescentes e adultos que investiga história de abuso e negligência durante a infância. O instrumento apresenta escores a partir de uma escala do tipo Likert de cinco pontos de acordo com a frequência de eventos na infância. Este é um instrumento de auto-administrado usado para documentar a história de maus-tratos na infância em cinco domínios: abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência emocional e negligência física⁽⁴²⁾. Os 28 itens foram validados para uma versão em português por Grassi-Oliveira⁽⁴³⁾.

4.5.2.5 Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina (FTND)

A dependência da nicotina foi avaliada em todos os fumantes pelo Teste de Fagerström para a Dependência de Nicotina (FTND)⁽³⁹⁾, que foi traduzido e adaptado à língua portuguesa por⁽⁶⁵⁾. O FTND produz uma pontuação variando de 0 a 10 e a dependência de nicotina com abstinência foi definida como uma pontuação >6 ^(66,67,68,69).

4.5.2.6 Escala de Minnesota para avaliação de abstinência de Nicotina (MNWS)

MNWS é uma escala de 5 pontos (nenhuma, muito leve, leve, moderada, grave) para medir os sintomas de abstinência, tais como humor deprimido, insônia (problemas de sono, acordar durante a noite), irritabilidade, frustração ou raiva, dificuldade de concentração, inquietação, aumento do apetite, ganho de peso, desejo de fumar além de mensurar a frequência cardíaca (bpm) e o peso (kg). Os itens são pontuados em uma base de 0 a 4⁽⁷⁰⁾.

4.5.2.7 Escala de avaliação de adesão à medicação

A aderência ao tratamento e os efeitos adversos foram determinados pelos dez itens da Escala de Avaliação de Adesão à Medicação (MARS) . O paciente respondeu as declarações no questionário ao circular a resposta que melhor descreveu seu comportamento ou atitude em relação à medicação durante a última semana⁽⁷¹⁾. O MARS foi validado para o idioma português⁽⁷²⁾.

4.5.2.8 Número de Cigarros Consumidos por dia ao Longo dos Anos (Anos/Maço)

Anos/Maço foi computado por anos fumados multiplicados por número de cigarros/dia dividido por 20.

4.5.2.9 Análise do Monóxido de Carbono Exalado

A cessação do tabagismo foi mensurada por meio do Monóxido de Carbono no ar Exalado (COex). O COex é o padrão ouro para verificar se o paciente cessou ou não o consumo de tabaco e foi utilizado em todos os participantes durante todo estudo. O COex foi medido em um analisador Micro CO Meter da Micro Medical Limited, Rochester, Kent, UK. Este aparelho mede a concentração de Coex, que é expressa em partes por milhão (ppm), através de um sensor eletroquímico. O COex é um método que deve ser usado e o ponto de corte deve ser 6 ppm para que tenha boa sensibilidade⁽⁴⁰⁾.

4.5.3 Medidas Antropométricas

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.

Índice de Massa Corpórea

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

4.6 TESTES LABORATÓRIAS PARA AVALIAR BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E ESTRESSE OXIDATIVO

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

4.6.1 Biomarcadores Inflamatórios:

Fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), Leptina, Receptor TNF tipo I solúvel (TNF-RI), Receptor TNF tipo II solúvel (sTNF-RII).

As concentrações de biomarcadores de soro do paciente 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 a 12 000g. 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. Foram adicionados 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.

4.6.2. Proteína C Reativa de alta sensibilidade (PCR)

Medimos a concentração sérica da Proteína C Reativa de alta sensibilidade de (hs-CRP) pelo sistema de imunonefelometria em um analisador BNII (Siemens® System BNTM II, Deerfield, IL, EUA). A taxa de sedimentação de eritrócitos foi realizada por um analisador automático para determinação da taxa de sedimentação de eritrócitos (MicroTest 1X - Sire Analytical Systems, Udine, Itália).

4.6.3 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.

4.6.4 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 [colesterol total] / [HDL-c] e lipoproteína de baixa densidade [LDL-c] / [HDL-c], respectivamente.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

No primeiro artigo intitulado **Implications for Co-Morbidities, Maternal Smoking During Pregnancy, and Inflammation in Current Smokers**, foram realizadas análises estatísticas para examinar a relação entre as medidas sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Para fazer comparações entre os dois grupos (fumantes e nunca fumantes), para os dados quantitativos foi utilizado teste t quando a pressuposição foi atendida (dados com distribuição normal em ambos os grupos), e quando a pressuposição não foi atendida foi usado o teste de Wilcoxon. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste Qui-Quadrado ou teste Exato de Fisher, seguido do teste z para comparar as porcentagens entre os grupos. O nível de significância utilizado foi de 0,05. Para as variáveis qualitativas com três ou mais categorias, se o valor $p < 0,05$, as porcentagens são seguidas por letras. As letras iguais para a mesma variável indicam que não há diferenças das porcentagens entre os grupos, e letras diferentes para a mesma variável indicam que há diferenças das porcentagens entre os grupos. Para identificar os fatores associados ao fumo, foi realizada a regressão de Poisson com variância robusta.

No segundo artigo, intitulado **Effects of Smoking Cessation on Inflammation and Components of Metabolism with Add-on N-Acetylcysteine**, a análise estatística foi realizada para examinar a relação entre medidas sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Para fazer comparações entre os pacientes com TUT que receberam NAC ou placebo no início do ensaio clínico, para os dados quantitativos foi feito o teste t quando os pressupostos foram atendidos (dados com distribuição normal em ambos os grupos) e quando não foram atendidos, foi feito o teste de Wilcoxon. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste Qui-Quadrado ou teste Exato de Fisher, seguido do teste z para comparar as porcentagens entre os grupos. O nível de significância utilizado foi de 0,05, e quando o valor $p < 0,05$ as porcentagens (para as variáveis qualitativas) são seguidas por letras. As letras iguais para a mesma variável indicam que não há diferenças entre as porcentagens entre os grupos, e letras diferentes para a mesma variável indicam que há diferença das porcentagens entre os grupos. Para comparar os dados na linha de base e após 12 semanas nos grupos que receberam NAC ou placebo, utilizou-se o teste t para dados pareados quando a pressuposição foi atendida (diferenças entre os dados que seguem a distribuição normal), e se a pressuposição não foi atendida foi usado o teste de Wilcoxon para dados pareados.

As análises foram realizadas no software R⁽⁷³⁾.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão estão apresentados na forma de dois artigos científicos que foram submetidos a periódicos indexados no Medline.

O artigo 1 foi submetido no periódico **Addictive Behaviors** ; intitulado: **Implications for Co-Morbidities, Maternal Smoking During Pregnancy, and Inflammation in Current Smokers**

O artigo 2 foi submetido no periódico **Addictive Behaviors**; intitulado: **Effects of Smoking Cessation on Inflammation and Components of Metabolism with Add-on N-Acetylcysteine**

5.1 ARTIGO 1

Behaviors Elsevier Editorial System(tm) for Addictive
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Implications for Co-Morbidities, Maternal Smoking During
Pregnancy, and Inflammation in Current Smokers

Article Type: Full Length Article

Keywords: Tobacco use disorder; Depression; Inflammation; lipid profile;
lipid peroxidation; Child abuse Comorbidity.

Corresponding Author: Ms. Regina Célia Bueno Rezende Machado, M.D.

Corresponding Author's Institution: Londrina State University

First Author: Regina Célia Bueno Rezende Machado, M.D.

Order of Authors: Regina Célia Bueno Rezende Machado, M.D.; Heber
Odebrecht Vargas; Fernanda Rodrigues; Mariana Ragassi Urbano; Rodrigo
Rossetto Pescim; Waldiceu Verri Junior; Ana Rossaneis; Mauro Porcu; Décio
Sabattini Barbosa; Sandra Odebrecht Vargas Nunes

*Cover Letter

Elsevier Editorial System
Addictive Behaviors

Dear Marcantonio M. Spada,

The authors are submitting the manuscript "**Implications for Co-Morbidities, Maternal Smoking During Pregnancy, and Inflammation in Current Smokers**".

The manuscript has not been published before, hasn't been considered for publication elsewhere, and has been read and approved by all authors. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to assign exclusive copyright to the **Addictive Behaviors** when the manuscript is accepted for publication.

The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the publisher. The articles published in this journal are protected by copyright, which covers translation rights and the exclusive right to reproduce and distribute all of the articles printed in the journal. No material published in the journal may be stored on microfilm, video-cassettes, electronic databases or similar, neither reproduced photographically without the prior written permission of Addictive Behaviors.

Sincerely on behalf of all authors,

Corresponding author: Regina Célia Bueno Rezende Machado

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

State University of Londrina, Londrina – PR, Brazil

Phone number (43) 99907-7462; (43) 3371-2249

e-mail address: reginam_rezende@yahoo.com.br

*Highlights (for review)

Implications for Co-Morbidities, Maternal Smoking During Pregnancy, and Inflammation in Current Smokers

Highlights

1. The population of current smokers have a higher prevalence and risk of having a major depressive disorder (PR = 1.79), as well alcohol consumption problems (PR = 1.31), cancer (PR = 1.57) compared to people that never smoked. There is also a higher risk of becoming a smoker when the mothers smoked during pregnancy (PR = 1.48).
2. Current smokers had significantly lower levels of leptin, lipoprotein cholesterol, higher risk indexes of Castelli I and II, higher levels of lipid hydroperoxide than ever smokers.
3. Current heavy smokers had more inflammation, higher levels of sTNF-R1.

*Manuscript
Click here to view linked References

1

Implications for Co-Morbidities, Maternal Smoking During Pregnancy, and Inflammation in Current Smokers

Regina Célia Bueno Rezende Machado^{2,4}, Heber Odebrecht Vargas^{1,2}, Fernanda Rodrigues², Mariana Ragassi Urbano^{4,5}, Rodrigo Rossetto Pescim^{4,5}, Waldiceu A. Verri Jr^{4,6}, Ana C. Rossaneis⁴, Mauro Porcu^{2,4}, Décio Sabattini Barbosa^{3,4}, Sandra Odebrecht Vargas Nunes^{1,2}

¹ Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, Londrina State University, University Hospital. Av. Robert Koch, 60; ZIP: 86035-380 - Londrina - Paraná – Brazil

² Center of Approach and Treatment for Smokers, University Hospital, Londrina State University, Campus Universitário /Cx. Postal 6001/ ZIP 86051-990- Londrina- Paraná- Brazil

³ Department of Clinical Analysis and Toxicological, State University of Londrina, Health Sciences Centre, Paraná, Brazil.

⁴ Health Sciences Graduate Program, Health Sciences Center, Londrina State University, Brazil.

⁵ Department of Statistics, Center of Exact Sciences, Londrina State University, Brazil.

⁶ Department of Pathology, Biological Sciences Center, Londrina State University, Brazil.

Corresponding author: Regina Célia Bueno Rezende Machado

Address: Celso Garcia Cid, km 380, S/N – CEP – 86057-970

State University of Londrina, Londrina – PR, Brasil

Phone Number: (43) 3371-2249; (43) 99907-7462

Email address: reginam_rezende@yahoo.com.br

Abstract

Aim: The aim was to evaluate comorbidities, child abuse, inflammation in current heavy-smokers compared to light-smokers and never-smokers.

Methods: In this cross-sectional study, we recruited current smokers (n = 129) and never-smokers (n=85). A structured questionnaire was used to assess socio-demographic, clinical data. Anthropometric measures and metabolic syndrome were assessed. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test, the Fagerström Test for Nicotine Dependence, Childhood Trauma Questionnaire and a structured clinical interview were applied. We also measured the levels of high sensibility C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha soluble TNF-receptor (sTNF-R1 and R2), leptin, lipid hydroperoxide and lipid profile biomarkers.

Results: Current smokers presented higher prevalence for major depressive disorder (P. R. = 1.79, CI 95% 1.36-2.37), alcohol problems (P.R. = 1.31, CI 95% 1.05-1.32), cancer diseases (P.R. = 1.57, CI 95% 1.06-2.47), maternal smoking during pregnancy (P.R.= 1.48, CI 95%1.14-1.91) than never-smokers. Current smokers showed significantly lower levels of leptin, lower high-density lipoprotein cholesterol, higher Castelli risk indexes I and II, higher levels of lipid hydroperoxide than never-smokers. Heavy-smokers had significantly higher levels of soluble tumor necrosis factor receptor-1 than light-smokers.

Conclusion: Heavy smokers presented higher levels of inflammation compared to light-smokers that could contribute to tobacco-related diseases. This study suggests an opportunity to identify current smokers who had co-occurring clinical and psychiatric comorbidities, childhood trauma in order to offer them the opportunity of personalized treatments.

Key words: Tobacco use disorder, Depression, Inflammation, lipid profile, lipid peroxidation, Child abuse Comorbidity.

Introduction

Smoking is reported as a risk factor for premature morbidity and mortality due to tobacco-related diseases that cause of premature death, such as cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer¹. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study (GBD 2015) reported that smoking continues to be a leading risk for early death and disability worldwide². The use of tobacco causes serious health problems and it has been observed that genes affecting cell adhesion are common in addictions, so that neural plasticity and the learning process are determinants of nicotine vulnerability and dependence³. Tobacco addiction is the immediate cause of cancer, cardiovascular disease, and pulmonary disease⁴, and cigarette smoking can increase the risk of developing these diseases through its contribution to the inflammation process, which plays a major role in all stages of atherosclerosis^{5,6}. Inflammations are associated with a number of chronic conditions, such as cardiovascular disease and cancer, and pro-inflammatory interleukins are associated with current smokers⁷.

Tobacco users increase the risk towards cardiovascular disorder (CVD) by increasing the Castelli risk index I computed as total cholesterol (TC)/ high-density cholesterol (HDL-C), and Castelli risk index II computed as low-density cholesterol (LDL) /HDL cholesterol Castelli risk indexes⁸. There is also evidence that comorbid MDD and TUD is characterized by increased Castelli risk indexes I and II showing the bidirectional relations between depression and cardiovascular disorders⁹.

Tobacco use disorder (TUD) is much more common in persons with mental illness and substance abuse disorders³. TUD is a highly comorbid condition in patients with bipolar disorder (BD), major depressive disorder (MDD) and other substance use disorders. In average of 40% to 64% of individuals with MDD are smokers, and tobacco addiction were twice as likely to have a history of depression than non-smokers^{10,11}. Smokers has been estimated to occur as a comorbidity in 45-70% of people with BD compared to 19% for people without psychiatric disorders^{10,11,12}. Results of epidemiological studies in general and clinical populations suggest a bidirectional positive relation between smoking and MDD and BD¹³. Substance use disorder is

commonly comorbid with one another¹⁴. Current smokers are twice as likely as non-smokers to have a history of depression¹¹. The prevalence of comorbidity is higher among depression and TUD: about 64% at reference center for tobacco cessation¹¹.

Individuals with the comorbid major depressive disorder and tobacco use disorder (TUD) are common, and estimated mortality from tobacco-related diseases was 50% in depressive disorders individuals¹⁵. The shared pathways by which TUD may increase the risk for development of depressive disorders are, in part, mediated by alterations of neurotransmitters, hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysregulation, increased pro-inflammatory cytokines and levels of acute phase proteins, increased oxidative stress, decreased levels of antioxidants leading to damage to lipids, proteins, and DNA^{9, 12, 16}.

