



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LUIZ GUSTAVO PICCOLI DE MELO

**O TRANSTORNO METABÓLICO DO HUMOR E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E
ALTERAÇÕES DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIO-
METABÓLICOS**

Londrina
2019

LUIZ GUSTAVO PICCOLI DE MELO

**O TRANSTORNO METABÓLICO DO HUMOR E SUA
ASSOCIAÇÃO COM MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E
ALTERAÇÕES DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIO-
METABÓLICOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como um dos requisitos à obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Profa. Dra. Sandra Odebrecht Vargas Nunes

Londrina
2019

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

Melo, Luis Gustavo Piccoli de.

O transtorno metabólico do humor e sua associação com maus-tratos na infância e alterações de biomarcadores inflamatório-metabólicos / Luis Gustavo Piccoli de Melo. - Londrina, 2019.
237 f. : il.

Orientador: Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2019.
Inclui bibliografia.

1. Depressão mental - Tese. 2. Transtorno bipolar - Tese. 3. Adultos vítimas de maus-tratos na infância - Tese. 4. Comorbidades - Tese. I. Nunes, Sandra Odebrecht Vargas. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

LUIZ GUSTAVO PICCOLI DE MELO

**O TRANSTORNO METABÓLICO DO HUMOR E SUA ASSOCIAÇÃO
COM MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E ALTERAÇÕES DE
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIO-METABÓLICOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como um dos requisitos para a obtenção do título de Doutor.

BANCA EXAMINADORA

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

Prof. Dr. Waldiceu Aparecido Verri Junior
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr Célio Roberto Estanilau
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Profa. Dra. Ivana Beatrice Mânica da Cruz
Universidade Federal de Santa Maria –
UMFSM

Prof. Dr. Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande
do Sul – PUCRS

Londrina, 18 de janeiro de 2019.

Dedico este trabalho

A Deus e à minha família que soube apoiar-me até mesmo nos momentos mais difíceis.

Luiz Gustavo Piccoli de Melo

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora Prof.^a Dr.^a Sandra Odebrecht Vargas Nunes e ao Prof. Dr. Heber Odebrecht Vargas, que mais que orientar, conviveram comigo o sonho de realizar este trabalho, apesar de todas as dificuldades.

À Profa. Dra. Ivana M. Cruz e ao Prof. Dr. Pedro S. do Padro-Lima pelo seu tempo e dedicação para contribuir na realização deste trabalho e também por suas valiosas contribuições científicas. Meu muito obrigado.

Agradeço ao Prof. Dr. Waldiceu Verri pela grande ajuda no processamento e análise laboratorial das amostras.

Finalmente, gostaria de agradecer a ajuda de todos que direta ou indiretamente me auxiliaram neste trabalho.

MELO, Luiz Gustavo Piccoli de. **O transtorno metabólico do humor e sua associação com maus-tratos na infância e alterações de biomarcadores inflamatório-metabólicos.** 2019. 237 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2019.

RESUMO

Introdução: Os pacientes com transtornos do humor (TH) [transtorno bipolar (BD) e transtorno depressivo maior (MDD)] comórbidos com transtorno por uso do tabaco (TUT), síndrome do pânico e doenças metabólicas [hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), obesidade, dislipidemia e síndrome metabólica (MetS)] que experimentaram maus-tratos na infância podem apresentar maior gravidade da doença afetiva na vida adulta. **Objetivo:** Avaliar os maus-tratos na infância em pacientes com TH comórbidos com TUT, transtornos ansiosos e doenças metabólicas (HAS, DMT2, obesidade, dislipidemia e MetS) e a sua associação com alterações de biomarcadores das vias metabólico-inflamatórias. **Método:** O estudo realizado foi do tipo caso controle com uma amostra de conveniência composta por 174 indivíduos de ambos os sexos e com idades entre 18 a 65 anos [80 BD; 38 MDD e 76 controles (sem TH)]. Os dados foram coletados na Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil. Esse estudo foi aprovado no comitê de ética e pesquisa desta universidade (CAAE 93461018.3.0000.5231). Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Dados sociodemográficos, clínicos e histórico familiar em parentes de primeiro grau (HF) de transtornos psiquiátricos foram avaliados por um questionário. Também foi realizado uma entrevista clínica estruturada para diagnósticos de transtornos mentais (SCID-I) baseada no DSM-IV; Questionário de Trauma na Infância; Escala de Gravidade de Depressão de Hamilton de 17 itens (HDRS17); Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A); Escala de Gravidade de Mania de Young; Comportamento suicida; Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina; entre outros. Os biomarcadores investigados foram: perfil lipídico; fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); receptor solúvel de TNF 1 e 2 (sTNF-R1 e sTNF-R2); interleucinas (IL)-1b, IL-2, IL-6, IL-10; leptina e proteína Creativa ultrasensível (CRP). Os dados foram avaliados por análises univariadas e/ou multivariadas. **Resultados:** O grupo BD, quando comparado com outros grupos, foi associado significativamente com: síndrome do pânico ($p < 0,00$); histórico familiar de TH ($p < 0,00$); ideação suicida ao longo da vida ($p = 0,04$) e idade mais precoce para o início dos sintomas afetivos ($p = 0,04$). Pacientes com BD possuíam significativamente escores moderados a altos de abuso sexual, físico e emocional. Após a análise de regressão logística, foi observado a associação entre maus-tratos na infância, o BD e a obesidade. Entretanto, após analisar separadamente os TH, essa associação não ocorreu no grupo com MDD. Indivíduos BD que eram obesos (ou seja, definidos como portadores da Síndrome Obeso-