A study has reported an association between current smokers, child abuse and neglect¹⁷, relations between current smokers, alcohol users, and childhood trauma¹⁸, depression, childhood trauma and smokers¹⁹, inflammation levels in depressed adults with a history of childhood trauma²⁰, childhood adversity, metabolic syndrome components and mood disorder (either unipolar or bipolar disorders)²¹, and relation between the persistence of smoking and early life stress²². Childhood abuse and neglect are highly associated with depressive disorders, tobacco use disorder and adverse effects on physical and mental health which persist throughout late adulthood²³.

Maternal smoking during pregnancy remains prevalent among particular subgroups of women, including teenage mothers and mothers with less than a high school education²⁴.

Tobacco users have long-term alterations in leptin that can lead to an inverse relationship between nicotine use and body weight, in which body weight tends to be lower among smokers than among nonsmokers. Leptin, ghrelin and neuropeptide Y are substances that might constitute factors involved in the inverse relationship between tobacco users and body mass index²⁵.

The aim is to evaluate the demographics, childhood adversity, clinical characteristics, comorbidities with tobacco-related diseases, as well as smoking during pregnancy, child abuse, major depressive disorder, bipolar disorder and others substance use disorders. We have also assessed the levels of high sensibility C-

reactive protein (hs-CRP), Tumor Necrosis Factor- Alpha (TNF- α), Soluble TNF-receptor 1 (sTNF-R1) and 2(sTNF-R2), leptin, lipid hydroperoxide and lipid profile, such as total cholesterol (TC), high-density cholesterol (HDL-C), low-density cholesterol (LDL), triglycerides(TG) and Castelli risk indexes I and II (computed as [total cholesterol]/[HDL-c] and low density lipoprotein [LDL-c]/[HDL-c], respectively) biomarkers in current smokers stratified into heavy-and light smokers and never-smoker.

Methods

Population Studies

At this cross-sectional study, current smoker patients (n =129) were recruited from outpatients at the Center of Approach and Treatment for Smokers, a smoking cessation program at Londrina State University (UEL), Brazil and they were followed for a period of 52 weeks. The treatment was based on non-pharmacologic treatment program of cognitive therapy and pharmacologic agents, such as bupropion and nicotine replacement therapy, which were used in accordance with the guidelines of the Ministry of Health in Brazil. The combined program of non-pharmacological treatment and pharmacological agents was described by²⁶ and it was effective for both genders and depressed and non-depressed smokers¹².

Patients with tobacco use disorder (TUD) were defined as individuals with daily use of tobacco and with abrupt cessation of tobacco use - or reduction in the amount of tobacco use - followed by withdrawal signs and symptoms²⁷.

Current smokers were categorized by the measure of the concentration of carbon monoxide in their exhaled air (CO_{EXH}), and the score ≥ 6 ppm was interpreted as likely evidence of regular smoking²⁸. COEXH was measured using a Micro Carbon Monoxide Meter with an electrochemical sensor (Micro CO- Micro Medical Ltd, Rochester, Kent, UK). All participants were instructed to breathe deeply, hold their breath for 20 seconds and then to exhale slowly and completely through a mouthpiece.

The university (UEL) staff composed the never smokers (n=85) group. Never smokers were defined as adults who have never smoked, or who have smoked less than 100 cigarettes in their lifetime²⁹.

Demographic characteristics were controlled between smokers and non-smokers. Participants were men/women aged 18–65 years, and all ethnicities were accepted for this study.

Every participant has given written consent to participate in the study after the approval of this research by the Ethics Research Committee at UEL (number CAAE 34935814.2.0000.5231).

It was excluded anyone with a) abnormal blood values on the following laboratory tests: hemogram, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), urea and creatinine; b) cognitive disorders that would compromise the understanding of the study terms and conditions; c) pregnant women; c) medical illness, including HIV and hepatitis B and C, (auto)immune disorders, diabetes type 1, and; d) immune modulatory drugs, e.g. glucocorticoids and use of antioxidants.

Clinical Assessment

Trained psychiatrists carried out the clinical assessments. Tobacco use disorder was diagnosed based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I (SCID-I), clinical version, translated and validated to Portuguese³⁰ and on the 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD-10)³¹.

All participants completed a questionnaire, which comprised socio-demographic data (education, occupation, marital status, ability to work), first-degree familial history of TUD, other substance-related disorders, and clinical data related to tobacco-related illness. Family history of smoking was available as reports of smoking history by first-degree relatives (sibling, parents, sons, and daughters). We also assessed maternal smoking during pregnancy.

The lifetime cigarette consumption (Pack-years) was calculated according to the definition: the number of cigarettes smoked per day multiplied by number of years smoked and divided by 20 (1 pack has 20 cigarettes).

Current smokers were considered heavy-smokers if the scores of FTND \geq 6 or pack years over 38 years or cigarettes per day \geq 20³².

The Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) which was translated and adapted to the Portuguese language by³³ evaluated nicotine dependence in all smokers. The FTND produces a score ranging from 0 to 10 and nicotine dependence with withdrawal was defined as a score ≥ 6 ³⁴.

ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test) is a screening questionnaire developed by the World Health Organization (WHO) to screen for the use of psychoactive substances (tobacco, alcohol, cannabinoids, cocaine, stimulants, sedatives, hallucinogens, inhalants, opioids)³⁵. This test was translated and adapted to Portuguese³⁶.

The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) is a self-administered instrument used to document history of childhood maltreatment in 5 domains: sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, emotional neglect and physical neglect³⁷. 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-Oliveira³⁸.

Anthropometric Measurements

In order to evaluate the presence of height and body weight were measured. The body mass index (BMI) was calculated by dividing weight (in Kg) by height squared (in m).

Laboratory Measurements

The serum concentration of high-sensitivity (hs) CRP was measured by immunonephelometry system on a BNII analyzer (Siemens ® System BNTM II, Deerfield, IL, USA). ESR was performed by an automatic analyzer for erythrocyte sedimentation rate determination (MicroTest 1X - Sire Analytical Systems, Udine, Italy).

The concentrations of Soluble TNF receptor 1 (sTNF-R1), Soluble TNF- receptor 2 (sTNF-R2), and leptin were determined by Luminex MAGPIX® system assay.

Total cholesterol (CT), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C) and triglycerides 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 necessity of sample pretreatment or specialized centrifugation steps. LDL-C was calculated by Friedewald's equation. Serum triglycerides were measured using an enzymatic procedure employing combinations of enzymes.

We computed the Castelli risk index I [CT / HDL-c] and Castelli risk index II [LDL-c / HDL-c] (12).

Lipid hydroperoxides - chemiluminescence assay (CL-LOOH) were determined according to an adaptation of the technique described by Flecha³⁹ and Panis⁴⁰. This method uses the compound tertbutyl 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 light units (RLU).

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed to examine the relationship between socio-demographic, clinical and laboratory measurement. To make comparisons among the two groups (smokers and never-smokers), for the quantitative data was used t-test when the assumption was attended (data with normal distribution in both groups), and when the assumption was not attended we used the Wilcoxon test. For the qualitative variables was used the Chi-square test or Fisher exact test, followed by the z-test to compare the percentages among the groups. The statistical significance level used was 0.05. For the qualitative variables with three or more categories, if the p-value is < 0.05, the percentages are followed by letters. Equal letters for the same variable indicate that there are no differences between the percentages among the groups, and different letters for the same variable indicate that there was difference between the percentages among the groups. To identify associated factors related to smoke, was performed the Poisson regression with robust variance. The analyses were performed in software R⁴¹.

Results

Table 1 shows the clinical and socio-demographic data of the 129 patients with TUD and 85 never-smokers in this study. There were no significant differences in gender, marital status, work status and self-reported ethnicity, Type2 diabetes, BD between both groups. Current smokers had significantly more major depressive disorder ($p<0.01$), alcohol consumption problem ($p=0.03$), childhood emotional abuse ($p=0.01$), maternal smoking during pregnancy ($p<0.01$) and family history of smoking ($p<0.01$) than in never-smokers. There were significant differences in years of education between both groups, current smokers had significantly lower years of education than never-smoker ($p<0.01$). There were significantly higher FTND score, more hypertension, cardiovascular, pulmonary diseases and cancer in patients with TUD than in never-smokers. There was a trend towards lower in BMI in patients with TUD than in never-smokers.

Table 1. Socio-Demographic and Clinical Data of Current Smokers and Never-Smokers

Variable	Never-smokers (n = 85)	Current smokers (n = 129)	p-value
Age (years); mean (SD)	40.14 (12.86)	44.77 (11.02)	0.01
Gender			0.27
Female	78.80%	72.10%	
Male	21.20%	27.90%	
Marital status			0.52
Single	47.10%	42.60%	
Stable relationship	52.90%	57.00%	
Ethnicity			0.17
Caucasian	74.10%	65.10%	
Others	25.90%	34.90%	
Work Status			0.28
Working	67.90%	63.80%	
Unemployment	25.00%	22.00%	
Disability payments	7.10%	14.20%	
Years of education; mean (SD)	13.37 (5.08)	9.44 (4.82)	< 0.01
BMI; mean (SD)	27.34 (5.50)	26.87 (5.03)	0.62

Mood disorders			< 0.01
None	44.70% a	33.30% a	
BP %	47.10% a	35.70% a	
MDD%	8.20% a	31.00% b	
FTND; mean (SD)	0.00 (0.00)	5.35 (3.03)	< 0.01
Type II Diabetes %	4.80%	10.90%	0.12
Blood hypertension %	12.90% a	24.40% b	0.04
Cardiovascular disease %	1.20%	10.30%	< 0.01
Lung diseases %	0.00% a	8.70% b	< 0.01
Cancer %	0.00% a	5.50% b	0.03
Family history of smoking %	59.50% a	82.50% b	< 0.01
Assist			
Cannabinoids			0.57
<= 3	98.40%	96.90%	
>4	1.60%	3.10%	
Cocaine / crack			0.11
<= 3	100.00%	95.80%	
>4	0.00%	4.20%	
Alcohol			0.03
<=10	93.40% a	81.20% b	
>=11 Problem	6.60% a	18.80% b	
Sexual abuse; mean (SD)	6.76 (3.71)	6.61 (4.10)	0.37
Physical abuse; mean (SD)	7.92 (3.95)	8.98 (4.61)	0.09
Emotional abuse; mean (SD)	9.22 (4.89)	11.19 (5.87)	0.01
Emotional neglect; mean (SD)	12.79 (7.02)	12.39 (6.15)	0.93
Physical neglect; mean (SD)	9.55 (4.44)	9.24 (4.21)	0.80
Smoking during pregnancy%	8.60%	25.00%	<0.01

BMI: Body Mass Index; MDD: major depressive disorder; BD: Bipolar Disorder., FTND: Fagerström Test Nicotine Dependence; TUD: tobacco use disorder

Table 2 shows the laboratory data results. There were no significant differences in total cholesterol, glucose, triglycerides, hs-CPR, TNF- α , sTNF-R1, sTNF-R2, ALT, AST, creatinine between both groups. Patients with TUD have significantly lower HDL, lower leptin and higher levels of lipid hydroperoxide, higher Castelli indexes I and II.

Table 2. Laboratory Measures of Patients with Tobacco Use Disorder (TUD) and Never-Smokers

Variable	Never - smokers (n = 85)	Current smokers (n = 129)	p-value
hs-CPR (mg/L); mean (SD)	5.93 (11.32)	4.39 (5.72)	0.87
Glucose (mg/dL); mean (SD)	93.65 (17.39)	96.05 (21.10)	0.39
HDL; mean (SD)	52.34 (16.64)	45.34 (13.63)	< 0.01
Triglycerides; mean (mg/dl) (SD)	123.32 (75.38)	131.75 (86.49)	0.60
Total cholesterol; mean (SD) (mg/dL)	188.72 (44.28)	194.52 (38.56)	0.47
TNF- α ; mean (SD) pg/mL	3.21 (20.54)	7.14 (69.90)	0.66
sTNF-R1; mean (SD) pg/mL	390.56 (300.90)	311.52 (276.90)	0.08
sTNF-R2; mean (SD) pg/mL	9479.80 (5432.16)	8002.31 (4842.01)	0.08
Leptin; mean (SD) pg/mL	2973.72 (2557.31)	1883.97 (1976.75)	< 0.01
ALT; mean (SD) (U/L)	32.09 (13.11)	31.01 (14.21)	0.23
AST; mean (SD) (U/L)	18.54 (7.04)	20.61 (14.64)	0.96
Castelli 1; mean (SD)	4.27 (2.96)	4.67 (1.68)	< 0.01
Castelli 2; mean (SD)	2.38 (1.01)	2.96 (1.29)	< 0.01
Lipid hidroperoxide; mean (SD)	1351204.00 (856655.20)	1798218.00 (1140368.30)	< 0.01

High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT); and Castelli risk index 1 and 2 (computed as [total cholesterol]/[HDL-c] and low density lipoprotein [LDL-c]/[HDL-c], respectively); TNF-alpha: tumor necrosis factor α ; sTNF-R2: soluble tumor necrosis factor α receptor 2; sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor α receptor 1; TUD= tobacco use disorder

Table 3 reports the Poisson regression with robust variance conducted to identify associated factors for smokers compared to never smokers after adjusted for mood disorders, ASSIST alcohol, cancer diseases and years of education. The results

are shown on Table 3. In previous fit, variables like age, hypertension, cardiovascular and lung diseases, among other variables were included but they all presented $p > 0.05$.

Table 3. Factors associated with Current Smokers Compared to Never Smokers

Variable	P.R.	C.I. 95% for the		p-value
		Lower limit	Upper limit	
Mood disorders				< 0.01
None	1.00			
BP	0.98	0.71	1.34	
MDD	1.79	1.36	2.37	
Assist Alcohol				< 0.01
<=10	1.00			
>=11	1.31	1.05	1.72	
Cancer diseases				< 0.01
Yes	1.57	1.06	2.47	
No	1.00			
Years of education				< 0.01
Eight years or less	1.77	1.39	2.26	
More than eight years	1.00			
Maternal Smoking in pregnancy				<0.01
Yes	1.48	1.14	1.91	
No	1.00			

P.R : prevalence ratio, C.I : confidence interval

Current smokers presented higher prevalence for higher rates for major depressive disorder (P. R. = 1.79, CI 95% 1.36-2.37), alcohol problems (P.R. = 1.31, CI 95% 1.05-1.32), cancer diseases (P.R. = 1.57, CI 95% 1.06-2.47), eight or less years of education (P.R.= 1.77, CI 95% 1.39-2.47), smoking during pregnancy (P.R.= 1.48, CI 95%1.14-1.91) compared to never smokers.

Table 4 reports that there were significant higher levels of sTNF-R1 in heavy smokers than light smokers.

Table 4. Relations between Heavy-Smokers and Light-Smokers Clinical and Laboratory Biomarkers

Variable	Heavy-smokers (n= 93)	Light smokers (n = 36)	p-value
BMI; mean (SD)	26.88 (5.45)	26.90 (3.98)	0.98
Mood disorder			0.97
None	33.30%	34.30%	
BP	36.60%	34.30%	
MDD	30.10%	31.40%	
CPR (mg/L); mean (SD)	3.94 (3.47)	5.44 (9.21)	0.66
Glucose (mg/dL); mean (SD)	95.68 (16.70)	97.38 (29.53)	0.72
HDL; mean (SD)	44.40 (12.42)	47.65 (16.39)	0.49
Triglycerides; mean (SD)	133.01 (91.23)	127.53 (75.83)	0.87
Total cholesterol; mean (SD)	194.38 (35.73)	193.53 (45.17)	0.92
TNF-a; mean (SD)	0.44 (2.29)	0.14 (0.55)	0.84
s-TNF-R1; mean (SD)	335.76 (283.58)	251.90 (259.19)	0.04
s-TNF-R2; mean (SD)	8291.77 (4665.26)	7298.10 (5348.71)	0.35
Leptin; mean (SD)	1869.67 (2036.32)	1942.11 (1883.46)	0.73
Castelli I; mean (SD)	4.73 (1.63)	4.52 (1.85)	0.30
Castelli II; mean (SD)	3.04 (1.30)	2.78 (1.29)	0.21
AOPP; mean (SD)	86.11 (53.05)	82.27 (42.05)	0.58
Blood hypertension%	24.20%	25.70%	0.86
Cardiovascular disease%	9.90%	8.80%	0.86
Lung diseases%	7.70%	11.40%	0.51
Cancer diseases%	6.50%	2.90%	0.42
Assist			
Alcohol			
<=10	82.40%	78.60%	0.67
>=11	17.60%	21.40%	
Sexual abuse; mean (SD)	6.43 (3.77)	6.97 (4.91)	0.80
Physical abuse; mean (SD)	9.07 (4.54)	8.86 (4.88)	0.58

Emotional abuse; mean (SD)	11.24 (5.90)	11.09 (5.98)	0.67
Emotional neglect; mean (SD)	12.16 (5.99)	13.06 (6.66)	0.57
Physical neglect; mean (SD)	9.29 (4.46)	9.11 (3.61)	0.90
Smoking during pregnancy %	25.70%	24.20%	0.88

High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-c), low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT); and Castelli risk index I and II (computed as [total cholesterol]/[HDL-c] and low density lipoprotein [LDL-c]/[HDL-c], respectively); TNF-alpha: tumor necrosis factor α ; sTNF-R2: soluble tumor necrosis factor receptor 2; sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor receptor 1; TUD= tobacco use disorder

Discussion

This study provides evidence that current smokers have significantly more cardiovascular and lung diseases, blood hypertension, and cancer. The results were similar to findings that reported smoking as one of the leading causes of premature deaths due to cancer, respiratory and cardiovascular diseases worldwide^{1,2}. Current heavy- smokers were associated with higher levels of sTNF-R1, which may contribute to the risk of developing tobacco-related diseases.

The current study was unable to associate alterations of CRP, TNF, sTNF-R1, sTNF-R2, in smokers and never-smokers. On the other hand, current heavy- smokers had more inflammation, higher levels of sTNF-R1. Previous study had found an elevated levels of hs-CRP, TNF- α , sTNF-R1 and sTNF-R2 in current smokers with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease⁶. In cigarette smokers, there is an excess of pro-inflammatory cytokines such as CRP, IL-1- β , TNF- α and IL-6⁵.

In this study, there was a trend of lower BMI and significantly lower leptin concentrations in smokers compared to never-smokers. There is a study that shows that the leptin resistance causes hyperphagia and obesity, which may increase BMI⁴². A significant reduction in plasma concentration of leptin was found in smokers compared to non-smokers⁴³, which could explain the fact that current smokers had significantly lower BMI than never smokers.

The results show that current smokers had significantly higher levels of Castelli risk indexes I and II than never-smokers. Smokers have been reported to have altered lipid profile, such as increase plasma levels of LDL-c, total cholesterol, and triglycerides, but decreases HDL-c⁴⁴. Premature deaths worldwide from CVD were attributed to smoking¹. This study also found a significant difference in HDL, lower in smokers compared to never smokers. Smokers with lower plasma high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels and glucose intolerance are related to the risk of developing cardiovascular disease⁴⁵. Likewise, men smokers had higher levels of triglycerides and lower levels of HDL-C than women smokers¹⁶.

Studies have also reported that smoking increases the risk of CVD and its effects in other risk factors, such as comorbidity of MDD and alcohol consumption⁹. Furthermore, there is a possible association of childhood adversity and CVD risk⁴⁶.

Current smokers had also higher levels of lipid hydroperoxide, a marker of oxidative damage, than never smokers. Cigarette smoking appears to be a significant factor driving alterations in the oxidant and antioxidant balance in the blood. Therefore, higher levels of oxidative stress biomarkers contribute to the pathogenesis of some diseases such as lung cancer, chronic obstructive pulmonary disease, and atherosclerosis⁴⁷.

This study provides evidence for patients with TUD experienced more emotional child abuse and smoking during pregnancy, when compared to never-smokers. This finding is consistent with previous research, which found that children exposed to abuse and neglect may be at greater¹⁷. Maternal smoking during pregnancy altered catecholamines and brain derived neurotrophic factor (BDNF) and alteration in behavior⁴⁸.

It was found that current smokers had more MDD, as well as higher consumption of alcohol use than never smokers. Comorbid TUD and MDD are common at Cigarette Smoking Cessation Treatments^{12,16}. Comorbid tobacco use disorder and mood disorder, either major depressive disorder or bipolar disorder, have shown an increase in the levels of triglycerides and lower HDL cholesterol. A study has reported that the Atherogenic index of the Plasma (AIP) $\{(\log TG)/HDLc\}$ and the Atherogenic coefficient

{(Non-HDLc)/HDLc} are increased in mood disorders (bipolar depression and major depression) with TUD compared to TUD without a comorbid mood disorder⁴⁹. The Castelli risk indexes I and II are increased in comorbid TUD and MDD⁹.

There is a frequent co-occurrence between current smoking and depressive disorders. The exact pathways that underpin the common pathophysiology of MDD and TUD are still not well defined. Many pathways may underlie the co-morbidity of TUD and depression, such as commonality genetic in vulnerability, overlapping etiological biochemical pathways and environmental factor⁵⁰. Another study reported the association between comorbid mood disorders (either MDD or BD) and TUD with alterations in genetic polymorphisms that contribute to alterations in metabolism, including the serotonin transporter (5-HTT), paraoxonase 1 enzyme activity, genetic polymorphisms of the glutathione-S-transferase theta-1 (GSTT1) and glutathione-S-Transferase μ -1(GSTM1) and STIn2VNTR polymorphisms of the serotonin transporter⁴⁴. Current smokers had significantly more first-degree family smoking history than never-smokers. Genetic factors and heritability contribute to the development of tobacco use disorder; individuals with higher genetic risk were more likely to develop nicotine dependence³². Maternal cigarette smoking during pregnancy has been associated with epigenetic effects by altered DNA methylation and dysregulated expression of microRNA⁵¹.

Several studies have investigated the relations between cigarette smoking and tobacco-related diseases, but few studies have documented heavy smokers defined as >6 points in the Fagerström test for Nicotine Dependence, smoking \geq 20 cigarettes daily or \geq 20 pack-years⁵². Few studies have investigated psychiatric comorbidities, maternal smoking during pregnancy and childhood trauma.

There are some limitations of this investigation. Firstly, this is a cross-sectional study, and it is not possible to delineate associations neither causality of the events. Secondly, the group of never-smokers presented significantly more years of education than current smokers. People with lower educational levels are more likely to initiate tobacco use and are less likely to stop¹⁴. Most of the never-smokers were highly educated and exhibited generally healthy behavior patterns, and it is a protective factor.

Higher levels of education decrease the risk for smoking. Thirdly, the age of our sample ranged from 18 to 65 years old and these findings cannot be generalized to older or younger population.

Conclusions

Taken together, current smokers are associated with co-occurring depression, alcohol use, childhood emotional abuse, cancer, lower years' education, alterations on lipid profile and lipid peroxidation, which are factors to contribute to serious physical health problems. Current heavy-smokers are associated with higher levels of sTNF-R1 that might be an important contributor in inflammation as well as induced exaggeration of cell death.

Programs of smoking cessation may improve the prevention of risk factors, focusing mainly on individuals who had family history of smoking and advice them of initial benefit of quit smoking. Furthermore, current smokers should be screened for comorbidities; childhood trauma, maternal smoking during pregnancy, inflammation and lipid profile measures, and then offered individualized treatment to reduce cigarette-smoking behaviors.

Role of Funding Source

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

Acknowledgements

The authors would like to thank the Center of Approach and Treatment for Smokers at UEL, the Clinical Laboratory of the University Hospital and the Laboratory of Research and Graduate College Hospital (LPG), Brazil.

Conflict of Interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' Contributions

RCBRM, HOV, MP and SOVN initiated and conceived the study, analyzed the data and drafted the manuscript. RCBRM, FR, MP, HOV SOVN collected the data and blood samples and were involved in planning the study. ACR, WPJ and DB performed all blood sample analyses. MU and RRP performed statistical analyses. All the authors analyzed all data of the manuscript, read and approved the final manuscript.

Authors' Information

SOVN, HV, MP are psychiatrists with a focus on psychiatric disorders and tobacco use disorder. RRM is a nurse, specialized in mental disorder patients. MU and RRP are mathematician and statistician with special interest in medical mathematics model. DB, ACR and WAPJ B are biochemist with the main focus on inflammatory and oxidative stress biomarkers.

References

1. Ezzati M, Murray A. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362(9387):847-852.
2. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-1906.
3. Benowitz N. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-Induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:57-71. doi:10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094742.
4. Benowitz NL. Nicotine addiction. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2295-2303.
5. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131(5):1557-1566.

6. Asthana A, Johnson HM, Piper ME, et al. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J*. 2010;160(3):458-463.
7. Aldaham S, Foote JA, Chow SHH, et al. Smoking status effect on inflammatory markers in a randomized trial of current and former heavy smokers. *Int J Inflamm*. 2015: ID 439396. doi:10.1155/2015/439396.
8. Lemieux I, Lamarche B, Couillard C, et al. Total cholesterol/HDL cholesterol ratio vs LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischemic heart disease risk in men the Quebec Cardiovascular Study. *Arch Intern Med*. 2001; 161(22):2285-2692.
9. Vargas HO, Nunes SOV, Barbosa DS, et al. Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders. *Life Sci*. 2014;102(1):65-71.
10. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA*. 2000;284(20):2606-2610.
11. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(12):1691-1715.
12. Nunes SOV, Vargas HO, Brum J, et al. A comparison of inflammatory markers in depressed and nondepressed smokers. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(5):540-546.
13. Dome P, Lazary J, Kalapos MP, et al. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34:295-342.
14. American Psychiatric Association. Tobacco-related disorders of DSM-5. In *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 571-577.
15. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatry Res*. 2014;48(1):102-110.
16. Nunes SOV, Pizzo de Castro MR, et al. Clinical characteristics and smoking cessation: an analysis of sex and depressive disorders differences. *Addict Disord Their Treat*. 2013; 12:158-165.

17. Spratt EG, Back SE, Yeatts SD, et al. Relationship between child abuse and adult smoking. *Int J Psychiatry Med.* 2009;39(4):417-426.
18. Mingione CJ, Heffner JL, Blom TJ, et al. Childhood adversity, serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, and risk for cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol dependent adults. *Drug Alcohol Depend.* 2012;123(1-3):201-206.
19. Rey R, D'Amato T, Boyer L, Brunel L, et al. Nicotine dependence is associated with depression and childhood trauma in smokers with schizophrenia: results from the FACE-SZ dataset. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017. doi:10.1007/s00406-017-0779-9. [Epub ahead of print].
20. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, et al. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(4):409-415.
21. McIntyre RS, Soczynska JK, Liauw SS, 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. *Int J Psychiatry Med.* 2012;43(2):165-177.
22. Taha F, Galea S, Hien D, et al. Childhood maltreatment and the persistence of smoking: A longitudinal study among adults in the US. *Child Abuse Negl.* 2014;38(12):1995-2006.
23. Blalock JA, Minnix JA, Mathew AR, et al. Relationship of childhood trauma to depression and smoking outcomes in pregnant smokers. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81(5):821-830.
24. Gilman SE, Breslau J, Subramanian SV, et al. Social factors, psychopathology, and maternal smoking during pregnancy. *Am J Public Health* 2008;98:448–53.
25. Chatkinn R, Chatkin JM. Tabagismo e variação ponderal: a fisiopatologia e genética podem explicar esta associação? *J Bras Pneumol.* 2007;33(6):712-719.
26. Nunes SOV, Vargas HO, Castro MR, et al. Abordagem intensiva. In Nunes SOV, Castro MRP. Abordagem, prevenção e tratamento do tabagismo. Londrina, Eduel; 2011. p. 97-216.

27. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Smoking and oral health in dentate adults aged. *NCHS Data Brief*. 2012; 85:1-8.
28. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. 2000;117(3):758-763.
29. Centers for Diseases Control and Prevention; National Health Interview Survey; National Center for Health Statistics. *Adult tobacco use*. Atlanta, GA: CDC; 2015.
30. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, et al. Reliability of the structured clinical interview for DSM-IV – clinical version translated into Portuguese. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(3):156-159.
31. Organização Mundial da Saúde. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
32. Belsky D, Moffitt T, Baker T, et al. Polygenic risk and the developmental progression to heavy, persistent smoking and nicotine dependence. *JAMA Psychiatry* 2013;70(5):534-542.
33. Carmo JT, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes. *Rev Bras Med*. 2002;59(1-2):73-80.
34. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CM, et al. Smoking cessation guidelines. *J Bras Pneumol*. 2008;34(10):845-880.
35. World Health Organization ASSIST Working Group. The alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST): development, reliability and feasibility. *Addiction* 2002;97(9):1183-1194.
36. Henrique IFS, De Micheli D, Lacerda RBD, et al. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(2):199-206.
37. Bernstein D, Stein J, Newcomb M, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003; 27:169-190.

38. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Translation validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese Language. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(2):249-255.
39. Flecha BG, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Rad Biol Med*. 1991;10(2):93-100.
40. Panis C, Herrera A, Victorino V, et al. Oxidase stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):89-97.
41. R Development Core Team. R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria; 2017. <http://www.R-project.org/>.
42. Wedrychowicz A, Zajac A, Pilecki M, et al. Peptides from adipokines in mental disorder *World J Psychiatr*. 2014;4(4):103-111.
43. Reseland JE, Mundal HH, Hollung K, et al. Cigarette smoking may reduce plasmaleptin concentration via catecholamines. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;73(1):43-49.
44. Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, et al. Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality. *Circ J*. 2014;78(12):2955-2962.
45. He BM, Zhao SP, Peng ZY. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *J Cell Biochem*. 2013;114(11):2431-2436.
46. Appleton AA, Holdsworth E, Ryan M, et al. Measuring childhood adversity in life course cardiovascular research: a systematic review. *Psychosom Med*. 2017;79(4):434-440.
47. Isik B, Ceylan A, Isik R. Oxidative stress in smokers and non-smokers. *Inhal Toxicol*. 2007;19(9):767-769.
48. Yochum C, Doherty-Lyon S, Hoffman C, Hossain MM, Zellikoff JT, Richardson JR. Prenatal Cigarette Smoke Exposure Causes Hyperactivity and Aggressive Behavior: Role of Altered Catecholamines and BDNF. *Experimental neurology*. 2014; 254:145-152. doi:10.1016/j.expneurol.2014.01.016.

49. Nunes SOV, de Melo LGP, Pizzo de Castro MR, et al. Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. *J Affect Disord.* 2015;172:55-
50. Tsuang MT, Francis T, Minor K, et al. Genetics of smoking and depression. *Hum Genet.* 2012;131(6):905-915.
51. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The Epigenetics of Maternal Cigarette Smoking During Pregnancy and Effects on Child Development. *Development and psychopathology.* 2012;24(4):1377-1390. doi:10.1017/S0954579412000776.
52. Neumann T, Rasmussen M, Heitmann BL, Tønnesen H. Gold Standard Program for Heavy Smokers in a Real-Life Setting. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2013;10(9):4186-4199. doi:10.3390/ijerph10094186.

***Author Disclosure**

[Click here to download Author Disclosure: AuthorDisclosure.docx](#)

Implications for Co-Morbidities, Maternal Smoking During Pregnancy, and Inflammation in Current Smokers**Author Disclosure**

Regina Célia Bueno Rezende Machado, Heber Odebrecht Vargas, Mauro Porcu, Sandra Odebrecht Vargas Nunes - Initiated and conceived the study, analyzed the data and drafted the manuscript.

Regina Célia Bueno Rezende Machado, Heber Odebrecht Vargas, Fernanda Rodrigues, Mauro Porcu, Sandra Odebrecht Vargas Nunes - Collected the data and blood samples and were involved in planning the study.

Waldiceu A. Verri Jr, Ana C. Rossaneis, Décio Sabattini Barbosa - Performed all blood sample analyses.

Mariana Ragassi Urbano, Rodrigo Rossetto Pescim - Performed statistical analyses.

All the authors analyzed all data of the manuscript, read and approved the final manuscript.

5.2 ARTIGO 2

Behaviors Elsevier Editorial System(tm) for Addictive
Manuscript Draft

Manuscript Number:

Title: Effects of Smoking Cessation on Inflammation and Components of Metabolism with Add-on N-Acetylcysteine

Article Type: Full Length Article

Keywords: Tobacco use disorder; smoking cessation; N-Acetylcysteine; inflammation; metabolism

Corresponding Author: Ms. Regina Célia Bueno Rezende Machado, M.D.

Corresponding Author's Institution: Londrina State University

First Author: Regina Célia Bueno Rezende Machado, M.D.

Order of Authors: Regina Célia Bueno Rezende Machado, M.D.; Heber Odebrecht Vargas; Marcela Baracat; Mariana Ragassi Urbano; Waldiceu Verri Junior; Mauro Porcu; Sandra Odebrecht Vargas Nunes

Cover Letter

Elsevier Editorial System
Addictive Behaviors

Dear Marcantonio M. Spada

The authors are submitting the manuscript "**Effects of Smoking Cessation on Inflammation and Components of Metabolism with Add-on N-Acetylcysteine**".

The manuscript has not been published before, hasn't been considered for publication elsewhere, and has been read and approved by all authors. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to assign exclusive copyright to the **Addictive Behaviors** when the manuscript is accepted for publication.

The work shall not be published elsewhere in any language without the written consent of the publisher. The articles published in this journal are protected by copyright, which covers translation rights and the exclusive right to reproduce and distribute all of the articles printed in the journal. No material published in the journal may be stored on microfilm, video-cassettes, electronic databases or similar, neither reproduced photographically without the prior written permission of Addictive Behaviors.

Sincerely on behalf of all authors,

Corresponding author: Regina Célia Bueno Rezende Machado

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

State University of Londrina, Londrina – PR, Brazil

Phone number (43) 99907-7462; (43) 3371-2249

e-mail address: reginam_rezende@yahoo.com.br

*Highlights (for review)

Effects of Smoking Cessation on Inflammation and Components of Metabolism with Add-on *N*-Acetylcysteine

Highlights

1. Smokers who received complementary NAC treatment had a statistically significant reduction in sTNF-R2 levels, Castelli I and II risk indexes compared to those receiving placebo.
2. Complementary treatment of NAC in smoking cessation reduces inflammation, showing that its use may reduce tobacco-related diseases.
3. First-line treatment for smoking cessation and complementary treatment with NAC or placebo showed a significant reduction in Coex. The findings were inconsistent with other studies, which hypothesized the role of NAC to treat addiction, restoring normal glutamate signaling and drug seeking.

*Manuscript

[Click here to view linked References](#)

Effects of Smoking Cessation on Inflammation and Components of Metabolism with Add-on *N*-Acetylcysteine

Regina Célia Bueno Rezende Machado^{2,3}, Heber Odebrecht Vargas^{1,2}, Marcela M. Baracat³, Mariana Ragassi Urbano^{3,4}, Waldiceu A. Verri Jr^{3,5}, Mauro Porcu^{2,3}, Sandra Odebrecht Vargas Nunes^{1,2,3}

¹Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, Londrina State University, University Hospital. Av. Robert Koch, 60; ZIP: 86035-380 - Londrina - Paraná – Brazil

²Center of Approach and Treatment for Smokers, University Hospital, Londrina State University, Campus Universitário / Cx. Postal 6001/ ZIP 86051-990- Londrina- Paraná- Brazil

³Health Sciences Graduate Program, Health Sciences Center, Londrina State University, Brazil.

⁴Department of Statistics, Center of Exact Sciences, Londrina State University, Brazil.

⁵Department of Pathology, Biological Sciences Center, Londrina State University, Brazil.

Brazil.

Corresponding author: Regina Célia Bueno Rezende Machado

Address: Celso Garcia Cid, km 380, S/N –ZIP– 86057-970

State University of Londrina, Londrina – PR, Brazil

Phone Number: (43) 33714-2249; (43) 99907-7462

Email address: reginam_rezende@yahoo.com.br

Abstract

Background: *N*- Acetylcysteine (NAC) restores glutathione levels and acts as glutamate modulation. NAC has been used as an adjunctive treatment for smoking cessation, reducing inflammation, and components of metabolism.

Methods: In a 12-week double-blind randomized placebo-controlled trial, current smokers were recruited in a smoking cessation treatment. Reports of abstinence were verified by expired carbon monoxide (CO_{EXH}). The trial was carried out using the following scales: Fagerström Test for Nicotine Dependence, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Minnesota Nicotine

Withdrawal Scale, and Medication Adherence Rating Scale. We also assessed anthropometrics measures, blood pressure, lipid profile, and soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2 (sTNF-R -1 and 2) levels.

Results: First-line treatment for smoking cessation add-on NAC or placebo had significant reduction on CO_{EXH} ($p < 0.01$). In individuals receiving NAC *versus* placebo, no changes were seen in symptoms of nicotine withdrawal, depressive and anxiety symptoms, anthropometrics measures, blood pressure, glucose, lipid profile. Participants receiving NAC had statistically significant reduction in levels of sTNF-R2, Castelli risk indexes I and II compared with those receiving placebo. No significant differences were found between the two groups at week 12 in Medication Adherence Rating Scale. No participants were withdrawn from the study because of adverse events.

Conclusions: This trial suggests that NAC shows superiority to placebo in the reduction of inflammation and metabolism. NAC appears to be safe.

Implications: Add-on NAC plus first-line treatment for smoking cessation may have effects on inflammation and components of metabolism that should reduce tobacco-related diseases.

Trial registration: ClinicalTrials.gov identifier: NCT02420418.

Keywords: Tobacco use disorder; smoking cessation, *N*-Acetylcysteine, inflammation, metabolism.

Introduction

Tobacco smoking is the leading cause of preventable morbidity, disability and premature deaths from smoking-related diseases, including several types of cancer, type 2 diabetes mellitus (T2DM), heart disease, chronic obstructive pulmonary disease¹. Quitting smoking reduces the risk of developing tobacco-related diseases². Tobacco use disorder (TUD) is a highly prevalent and harmful addictive behavior and cessation of the tobacco use can produce withdrawal syndrome.³ Strategies targeting a reduction in the prevalence of smoking within the community remain a key public health priority.

The first-line pharmacotherapeutic treatment interventions for smoking cessation were nicotine replacement (NRT), the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist (varenicline) therapies, as well as the norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (bupropion).⁴ Even varenicline that it was highly effective than placebo for smoking cessation (44% versus 17.7%), and vs. 29.5% for bupropion for 12 weeks.⁵ On the other hand, varenicline is linked with serious adverse events, including depressed mood, agitation and suicidal behavioral⁶.

Over 80% of individuals who use tobacco tried to quit at some time, while 60% relapse within 1 week and less than 5% remain abstinent for long term³. Quitting smoking is beneficial to health at any age, and cigarette smokers who quit before age 35 years have mortality rates similar to those who never smoked. It is estimated that about 68.8% of adult smokers want to stop smoking, 52.4% had made a quit attempt in the past year, 6.2% had recently quit, 48.3% had been advised by a health professional to quit, and 31.7% had used counseling and/or medications when they attempted to quit². Therefore, available therapies have proven yet limited efficacy, quit rates are low and relapse rates are high in practice, indicating an urgent need for more effective treatment for smoking cessation and the reduction of tobacco-related diseases.

N-Acetylcysteine (NAC) is a widely available, tolerable and affordable nutraceutical supplement. NAC may have efficacy for treating TUD based on its role as an effective precursor to the antioxidant glutathione. NAC is an agent that restores levels of glutathione and modulates glutamatergic transmission, neurotrophins, and inflammatory pathways. Furthermore, its effects on craving and reward in substance-related disorders are in part via glutamate modulation^{7, 8, 9}.

The involvement of the glutamate projection from the prefrontal cortex to the accumbens core is related to drug seeking, the recurring desire to take drugs and the decreased ability to control the desire¹⁰. Thus, NAC acts as glutamate modulation, showing efficacy in anti-craving for substance use disorder¹¹. NAC is efficient for smoking cessation in reducing craving, when used to treat individuals with tobacco-related disorder^{12,13,14}.

NAC is a precursor of L-cysteine that results in glutathione elevation biosynthesis, promotes detoxification, and acts directly as a scavenger of free

radicals. Furthermore, NAC could reduce inflammatory cytokines¹⁵ and reduces hepatic lipid accumulation by lower levels of triglyceride and cholesterol in the liver¹⁶.

The clinical trial was designed to investigate the effect of NAC as an adjunctive treatment for TUD. The primary outcome measure was whether adjunctive treatment with NAC would be superior to placebo for smoking cessation regarding exhaled carbon monoxide (CO_{EXH}). The secondary outcome measures were whether adjunctive treatment with NAC would be changes in assessments such as craving and withdrawal symptoms, depressive and anxiety symptoms, vital signs, anthropometrics measures, levels of glucose, lipid profile, Castelli risk indexes I and II, and levels of soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1 and 2 (sTNF-R1 and sTNF-R2).

Methods

Study population

This is a 12-week double-blind randomized placebo-controlled trial. The current smokers (n=129) were recruited from outpatients at the Center of Approach and Treatment for Smokers (CRATT), a smoking cessation program at Londrina State University (UEL), Paraná, Brazil, among smokers who intended to cease smoking. The treatment comprised cognitive therapy and pharmacologic agents (bupropion and nicotine replacement therapy), and was used in accordance with the guidelines of the Ministry of Health in Brazil¹⁷.

CRATT treatment is usually delivered in a group format of 10-15 participants, and lasts about 1½ hours. After the person receives an individualized assessment with the physician, he/she attends four weekly group sessions followed by two biweekly sessions until the 6-week. After 6 weeks of treatment, they are followed monthly for a period of 52 weeks. Parallel to the group sessions, people also receive pharmacological intervention and monitoring through individual visits with the provider if needed. Non-pharmacologic treatment comprised a program of cognitive therapy, and pharmacologic agents (bupropion and nicotine replacement therapy)¹⁸. The combined program of non-pharmacological treatment and pharmacological agents is effective for both genders and depressed and non-depressed smokers¹⁹. After 4-week of

conventional treatment in CRATT, if the participants do not stop smoke or do not reduce cigarettes daily through self-report and exhaled carbon monoxide measurements, they are invited to participate to NAC study plus conventional treatment at the CRATT. All participants are allocated to one of two groups at random to receive NAC or placebo. The NAC (1800mg/day) and placebo are given as capsules of identical appearance.

All self-report or observed adverse events were documented. Patients returned to the CRATT, initially, for two biweekly sessions of treatment, after that monthly sessions until 12-week. Adherence was monitored by pill counts at each visit.

Except for the pharmacist, all participants of the trial, including clinicians and patients were blinded to the patient group allocation. Smoking status was measured by self-report and an exhaled carbon monoxide.

This study was registered: ClinicalTrials.gov (registration number: NCT02420418).

Inclusion / exclusion criteria

All participants were both sexes, aged 18–65, and all ethnicities were accepted for this study, and they all signed a consent to participate in the study after the approval of this research by the Ethics Research Committee at UEL (number CAAE 34935814.2.0000.5231).

It was excluded anyone with a) abnormal blood values on the following laboratory tests: hemogram, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), urea and creatinine; b) cognitive disorders that would compromise the understanding of the study terms and conditions; c) pregnant women; c) medical illness, including HIV and hepatitis B and C, (auto) immune disorders, diabetes type 1, and; d) immune modulatory drugs, e.g. glucocorticoids and use of antioxidants.

Clinical Assessment

Questionnaire

A structured interviewer questionnaire was used to obtain information of socio-demographic characteristics such as age, gender, marital status and

educational background. The clinical data collected was about smoking behavior, family history for smoking, previous treatments, and maternal smoking in pregnancy.

Fagerström test for Nicotine Dependence (FTND)

Nicotine dependence was evaluated in all smokers by the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)²⁰ which was translated and adapted to the Portuguese language²¹. The FTND produces a score ranging from 0 to 10 and nicotine dependence with withdrawal defined as a score ≥ 6 ^{22, 23, 24, 25}.

Lifetime cigarette consumption (Pack-years)

The number of pack-years was calculated according to the definition: the number of cigarettes smoked per day multiplied by number of years smoked and divided by 20 (1 pack has 20 cigarettes).

Structured clinical interview

The diagnostic criteria for research for tobacco use disorder (TUD) was assessed by trained psychiatrists according to the Structured Clinical Interview for DSM - IV²⁶ - clinical version translated and validated for Portuguese language²⁶ and on the 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD-10)²⁷.

Family History of Smoking

Family history of smoking was available as reports of smoking history of first-degree relatives (sibling, parents, sons, and daughters).

Smoking Cessation by exhaled carbon monoxide (CO_{EXH})

Smoking status was evaluated using exhaled carbon monoxide (CO_{EXH}). CO_{EXH} was measured using a Micro CO Meter with an electrochemical sensor (Micro CO-Micro Medical Ltd, Rochester, Kent, UK). All participants were instructed to breathe deeply and to hold their breath for 20 seconds and then to exhale slowly and completely through a mouthpiece). Smoking cessation was validated by the cut-off point for exhaled carbon monoxide (CO_{EXH}) levels, which

were categorized as less than 10 parts per million (ppm) was interpreted as likely evidence of smoking cessation.

Hamilton Depression Rating Scale

The assessment of severity of depression among study participants was conducted by using 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇). HDRS₁₇ was translated and adapted for the Brazilian population²⁸.

Hamilton Anxiety Rating Scale(HAM-A)

HAM-A was developed by Hamilton²⁹, 1959, to measure the severity of anxiety symptoms. Each item is scored on a scale of (not present) to 4 (severe), which a total score range of 0-56. The HAM-A is in the public domain.

Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS)

MNWS is a 5-point scale (none, slight, mild, moderate, severe) to measure withdrawal symptoms such as depressed mood (sad), insomnia (sleep problems, awakening at night), irritable, frustrated, angry, anxious (nervous), difficulty concentrating, restless (impatient), increased appetite, weight gain (hungry), (desire or craving to smoke). Heart rate (bpm), Weight (kg) Items are scored on a 0 to 4 basis³⁰. MNWS was administered at baseline and week 12.

Medication Adherence Rating Scale

Treatment adherence and adverse effects were determined by the ten items of the Medication Adherence Rating Scale; MARS. The patient answered to the statements in the questionnaire by circling the answer which best described their behavior or attitude towards their medication during the past week³¹. The MARS has been validated for the Portuguese language³².

Anthropometrics and vital measurements

The body mass index (BMI) was calculated as weight (Kg) divided by square of height (m²).

Waist circumference was measured in the standing relaxed position, during expiration, at the midline between the lower costal margins and the iliac crest parallel to the floor.

Systolic and diastolic blood pressures

Systolic and diastolic blood pressures (BP) were measured by mercury sphygmomanometer on the right arm with the subject in sitting position after 10 min of rest; the average of two measurements 5 min apart was used.

Laboratory Measurements

Peripheral blood samples were collected from all participants after 12 to 14 hours overnight fasting. All samples were centrifuged at 1950 g for 15 min, and plasma or serum aliquots were stored at -80°C until assayed. Interassay and intra-assay CVs were <10% for all assays as determined with human serum.

Total cholesterol, Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-c; mg/dL), High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-c; mg/dL), Triglycerides (TG; mg/dL), Glucose (mg/dL) 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 Friedewald's equation. Serum triglycerides were measured using an enzymatic procedure employing combinations of enzymes.

It was computed the total / HDL cholesterol and LDL-C / HDL-C ratios. The total / HDL cholesterol ratio is a vascular risk indicator known as the atherogenic or Castelli index. Castelli risk index I and II (computed as [total cholesterol]/[HDL-c] and low-density lipoprotein [LDL-c]/[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 parameters³³. Plasma insulin levels were determined by MEIA (AXSYM, Abbott® Laboratory, Germany).

To evaluate biomarkers of leptin, soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2 (sTNF-R1 and sTNFR-2), it was used Luminex MAGPIX® system assay.

Statically analysis

Statistical analysis was performed to examine the relationship between socio-demographic, clinical and laboratory measurement. To make comparisons among TUD patients that received NAC or placebo in the baseline period, for the

quantitative data was used the t-test when the assumptions were attended (data in the groups follow normal distribution) and when they were not attended, the Wilcoxon signed rank test. For the qualitative variables was used the Chi-square test or Fisher exact test, 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 percentages (for the qualitative variables) are followed by letters. Equal letters for the same variable indicate that there are no differences between the percentages among the groups, and different letters for the same variable indicate that there is difference between the percentages among the groups. To compare the data in the baseline and 12 weeks later, in the groups that received NAC or placebo, was used the paired t-test when the assumption was attended (differences among the data that follows normal distribution) and if the assumption was not attended, the Wilcoxon signed rank test for paired data.³⁴

Results

In the beginning considering 129 patients with TUD at the CRATT, 76 desired to quit smoking, 42 were not eligible due to exclusion criteria or did not want to participate, and 34 outpatients with TUD in an intention-to-treat (ITT) were eligible for randomize to receive NAC (1800 mg) or placebo plus first-line treatment and completed 12 weeks of treatment.

Baseline, pre-treatment and clinical characteristics are presented in Table 1. There were no significant differences at baseline in double-blind randomized placebo-controlled trial on demographic and clinical variables in both groups, and also on heavy smoking (Fagerström test for Nicotine Dependence, smoking ≥ 20 cigarettes daily or pack-years) between NAC and placebo. There were no significant differences between two groups in baseline with regard to gender, age, years of education, smoking during pregnancy, number of treatment for smoking cessation, and use of nicotine replacement and bupropion.

Table 1. Smokers receiving NAC or placebo at baseline, socio-demographic characteristics, smoking status, maternal smoking during pregnancy, previous treatment

Variables	Placebo (n = 17)	NAC (n = 17)	p-value
Age (years); mean (SD)	46.88 (13.07)	47.06 (9.13)	0.96
Year of education; mean (SD)	8.82 (4.89)	9.59 (4.77)	0.65
Gender			0.47
Female	70.60%	58.80%	
Male	29.40%	41.20%	
Marital status			0.04
Single	29.40% a	5.90% a	
Stable relationship	64.70% a	58.80% a	
Unstable	5.90% b	35.30% b	
Relationship			
Pack years; mean (SD)	28.20 (15.80)	35.32 (30.78)	0.90
Age at onset (years); mean (SD)	13.71 (2.66)	15.00 (3.08)	0.21
Years of smoking; mean (SD)	33.18 (13.00)	32.31 (8.42)	0.21
Cigarette day \geq 20	70.60%	52.90%	0.29
FTND \geq 6	47.10%	52.90%	0.73
Family history of smoking	76.50%	87.50%	0.41
Maternal Smoking in Pregnancy	23.50%	30.80%	0.66
Nicotine replacement therapy			
Patch	29.40%	47.10%	0.29
Bupropion	23.50%	52.90%	0.08

Abbreviation: FTND - Fagerström Test for Nicotine Dependence

Clinical characteristics from baseline to week 12 of the sample are summarized in Table 2. The p-value 1 compares placebo from baseline to placebo 12 weeks; p-value 2 compares NAC from baseline to NAC week 12; p-

value 3 compares NAC baseline and placebo baseline; and p-value 4 compares NAC week 12 and placebo week 12.

There were no significant differences between both groups on depression severity on HDRS₁₇ scale, anxiety severity on HAM-A scale, symptoms of nicotine withdrawal (MNWS), from baseline to week 12.

NAC and placebo groups significantly had abstinence rates on reduction on exhaled carbon monoxide (CO_{EXH}) at week 12.

Smokers did not differ from baseline to endpoint in clinical measures. No clinically relevant changes over time or differences between NAC treated group compared to placebo group were seen in BMI, blood pressure, anthropometrics measures tests from baseline to week 12 for both groups.

Table 2. Clinical characteristics from baseline to week 12 in a placebo controlled trial of NAC

Variables	Placebo Baseline (n=17)	Placebo week 12 (n = 17)	p- value 1	NAC baseline (n= 17)	NAC week12 (n = 17)	p- value 2	p- value 3	p- value 4
HDRS ₁₇ ; mean (SD)	8.59 (7.57)	7.00 (6.87)	0.17	6.12 (5.73)	7.06 (7.08)	0.60	0.62	0.67
HAM-A; mean (SD)	10.47 (10.97)	7.29 (8.49)	0.20	11.77 (10.83)	11.18 (11.37)	0.81	0.58	0.22
Waist Circumference; mean (SD)	94.88 (13.55)	94.31 (12.33)	0.63	94.67 (13.56)	99.12 (11.97)	0.07	0.97	0.27
Systolic blood pressure; mean (SD)	120.00 (15.06)	119.38 (14.82)	0.83	126.00 (19.57)	124.71 (13.28)	0.99	0.35	0.28
Diastolic blood pressure; mean (SD)	78.44 (8.11)	77.19 (9.99)	0.83	77.33 (14.86)	80.88 (13.60)	0.06	0.42	0.51
CO _{EXH}	6.50 (5.07)	0.81 (1.28)	< 0.01	10.54 (6.84)	2.88 (3.06)	< 0.01	0.08	0.02
CO _{EXH} %	7.43 (23.70)	0.13 (0.20)	< 0.01	6.56 (17.29)	0.47 (0.49)	< 0.01	0.24	0.06
MNWS	20.07 (13.35)	10.08 (11.07)	0.08	22.69 (9.84)	19.50 (14.28)	0.33	0.57	0.06
BMI	27.57 (5.08)	27.41 (4.38)	0.99	26.72 (4.66)	26.85 (4.52)	0.57	0.62	0.73

Abbreviations - HDRS₁₇: 17 items Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; CO_{EX}: exhaled carbon monoxide; MNWS: Minnesota Nicotine Withdrawal Scale; BMI: body mass index

Table 3 summarizes laboratory measures from baseline to week 12. No significant differences were found between two groups at week 12 in glucose, and insulin. There are significant differences between NAC-treated group compared to placebo group in changes on LDL, total cholesterol, leptin, and Castelli risk indexes I and II. Participants receiving NAC had also statistically significant reduction in levels of sTNF-R2 compared with those receiving placebo (p=0.01). There was significant reduction in levels of sTNF-R-1 (p<0.01 for NAC and placebo) at week 12.

Table 3. Laboratory measurements from baseline to week 12 in a placebo controlled trial of NAC

Biomarkers	Placebo Baseline (n=17)	Placebo Week12 (n = 17)	p- value 1	NAC baseline (n= 17)	NAC Week 12 (n = 17)	p- value 2	p- value 3	p- value 4
Glucose (mg/dl)	96.06 (14.91)	96.93 (12.93)	0.72	102.41 (39.84)	104.80 (51.10)	0.85	0.99	0.6
Insulin (mU/ml)	9.53 (7.28)	9.75 (5.81)	0.64	7.33 (2.85)	8.94 (6.11)	0.29	0.86	0.69
Lipids (mg/dl)								
TC	200.41 (36.28)	191.42 (29.53)	0.34	203.29 (37.71)	182.13 (27.39)	< 0.01	0.82	0.38
LDL	124.13 (34.42)	113.60 (26.55)	0.58	129.88 (38.36)	105.13 (28.14)	0.02	0.66	0.4
HDL	50.06 (13.07)	51.20 (15.61)	0.29	41.53 (14.00)	42.53 (12.23)	0.98	0.08	0.1
TG	128.71 (95.81)	132.67 (78.96)	0.85	168.59 (140.25)	167.40 (105.41)	0.82	0.26	0.32
Castelli I	4.28 (1.43)	4.03 (1.11)	0.16	5.44 (2.20)	4.67 (1.69)	0.02	0.09	0.23
Castelli II	2.58 (0.89)	2.40 (0.80)	0.24	3.50 (1.95)	2.75 (1.37)	0.01	0.34	0.40

Leptin	2991.40 (3018.73)	5368.16 (3100.73)	< 0.01	1745.84 (2479.72)	3948.53 (3150.51)	< 0.01	0.14	0.23
sTNF-R1	466.43 (496.36)	1074.35 (493.96)	< 0.01	408.27 (337.49)	1047.98 (395.68)	< 0.01	0.99	0.88
sTNF-R2	6544.42 (3961.29)	4032.89 (1289.70)	0.13	6969.85 (4086.44)	4083.03 (1270.21)	0.01	0.87	0.92

Abbreviations: AGP: acid glycoprotein; TC: total cholesterol; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; TG: triglycerides; sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor receptor 1; sTNF-R2: soluble tumor necrosis factor receptor 2;

Table 4 summarizes Medication Adherence Rating Scale from baseline to week 12. No significant differences were found between two groups at week 12 in compliance treatment. In eight items from the MARS scale. However, there was significant difference between NAC versus placebo in question "When you feel better, do you sometimes stop taking your medication?".

No differences were noted in adverse events for NAC and placebo, during the 12 week treatment. No participants were withdrawn from the study because of adverse events.

Table 4. Medication Adherence Rating Scale, in smokers receiving NAC or placebo at week 12.

Mars questionnaire	NAC		Placebo		p-value
	Compliance	Non-compliance	Compliance	Non-compliance	
Do you ever forget to take your medication?	58.80%	41.20%	56.20%	43.80%	0.88
Are you careless at times about taking your medication?	76.50%	23.50%	68.80%	31.20%	0.62
When you feel better, do you sometimes stop taking your medication?	100.00%	0.00%	68.80%	31.20%	0.01
Sometimes if you feel worse when you take the medication, do you stop taking it?	88.20%	11.80%	87.50%	12.50%	0.95
I take my medication only when I am sick	100.00%	0.00%	75.00%	25.00%	0.03
It is unnatural for my mind and	88.20%	11.80%	68.80%	31.20%	0.17

body to be controlled by medication					
My thoughts are clearer on medication	35.30%	64.70%	68.80%	31.20%	0.06
By staying on medication, I can prevent getting sick	47.10%	52.90%	56.20%	43.80%	0.60
I felt weird, like a 'zombie' on medication	94.10%	5.90%	100.00%	0.00%	0.33
Medication makes me feel tired and sluggish	76.50%	23.50%	62.50%	37.50%	0.38

Discussion

First-line treatment for smoking cessation and add-on NAC or placebo had a favorable effect on reduction of abstinence, which was verified by exhaled carbon monoxide at week 12. All smokers received conventional treatment in clinical practice guidelines. Pharmacotherapy combined with counseling can substantially improve the success to quit smoking and can significantly increase rates of long-term abstinence³⁵. Such findings were discrepant with previous research, which had hypothesized of role of NAC to treat addiction by restoring normal glutamate signaling and reinstated drug seeking³⁶. NAC reduces cravings via a glutamate pathway^{10,11} and also restores extracellular glutamate concentrations, which in blocks behaviors associated with nicotine reward³⁷.

Other studies have found that NAC was superior to reduce daily cigarettes smoked compared to placebo^{12,13,14}. On the other hand, these studies did not find reduction in exhaled carbon monoxide of continuous abstinence from smoking.

In this study, there was reduction in levels of sTNF-R 1 and leptin in both groups at week 12, however NAC had significantly more reduction in levels of sTNF-R2 than placebo. NAC reduces inflammatory cytokines¹⁵. NAC has efficacy for neuropsychiatric disorders, when its the pathophysiology includes glutamatergic transmission, the antioxidant glutathione, neurotrophins, apoptosis, mitochondrial function, and inflammatory pathways⁸. These findings may contribute to a better understanding of effects of an antioxidant NAC in reduction of inflammation.

NAC group had significant reduction on Castelli risk indexes I and II and other components of metabolism such as total cholesterol and LDL compared to placebo at week 12 by its antioxidant and anti-inflammation properties, NAC reduced plasma and liver triglyceride levels¹⁶. The study has reported that men smokers presented statistically significant differences in BMI, HDL levels, plasma glucose and triglycerides, which were higher than female smokers³⁸.

No changes in BMI and abdominal circumference measurement were observed for smoking cessation treatment, in both groups at week 12. Smoking cessation was associated with weight gain^{39,40,41}. Nicotine induced weight loss is a result of reduced appetite signalling, Conversely, both active and passive smoking increase the risk of T2DM and abdominal fat accumulation⁴².

As expected, no changes were seen in treatment adherence and adverse effects. Furthermore, no changes were reported on blood pressure, HDL and triglycerides, data showed that these factors did not differ across the groups. NAC appeared to be a safe for smoking cessation.

Of note, placebo and NAC adjunctive treatment plus first-line smoking cessation treatment improved smoking cessation in heavy smokers at baseline, regarding heavy smoking defined as >6 points in the Fagerström test for Nicotine Dependence, smoking ≥ 20 cigarettes daily or ≥ 20 pack-years⁴³. Both treatment plus first-line treatment were effective on reducing symptoms of nicotine withdrawal, anxiety, and depressive symptoms. Counseling combined with pharmacotherapies for nicotine dependence, including nicotine replacement therapies, Bupropion and combination can enhance quit rates by about two to three-fold⁴⁴.

The findings should be interpreted in the context of a number of limitations. It was investigated only one NAC dosing regimen, in early remission for at least only 12 weeks, and the study was conducted at one center of smoking cessation treatment with a relatively small sample of current smokers. Future studies are recommended to replicate these findings in other settings and to explore the efficacy of NAC at varying doses, larger samples, in sustained remission during 12 months or longer, in specific populations, including adolescents and older smokers. Additional research is necessary to establish NAC effectiveness and safety in pregnant smokers. Maternal smoking during pregnancy could also be another target of treatment, due to prenatal cigarette

smoke exposure relation with the child hyperactivity, aggressive behavior and alterations on catecholamine and as the brain derived neurotrophic factor (BDNF) that are maintained into adulthood⁴⁵.

Conclusions and implications for clinical practice

This trial suggests that NAC reduces levels of Soluble TNF-alpha receptor 2 (sTNF-R 2) and Castelli risk indexes I and II. Treatment was not associated with any changes in blood pressure, anthropometrics measures, withdrawal symptoms, severity of depression and anxiety. No participants were withdrawn from the study because of adverse events.

Add-on NAC plus first-line treatment for smoking cessation may have effects on inflammation and components of metabolism that should reduce tobacco-related diseases and help patients with TUD to quit smoking, one of the major contributors to global burden of disease worldwide.

Role of Funding Source

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

Fundação Araucária (Senior professor to SOVN).

Acknowledgements

The authors wish to thank the Centre of Approach and Treatment for Smokers, Psychiatric Unit at UEL, Clinical Laboratory of the University Hospital and Laboratory of Research and Graduate College Hospital (LPG), Brazil

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Authors' Contributions

RCBRM, HOV and SOVN initiated and conceived the study, analyzed the data and drafted the manuscript. RCBRM, MP, HOV, SOVN collected the data and blood samples and were involved in planning the study. WPJ performed all blood sample analyses. MMB Pharmaceutical Responsible for Allocating Blind Groups for NAC Use. MRU performed statistical analyses. All the authors analyzed all data of the manuscript, read and approved the final manuscript.

Authors' Information

SOVN, HOV, MP are psychiatrists with a focus on psychiatric disorders and tobacco use disorder. RCBRM is a nurse, specialized in mental disorder patients and tobacco use disorder. MRU is mathematician and statistician with special interest in medical mathematics model. MMB Pharmaceutical. WAPJ is biochemist with the focus on inflammatory biomarkers.

References

1. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017; 389(10082):1885–1190.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quitting smoking among adults: United States, 2001-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(44):1513–1519.
3. American Psychiatric Association. Tobacco-related disorders of DSM-5. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5^a. ed. Alington: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 571–577.
4. Danovitch I. The clinical assessment and treatment of nicotine dependence. *Focus*. 2011; 9(1):15–24.
5. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an α 4 β 2 Nicotinic Acetylcholine receptor partial agonist, vs Sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2006;296(1):47–55.

6. Cahilil K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(4):CD006103.
7. Berk M, Ng F, Dean O, Dodd S, Buhs AI. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29(7):346–351.
8. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci*. 2013; 34, 167–177.
9. Dean O, Giorland F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatr Neurosci*. 2011;36(2):78–86.
10. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry*. 2005;162(8):1403–1413.
11. McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. *CNS drugs*. 2014;28(2):95-106. doi:10.1007/s40263-014-0142-x.
12. Knackstedt LA, LaRowe S, Mardikian P, et al. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry*. 2009;65(10):841–845.
13. Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers RW, Van den Brink W. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: a double blind placebo-controlled pilot study. *Eur Addict Res*. 2011;17(4):211–216.
14. Prado E, Maes M, Piccoli LG, et al. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Rep*. 2015; 20(5):215–222.
15. Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M, Kalantar SM, Moini A. A review on various uses of N-acetyl cysteine. *Cell J*. 2017;19(1):11–17.
16. Ma Y, Gao M, Liu D. N-acetylcysteine protects mice from high fat diet-induced metabolic disorders. *Pharmaceutical Res*. 2016;33(8):2033–2042.
17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria SAS/MS 442/04 de 13 de agosto de 2004*. Aprova o plano de implantação da abordagem e tratamento do tabagismo no SUS. Diário Oficial da União.

Brasília, 17 de agosto de 2004.
ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/cronicas/portsas442_ago04.pdf.
Acessado 28 setembro 2017.

18. Nunes SOV, Vargas HO, Castro MR, Machado RCB, Carmo DR Abordagem intensiva. In: Nunes SOV, Castro MRP. *Abordagem, prevenção e tratamento do tabagismo*. Londrina: Eduel; 2011: 97–216.
19. Nunes SOV, de Castro MRP, Vargas HO, et al. Clinical characteristics and smoking cessation: an analysis of sex and depressive disorders differences. *Addict Disord Their Treat*. 2013;12(3):158–165.
20. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991;86(9):1119–1127.
21. Carmo JT, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes. *Rev Bras Med*. 2002;59(1/2):73–80.
22. Fagerstrom KO, Kunze M, Schoberberger R, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparisons among countries and categories of smokers. *Tob Control*. 1996;5(1):52–56.
23. Gallus S, La Vecchia C: A population-based estimate of tobacco dependence. *Eur J Public Health*. 2004; 14(1):93-94.
24. Diaz FJ, Jane M, Salto E, Pardell H, Salleras L, Pinet C, et al. A brief measure of high nicotine dependence for busy clinicians and large epidemiological surveys. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005; 39(3):161–168.
25. Kozlowski LT, Porter CQ, Orleans CT, Pope MA, Heatherton T. Predicting smoking cessation with self-reported measures of nicotine dependence: FTQ, FTND, and his. *Drug Alcohol Depend*. 1994;34(3):211–216.
26. Del Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW: Confiabilidade da “entrevista clinica estruturada para o DSM-IV” – versão clínica traduzida para o português. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;23(3):156–159.

27. Organização Mundial da Saúde. *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas*. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
28. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton. *Rev Psiquiatr Clín*, 1998; 25:262–272.
29. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–55.
30. Hughes JR, Hatsukami, D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43(3):289–294.
31. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000; 42(3): 241–247.
32. Vanelli I, Chendo I, Carlos Gois, Santos J, Levy P. Adaptação e validação da versão portuguesa da escala de adesão à terapêutica. *Acta Med Port*. 2011; 24:17–20.
33. Millán J, Pintó X, Muñoz A, et al, 2009. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:757–765.
34. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria; 2017. <http://www.R-project.org/>.
35. Fiore MC, Jaén CR, Beker TB, et al. *Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update*. Rockville (MD): US. Department of Health and Human Services. http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/clinical_recommendations/TreatingTobaccoUseandDependence-2008Update.pdf. Accessed September 28, 2017.
36. McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential role of N-acetylcysteine in the management of substance use disorders. *CNS Drugs*. 2014; 28(2):95–106.

37. Liechti ME, Lhuillier L, Kaupmann K, Markou A. Metabotropic glutamate 2/3 receptors in the ventral tegmental area and the nucleus accumbens shell are involved in behaviors relating to nicotine dependence. *J Neurosci*. 2007; 27(34): 9077–9085
38. Nunes SOV, Vargas HO, Brum J, et al. A comparison of inflammatory markers in depressed and non-depressed smokers. *Nicotine Tob Res* 2012, 14: 540–546.
39. Filozof C, Fernandez Pinilla MC, Fernández-Cruz A. Smoking cessation and weightgain. *Obes Rev*. 2004; 5(2):95–103.
40. Eisenberg D, Quinn BC. Estimating the effect of smoking cessation on weight gain: an instrumental variable approach. *Health Serv Res*. 2006;41(6):2255–2266.
41. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME, et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: one-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(18):1988–1995.
42. Harris KK, Zopey M, Friedman TC. Metabolic effects of smoking cessation. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12(5):299–308.
43. Neumann T, Rasmussen M, Heitmann BL, Tønnesen H. Gold Standard Program for Heavy Smokers in a Real-Life Setting. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2013;10(9):4186-4199. doi:10.3390/ijerph10094186.
44. Hatsukami D, Stead, Gupta P. Tobacco addiction: diagnosis and treatment. *Lancet*. 2008; 371(9629):2027–2038.
45. Yochum C, Doherty-Lyon S, Hoffman C, Hossain MM, Zelikoff JT, Richardson JR. Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: role of altered catecholamines and BDNF. *Exp Neurol*. 2014; 254:145–152.

***Author Disclosure**

[Click here to download Author Disclosure: AuthorDisclosure.docx](#)

Effects of Smoking Cessation on Inflammation and Components of Metabolism with Add-on *N*-Acetylcysteine**Author Disclosure**

Regina Célia Bueno Rezende Machado, Heber Odebrecht Vargas, Sandra Odebrecht Vargas Nunes - Initiated and conceived the study, analyzed the data and drafted the manuscript.

Regina Célia Bueno Rezende Machado, Heber Odebrecht Vargas, Mauro Porcu, Sandra Odebrecht Vargas Nunes - Collected the data and blood samples and were involved in planning the study.

Waldiceu A. Verri Jr - Performed all blood sample analyses.

Marcela M. Baracat - Pharmaceutical Responsible for Allocating Blind Groups for NAC Use.

Mariana Ragassi Urbano - Performed statistical analyses.

All the authors analyzed all data of the manuscript, read and approved the final manuscript.

6 CONCLUSÕES

No primeiro artigo conclui-se que os fumantes atuais apresentaram maior prevalência para o transtorno depressivo maior, problemas relacionados ao consumo de álcool, de suas mães terem fumado na gravidez e terem sofrido abuso emocional na infância em comparação com nunca fumantes. Os fumantes apresentaram níveis significativamente mais baixos de leptina, colesterol de lipoproteína de baixa densidade. Apresentaram índices de risco mais altos de Castelli I e II, níveis mais de hidroperóxido lipídico do que nunca fumantes. Os fumantes pesados tiveram mais inflamação, níveis mais elevados de sTNF-R1 do que fumantes leves. O estudo fornece evidências de que a detecção de comorbidades clínicas e psiquiátricas nos fumantes atuais possibilita oferecer tratamentos personalizados para cessação do tabagismo.

Verifica-se no segundo artigo de ensaio clínico com NAC, que os participantes que receberam o tratamento complementar com a NAC apresentaram redução estatisticamente significativa nos níveis sTNF-R2, índices de risco de Castelli I e II em comparação com aqueles que receberam placebo. O tratamento complementar da NAC na cessação do tabagismo apresenta redução da inflamação, o que evidencia que seu uso pode reduzir as doenças relacionadas ao tabaco. O tratamento de primeira linha para cessação do tabagismo e o tratamento complementar com NAC ou placebo apresentaram redução significativa no Coex. Os achados foram discrepantes com outras pesquisas, que tinham a hipótese de papel da NAC para tratar a dependência, restaurando a sinalização normal de glutamato e a busca de drogas.

REFERÊNCIAS

1. Ezzati M, Murray A. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362(9387):847-852.
2. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-1906.
3. OPAS/INCA (2007). Tabagismo grave problema de saúde pública. Instituto Nacional de Câncer – OPAS/INCA http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/t_Tabagismo.pdf.
4. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, et al. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA*. 2000;284(20):2606-2610.
5. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res*. 2008;10(12):1691-1715.
6. Castro MR, Matsuo T, Nunes SO. Clinical characteristics and quality of life of smokers at a referral center for smoking cessation. *J Bras Pneumol*. 2010 Jan-Feb;36(1):67-74.
7. Vargas HO, Nunes SOV, Barbosa DS, et al. Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders. *Life Sci*. 2014;102(1):65-71.
8. Nunes SOV, Vargas HO, Brum J, et al. A comparison of inflammatory markers in depressed and nondepressed smokers. *Nicotine Tob Res*. 2012;14(5):540-546.
9. Tahaa F, Galea S, Hienc D, Goodwin R. Childhood maltreatment and the persistence of smoking: A longitudinal study among adults in the US. *Child Abuse & Neglect* 38 (2014) 1995–2006.
10. Spratt EG, Back SE, Yeatts SD, et al. Relationship Between Child Abuse and Adult Smoking. *International journal of psychiatry in medicine*. 2009;39(4):417-426.
11. King, G., Guilbert, P., Ward, D.G., Arwidson, P., Noubary, F. (2006). Correlates of Sexual Abuse and Smoking Among French Adults. *Child Abuse & Neglect*, 30(6), 709-723.
12. Anda, R. F., Croft, J. B., Felitti, V. J., Nordenberg, D., Giles, W. H., Williamson, D. F., & Giovino, G. A. (1999). Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *JAMA*, 282(17), 1652–1658.

13. Grimstad, H., & Schei, B. (1999). Pregnancy and delivery for women with a history of child sexual abuse. *Child Abuse and Neglect*, 23(1), 81–90. [http://dx.doi.org/10.1016/S0145-2134\(98\)00113-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0145-2134(98)00113-6)
14. Nunes SOV , 2010 The impact of childhood sexual abuse on activation of immunological and neuroendocrine response. *Aggression and Violent Behavior* 15 (2010) 440–445. <https://doi.org/10.1016/j.avb.2010.07.006>
15. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated Inflammation Levels in Depressed Adults With a History of Childhood Maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* 2008 Apr; 65(4):409-16.
16. Pace, T. W., Mletzko, T. C., Alagbe, O., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., Miller, A. H., & Heim, C. M. (2006). Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal of Psychiatry*.
17. Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49(12), 1023-1039.
18. Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003). Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. *Pediatrics*, 111(3), 564-572.
19. Krug, E.G., Mercy, J. A., Dahlberg, L.L., & Z, 1083-1088.wi, A.B., (2002). The World Report on Violence and Health. *The Lancet*, 360(9339).
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Quitting smoking among adults: United States, 2001-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(44):1513–1519.
21. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest*. 2007 May;131(5):1557-66.
22. Asthana A, Johnson HM, Piper ME, et al. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J*. 2010;160(3):458-463.
23. Danovitch I. The clinical assessment and treatment of nicotine dependence. *Focus*. 2011; 9(1):15–24.

24. American Psychiatric Association. Tobacco-related disorders of DSM-5. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5^a. ed. Alington: American Psychiatric Publishing; 2013. p. 571–577.
25. Berk M, Ng F, Dean O, Dodd S, Buhs AI. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends Pharmacol Sci.* 2008; 29(7):346–351.
26. Berk M, Malhi GS, Gray LJ, Dean OM. The promise of *N*-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34, 167–177.
27. Dean O, Giorland F, Berk M. *N*-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatr Neurosci.* 2011; 36(2):78–86.
28. Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry.* 2005;162(8):1403–1413.
29. McClure EA, Gipson CD, Malcolm RJ, Kalivas PW, Gray KM. Potential Role of *N*-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. *CNS drugs.* 2014;28(2):95-106. doi:10.1007/s40263-014-0142-x.
30. Berk M, DL Copolov , the Dean , Lu K , Jeavons S, Schapkaitz I, et al. *N* - Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder- A Double - Blind Randomized Placebo -Controlled Trial . *Biol Psychiatry* . 2008a ; 64:468-475 .
31. Berk M, DL Copolov , the Dean , Lu K , Jeavons S, Schapkaitz I, et al. *N* - Acetyl Cysteine as a Glutathione Precursor for Schizophrenia -A Double - Blind , Randomized , Placebo -Controlled Trial . *Biol Psychiatry* 2008b ; 64:361-368 .
32. Asevedo, Elson, Mendes, Ana C., Berk, Michael, & Brietzke, Elisa. (2014). Systematic review of *N*-acetylcysteine in the treatment of addictions. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 36(2), 168-175
33. Mokhtari V, Afsharian P, Shahhoseini M, Kalantar SM, Moini A. A review on various uses of *N*-acetyl cysteine. *Cell J.* 2017;19(1):11–17.
34. World Health Organization (WHO). WHO report on the Global Tobacco Epidemic. Geneva: World Health organization Publications, 2013.
35. Benowitz N. Pharmacology of nicotine: addiction, smoking-Induced disease, and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2009;49:57-71.
36. Prochaska JO, DiClemente CC, Norcross JC. In search of how people change: applications to addictive behaviors. *Am Psychol.* 1992 Sep;47(9):1102-14.
37. Glassman AH, Covey LS, Stetner F, Rivelli S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet.* 2001 Jun 16;357(9272):1929-32.

38. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5. ed. Alington: American Psychiatric Publishing; 2013.
39. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991;86(9):1119–1127.
40. Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU, Santos SRRA. Smoking cessation guidelines: 2008. *J. Bras. Pneumol.* 2008 Oct;34(10):845-880. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>
41. Dahlberg Linda L., Krug Etienne G.. Violência: um problema global de saúde pública. *Ciênc. saúde coletiva* [Internet]. 2006 [cited 2016 June 27] ; 11(Suppl): 1163-1178. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=
42. Bernstein D, Stein J, Newcomb M, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, Stokes J, Handelsma L, Medrano M, Desmond D, Zule W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect* 2003; 27(2): 169-190
43. Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., & Pezzi, J. C., 2006. Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. *Rev Saúde Pública*, 40, 249–255.
44. Mehta D, Klengel T, Conneely KN, Smith AK, Altmann A, Pace TW, Rex-Haffner M, Loeschner A, Gonik M, Mercer KB, Bradley B, Müller-Myhsok B, Ressler KJ, Binder EB. Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. *Proceedings for the National Academy of Sciences*, 110(20):8302-7. 2013. [PubMed]
45. Knopik VS, Maccani MA, Francazio S, McGeary JE. The Epigenetics of Maternal Cigarette Smoking During Pregnancy and Effects on Child Development. *Development and psychopathology.* 2012;24(4):1377-1390. doi:10.1017/S0954579412000776.
46. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *American Journal of Psychiatric*, Arlington, v.153, p. 1-31,1996.
47. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. *Portaria SAS/MS 442/04 de 13 de agosto de 2004.* Aprova o plano de implantação da abordagem e tratamento do tabagismo no SUS. *Diário Oficial da União.* Brasília, 17 de agosto de 2004.

48. Nunes SOV, Vargas HO, Castro MR, Machado RCB, Carmo DR. Abordagem intensiva. In Nunes SOV, Castro MRP. Abordagem, prevenção e tratamento do tabagismo. Londrina, Eduel; 2011. p. 97-116.
49. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Deixando de Fumar sem Mistérios: Manual do coordenador. 2.ed. Rio de Janeiro,2004.
50. Meirelles,R.; Cavalcante,T. Quais políticas de controle do tabagismo um país deve ter para chegar a um tratamneto eficaz? Aperspectiva governamental. In: GIGLIOTTI,A.; PRESMAN, S. (Org). Atualização no tratamento do tabagismo. Rio de janeiro: ABP-Saúde, 2006. P. 171-189
51. Danovitch I. The clinical assessment and treatment of nicotine dependence. *Focus*. 2011; 9(1):15–24.
52. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$.Nicotinic Acetylcholine receptor partial agonist,vs Sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. A randomized controlled trial. *JAMA*, 2006;296(1):47–55.
53. Cahllil K. Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ;(4):CD006103.
54. Prado E, Maes M, Piccoli LG, et al. N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Rep*. 2015; 20(5):215–222.
55. Sansone, R.A.; Sansone, L.A. Getting a knack for NAC: N-Acetyl-Cysteine. *Innovations Clinical Neuroscience*, Edgemont, 2001, v.8, n.11, p10-14.
56. MaY, Gao M, Liu D. N-acetylcysteine protects mice from high fat diet-induced metabolic disorders. *Pharmaceutical Res*. 2016; 33(8): 2033–2042.
57. KnackstedtLA, LaRowe S, Mardikian P, et al. The role of cystine-glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol Psychiatry*. 2009;65(10):841–845.
58. Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers RW, Van denBrinkW. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: a double blind placebo-controlled pilot study. *Eur Addict Res*. 2011;17(4):211–216.
59. Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS/MS 442/04 de 13 de agosto de 2004. Aprova o Plano de Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, 13 ago. 2004 [citado 2014 abr 20]. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/PT-442.htm>>.

60. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.
61. Moreno RA, Moreno DH. Hamilton and Montgomery & Asberg depression rating scales. *Rev. Psiquiatr. Clin.* 1998;25(5):262-272. Portuguese.
62. World Health Organization ASSIST Working Group. The alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST): development, reliability and feasibility. *Addiction* 2002;97(9):1183-1194.
63. Henrique IFS, De Micheli D, Lacerda RBD, et al. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras* 2004;50(2):199-206.
64. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55.
65. Carmo JT, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes. *Rev Bras Med.* 2002;59(1/2):73-80.
66. Fagerstrom KO, Kunze M, Schoberberger R, et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparisons among countries and categories of smokers. *Tob Control*. 1996;5(1):52-56.
67. Gallus S, La Vecchia C: A population-based estimate of tobacco dependence. *Eur J Public Health*. 2004; 14(1):93-94.
68. Diaz FJ, Jane M, Salto E, Pardell H, Salleras L, Pinet C, et al. A brief measure of high nicotine dependence for busy clinicians and large epidemiological surveys. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005; 39(3):161-168.
69. Kozlowski LT, Porter CQ, Orleans CT, Pope MA, Heatherton T. Predicting smoking cessation with self-reported measures of nicotine dependence: FTQ, FTND, and his. *Drug Alcohol Depend*. 1994; 34(3): 211-216.
70. Hughes JR, Hatsukami, D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43(3):289-294.
71. Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000; 42(3): 241-247.

72. Vanelli I, Chendo I, Carlos Gois, Santos J, Levy P. Adaptação e validação da versão portuguesa da escala de adesão á terapêutica. *Acta Med Port.* 2011; 24:17–20.
73. R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing.* R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria; 2017. <http://www.R-project.org/>.

APÊNDICES

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(à) 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

Questionário e escalas de Avaliação Inicial

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 interferiria? 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 HIPOMANIACOS RECONHECIDOS] por um determinado período?

Codificar o número de episódios hipomaniacos

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 Hipomaniaco 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 Hipomaniacos 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-D1TM - 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 – cicladador rápido
4 – ciclotimia
5 – TAB Sem Outra Especificação
6 – Depressão Maior (unipolar)

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

0 – eutimia
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 – hipomaniaco
- 3 – maniaco
- 4 – misto

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

HAMILTON – DEPRESSÃO

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido des de 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 ruminatórias 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, rói 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, cefaléias
 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 infrequentes: 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 frequência 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

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

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 multidoões, 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 constrição 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 Genitourinários (Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, friidez, 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. (n° cigarros 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 21 a 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 – ASSIAc1 - Na sua vida você já usou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – não e 3 – sim

MU – ASSIAc2 - 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 – ASSIAc3 - 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 – ASSIAc4 - 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 – ASSIAc5 - 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 – ASSIAc6 - 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 – ASSIAc7 - 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 – ASSIAu1 - Na sua vida você já usou DROGAS ALUCINÓGENAS?

- 0 – não
- 3 – sim

OK – ASSIAu2 - 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 – ASSIAu3 - 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 – ASSIAu4 - 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 – ASSIAIu5 - 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 – ASSIAIu6 - 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 – ASSIAIu7 - 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

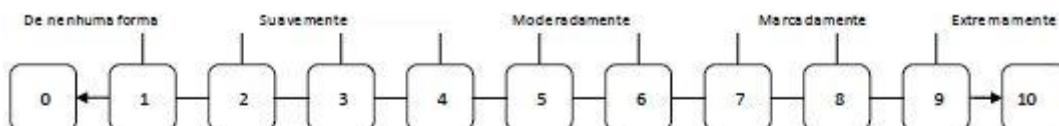
Considerando sua experiência, qual o grau de severidade da doença neste paciente no momento?

1 - Não está doente
2 - Muito leve
3 - Leve
4 - Moderado
5 - Acentuado
6 - Grave
7 - Extremamente grave

Escala de Incapacidade de Sheehan

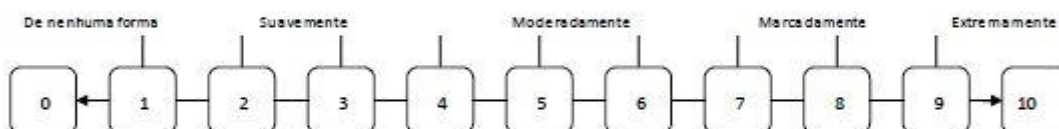
Trabalho/Escola

QA – She1 - Os sintomas têm interrompido suas atividades no trabalho/escola:



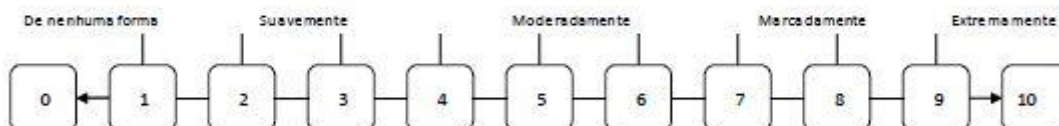
Vida Social

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):

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 – Quanto 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 – Quanto 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 - Quanto 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 - Quanto 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 - Quanto 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 - Quanto 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

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-esteroide)?

0 – não e 1 – sim

TY – Med45 - Uso passado de AINE (antiinflamatório não-esteroide)?

0 – não e 1 – sim

TZ – Med46 - Período livre de AINE (antiinflamatório não-esteroide)

Apêndice B - Questionários e escalas de Segmento

AMBULATÓRIO DE Psiquiatria – AVALIAÇÃO CLÍNICA – CADERNO DE SEGMENTO TEMPO 2

Instrumento Número: ____/____/____ Data da segunda avaliação: ____/____/____

NOME DO PACIENTE

Telefone do paciente: _____

A-RG: _____

EFEITOS COLATERAIS

B- EF1- Náuseas e/ou vômitos

- 0- não
- 1- sim leve
- 2- sim moderado
- 3- sim grave

C- EF2- Diarreia

- 0- não
- 1- sim leve
- 2- sim moderado
- 3- sim grave

D- EF3- Alergia de pele

- 0- não
- 1- sim leve
- 2- sim moderado
- 3- sim grave

E- EF4- Alergia respiratória

- 0- não
- 1- sim leve
- 2- sim moderado
- 3- sim grave

F- EF5- Outro(s)?

- 0- não
- 1- sim leve
- 2- sim moderado
- 3- sim grave

Quais? _____

ESCALA DE ADESÃO TERAPÊUTICA

G- ADESTER1. Alguma vez se esqueceu de tomar a sua medicação

- 0- não
- 1- sim

H- ADESTER2- Por vezes é descuidado a tomar a sua medicação?

0- não
1- sim

I- ADESTER 3- Quando se sente melhor, deixa, por vezes, de tomar a sua medicação?

0- não
1- sim

J- ADESTER4- Por vezes, se sente pior quando toma a medicação, deixa de tomar?

0- não
1- sim

K- ADESTER5- Só tomo a medicação quando me sinto doente?

0- não
1- sim

M- ADESTER6- Não é natural para minha mente e meu corpo ser controlado pela medicação?

0- não
1- sim

N- ADESTER7- Os meus pensamentos são mais claros com a medicação?

0- não
1- sim

O- ADESTER8- Por usar a medicação posso prevenir de ficar doente?

0- não
1- sim

P- ADESTER9- Sinto-me estranho com a medicação?

0- não
1- sim

P- ADESTER10- A medicação faz com que eu me sinta cansado e lento?

0- não
1- sim

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?

Q-HAMI – 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?

R- 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 (mas) 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?

S- 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- idéias 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?

T- 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?

U- HAM6 – INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0- sem dificuldade

1- queixa de agitação e perturbação durante a noite

2- acorda durante a noite – qualquer saída da cama (excreto 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)?

V- 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?

W-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:

X- 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:

Y-HAM9 – AGITAÇÃO

- 0 - nenhuma
- 1 - inquietação
- 2 - move as mãos, cabelos etc.;
- 3 - movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista
- 4 - retorce as mãos, rói 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?

Z-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)

AA-HAM11 – ANSIEDADE – SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:
 GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações
 CV: palpitação, cefaléias
 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?

AB- HAM12 – SINTOMAS SOMÁTICOS – GASTRINTESINAIS

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?

AC- 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?

AD- HAM14 - SINTOMAS GENTAIS

0 - ausentes

1 - leves ou infrequentes: 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 frequência isso tem ocorrido?

AE- 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?

AF- 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

AG- HAMI7 – 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

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

BK – HAns.1 – Humor ansioso (Preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

BL – HAns.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

BM – HAns.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

BN – HAns.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

BO- HAns.5 – Intelectual cognitivo (Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

BP - HAns.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

BQ - HAns.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

BR - HAns.8 - Somatizações Sensoriais (Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinnidos, zumbidos, etc.)

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

BS - HAns.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

BT - HAns.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

BU - HAns.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

BV - HAns.12 - Sintomas Genitourinários (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

BW - HAns.13 - Sintomas autonômicos (Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudores e, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteiras, etc.)

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

BX - HAns.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

BY - Tabacol - 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)

BZ - Tabaco2 - Com quantos anos você começou a fumar?

CA - Tabaco3 - Quantos cigarros fuma por dia?

CB - Tabaco4 - Anos/Maço. (n°cigarros x anos fumando/20)

CC - Tabaco5 - Quantas vezes você tentou parar de fumar?

CD - Tabaco6 - Alguma vez na vida utilizou algum recurso para deixar de fumar?

- 0 - não
1 - sim

CE - Tabaco7 - Já utilizou psicoterapia (individual ou grupo) para parar de fumar?

- 0 - não
1 - sim

CF - Tabaco8 - Já utilizou terapia de reposição de nicotina (adesivo, goma) para parar de fumar?

- 0 - não
1 - sim

CG - Tabaco9 - Já utilizou bupropiona para parar de fumar?

- 0 - não
1 - sim

CH - Tabaco10 - Já utilizou vareniclina para parar de fumar?

- 0 - não

1 - sim

CI - Tabacol1 - Já utilizou outros recursos para parar de fumar? (homeopatia, acupuntura...)

0 - não

1 - sim

CJ - Tabacol2 - A última vez que ficou abstinente foi por quanto tempo, em meses?

CK - Tabacol3 - Você convive com fumantes na sua casa?

0 - não

1 - sim

CL - Tabacol4 - Tentou parar de fumar nos últimos 3 meses?

0 - não

1 - sim

Escala de Tolerância de Fagerström - *Gravidade à Dependência de Nicotina*

CM - 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

CN - 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

CO - FAGER 3 - Qual cigarro do dia traz mais satisfação?

0 - Outros

1 - O primeiro da manhã

CP - FAGER 4 - Quantos cigarros você fuma por dia?

0 - Menos de 10

1 - De 11 a 20

2 - De 21 a 30

3 - Mais de 31

CQ - FAGER 5 - Você fuma mais pela manhã?

0 - Não

1 - Sim

CR - 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:

CS- MINNE1 - Raiva, irritabilidade e frustração

- 0 - nada
- 1 - muito pouco
- 2 - leve
- 3 - moderado
- 4 - muito

CT - MINNE2 - Ansiedade e nervosismo

- 0 - nada
- 1 - muito pouco
- 2 - leve
- 3 - moderado
- 4 - muito

CU - MINNE3 - Humor deprimido e tristeza

- 0 - nada
- 1 - muito pouco
- 2 - leve
- 3 - moderado
- 4 - muito

CV - MINNE4 - Desejo e fissura para fumar

- 0 - nada
- 1 - muito pouco
- 2 - leve
- 3 - moderado
- 4 - muito

CW - MINNE5 - Dificuldade de concentração

- 0 - nada
- 1 - muito pouco
- 2 - leve
- 3 - moderado
- 4 - muito

CX - MINNE6 - Aumento do apetite, fome e ganho de peso

- 0 - nada
- 1 - muito pouco
- 2 - leve
- 3 - moderado
- 4 - muito

CY - MINNE7 - Insônia, problemas de sono e acordar a noite

- 0 - nada
- 1 - muito pouco
- 2 - leve
- 3 - moderado
- 4 - muito

CZ - MINNES - Incapacidade de relaxar

- 0 - nada
- 1 - muito pouco
- 2 - leve
- 3 - moderado

4 - muito

DA - MINNE9 - Impaciência

0 - nada
1 - muito pouco
2 - leve
3 - moderado
4 - muito

DB - MINNE10 - Obstipação

0 - nada
1 - muito pouco
2 - leve
3 - moderado
4 - muito

DC - MINNE11 - Tontura

0 - nada
1 - muito pouco
2 - leve
3 - moderado
4 - muito

DD - MINNE12 - Tosse

0 - nada
1 - muito pouco
2 - leve
3 - moderado
4 - muito

DE - MINNE13 - Pesadelo, sonhos

0 - nada
1 - muito pouco
2 - leve
3 - moderado
4 - muito

DF - MINNE14 - Náusea

0 - nada
1 - muito pouco
2 - leve
3 - moderado
4 - muito

DG - MINNE15 - Nó na garganta

0 - nada
1 - muito pouco
2 - leve
3 - moderado
4 - muito

SEÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

DH - CGI - Impressão Clínica Global

Considerando sua experiência, qual o grau de severidade da doença neste paciente no momento?

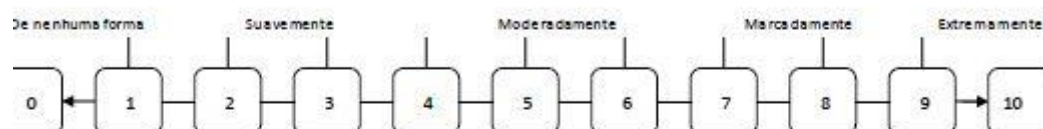
1 - Não está doente
2 - Muito leve
3 - Leve

- 4 - Moderado
 5 - Acentuado
 6 - Grave
 7 - Extremamente grave

Escala de Incapacidade de Sheehan

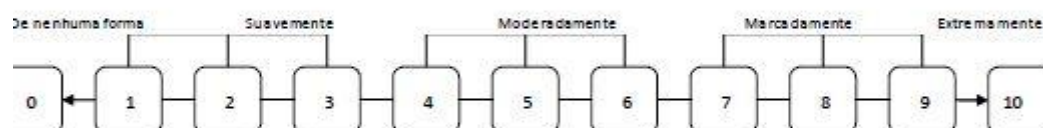
Trabalho/Escola

DI - She1 - Os sintomas têm interrompido suas atividades no trabalho/escola:



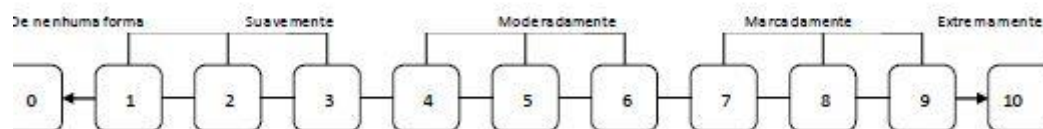
Vida Social

DJ - She2 - Os sintomas têm interrompido sua vida social:



Vida familiar/responsabilidades do lar

DK - She3 - Os sintomas têm interrompido sua vida familiar/responsabilidades do lar:



DL - 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:

DM - 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 uzid

WHOQOL - ABREVIADO**DN - WHO1 - Como você avaliaria sua qualidade de vida?**

- 1 - muito ruim
- 2 - ruim
- 3 - nem ruim nem boa
- 4 - boa
- 5 - muito boa

DO - 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

DP - 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

DQ - 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

DR - WHO5 - O quanto você aproveita a vida?

- 1 - nada
- 2 - muito pouco
- 3 - mais ou menos
- 4 - bastante
- 5 - extremamente

DS - 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

DT - WHO7 - O quanto você consegue se concentrar?

- 1 - nada
- 2 - muito pouco
- 3 - mais ou menos
- 4 - bastante
- 5 - extremamente

DU - WHO8 - Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?

- 1 - nada
- 2 - muito pouco
- 3 - mais ou menos
- 4 - bastante
- 5 - extremamente

DV - 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

DW - WHO10 - Você tem energia o suficiente para o seu dia-a-dia?

- 1 - nada
- 2 - muito pouco
- 3 - médio
- 4 - muito
- 5 - completamente

DX - WHO11 - Você é capaz de aceitar sua aparência física?

- 1 - nada
- 2 - muito pouco
- 3 - médio
- 4 - muito
- 5 - completamente

DY - WHO12 - Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

- 1 - nada
- 2 - muito pouco
- 3 - médio
- 4 - muito
- 5 - completamente

DZ - 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

EA - WHO14 - Em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?

- 1 - nada
- 2 - muito pouco
- 3 - médio
- 4 - muito
- 5 - completamente

EB - WHO15 - Quão bem você é capaz de se locomover?

- 1 - muito ruim
- 2 - ruim
- 3 - nem ruim nem bom
- 4 - bom
- 5 - muito bom

EC - 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

ED - WHO17 - Quanto 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

EE - WHO18 - Quanto 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

EF - WHO19 - Quanto satisfeito(a) você está consigo mesmo?

- 1 - muito insatisfeito
- 2 - insatisfeito
- 3 - nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 - satisfeito
- 5 - muito satisfeito

EG - WHO20 - Quanto 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

EH - WHO21 - Quanto satisfeito(a) você está com sua vida sexual?

- 1 - muito insatisfeito
- 2 - insatisfeito
- 3 - nem satisfeito nem insatisfeito
- 4 - satisfeito
- 5 - muito satisfeito

EI - WHO22 - Quanto 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

EJ - WHO23 - Quanto 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

EK - 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

EL - 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

EM - 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

Dados antropométricos de Síndrome Metabólica

FG - SMé1 - Altura do paciente, em metros

FH - SMé2 - Peso em Quilogramas

FI - SMé3 - Pressão arterial sistólica, em mmHg

FJ - SMé4 - Pressão arterial diastólica, em mmHg

FK - SMé5 - Frequência Cardíaca

FL - SMé6 - Circunferência Abdominal, em centímetros

FM - Mono% - Monóxido de carbono em %

FN - Monoppm - Monóxido de carbono em p.p.m.

Seção com uso de medicações

FO - Med1 - Uso atual de antidepressivos?

0 - não e 1 - sim

FP - Med2 - Uso passado de antidepressivos?

0 - não e 1 - sim

FQ - Med3 - Período livre de antidepressivos em semanas

0 - está em uso, 1 - 1 semana... até 24 semanas

FR - Med4 - Uso atual de antipsicóticos ?

0 - não e 1 - sim

FS - Med5 - Uso passado de antipsicóticos?

0 - não e 1 - sim

FT - Med6 - Período livre de antipsicóticos em semanas

0 - está em uso, 1 - 1 semana... até 24 semanas

FU - Med7 - Uso atual de lítio?

0 - não e 1 - sim

FV - Med8 - Uso passado de lítio?

0 - não e 1 - sim

FW - Med9 - Período livre de lítio em semanas

0 - está em uso, 1 - 1 semana... até 24 semanas

FX - Med10 - Uso atual de estabilizadores de humor?

0 - não e 1 - sim

FY - Med11 - Uso passado de estabilizadores de humor?

0 - não e 1 - sim

FZ - Med12 - Período livre de estabilizadores de humor em semanas

0 - está em uso, 1 - 1 semana... até 24 semanas

GA - Med13 - Uso atual de anticonvulsivantes para epilepsia?

0 - não e 1 - sim

GB - Med14 - Uso atual de sedativos?

0 - não e 1 - sim

GC - Med15 - Uso passado de sedativos?

0 - não e 1 - sim

GD - Med16 - Período livre de sedativos em semanas

GE - Med17 - Uso atual de anti-hipertensivos?

0 - não e 1 - sim

GF - Med18 - Uso passado de anti-hipertensivos?

0 - não e 1 - sim

GG - Med19 - Período livre de anti-hipertensivos em semanas

GH - Med20 - Uso atual de antidiabéticos?

0 - não e 1 - sim

GI - Med21 - Uso passado de antidiabéticos?

- 0 - não e 1 - sim
- GJ - Med22 - Período livre de anti-diabéticos
- GK - Med23 - Uso atual de aspirina?
- 0 - não e 1 - sim
- GL - Med24 - Uso passado de aspirina?
- 0 - não e 1 - sim
- GM - Med25 - Período livre de aspirina
- GN - Med26 - Uso atual de estatínas?
- 0 - não e 1 - sim
- GO - Med27 - Uso passado de estatínas?
- 0 - não e 1 - sim
- GP - Med28 - Período livre de estatínas em semanas
- GQ - Med29 - Uso atual de hormônios?
- 0 - não e 1 - sim
- GR - Med30 - Uso passado de hormônios?
- 0 - não e 1 - sim
- GS - Med31 - Período livre de hormônios em semanas
- GT - Med32 - Uso atual de ômega - 3?
- 0 - não e 1 - sim
- GU - Med33 - Uso passado de ômega - 3?
- 0 - não e 1 - sim
- GV - Med34 - Período livre de ômega - 3 em semanas
- GW - Med35 - Uso atual de antioxidantes? (NAC, ácido fólico, co-enzima Q10, cúrcuma, complexo de antioxidantes)
- 0 - não e 1 - sim
- GX - Med36 - Uso passado de antioxidantes?
- 0 - não e 1 - sim
- GY - Med37 - Período livre de antioxidantes em semanas
- GZ - Med38 - Uso atual de de polivitamínicos?
- 0 - não e 1 - sim
- HA - Med39 - Uso passado de polivitamínicos?
- 0 - não e 1 - sim

HB- Med40 - Período livre de polivitamínicos em semanas

HC - Med41 - Uso atual de Corticosteroides?

0 - não e 1 - sim

HD- Med42 - Uso passado de Corticosteroides?

0 - não e 1 - sim

HE- Med43 - Período livre de Corticosteroides em semanas

HF- Med44 - Uso atual de AINE (anti-inflamatório não-esteróide)?

0 - não e 1 - sim

HG - Med45 - Uso passado de AINE (anti-inflamatório não-esteróide)?

0 - não e 1 - sim

HH- Med46 - Período livre de AINE (anti-inflamatório não-esteróide)

HI- Med 47- Uso de N- Acetilcisteína (NAC)

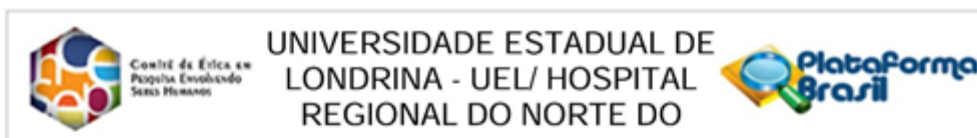
0 - não e 1 - sim

(1)- Tratamento do paciente

T2	Grupo	Adesivo	Bup goma	antidepressivo	anticon- vulsiva nte	antipsico- tico	Estabiliz- ador do humor
1ª sem							
2ª sem							
3ª sem							
4ª sem/ 1 mês							
6ª sem							
8ª sem/ 2 mês							
12ª sem/ 3 mês							

ANEXOS

ANEXO A- Parecer CEP - Aprovação do Projeto de Pesquisa



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

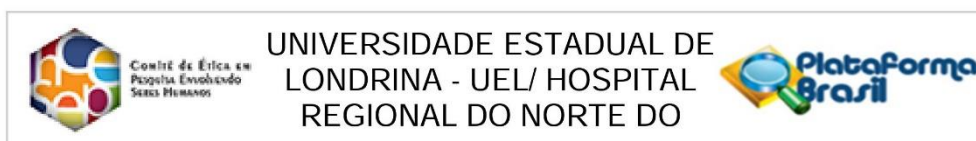
CEP: 86.057-970

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.

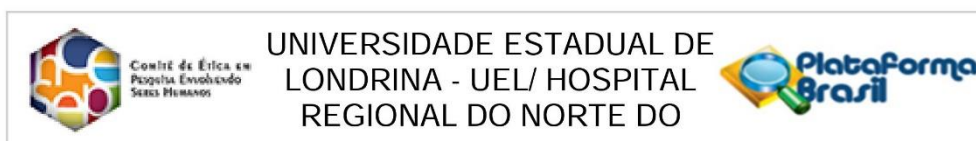
Todos os participantes darão seu consentimento informado para participar do estudo, após a aprovação da pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa na universidade estadual de Londrina (UEL).

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	CEP: 86.057-970
Bairro: Campus Universitário	
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, glutathione 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.

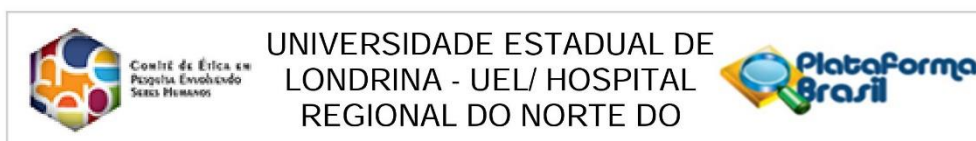
Como benefícios diretos espera-se que Pacientes portadores do transtorno afetivo bipolar e do transtorno por uso de tabaco, que apresentarem alterações em biomarcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e síndrome metabólica na fase basal do tratamento, possam ter redução das alterações destes biomarcadores após o tratamento convencional e com coadjuvante de N-acetil-cisteína (NAC) um precursor de glutathione, 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	CEP: 86.057-970
Bairro: Campus Universitário	
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:

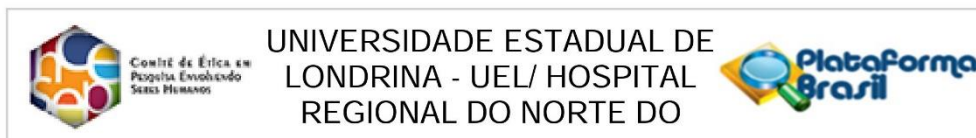
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

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



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
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **CEP:** 86.057-970
E-mail: cep268@uel.br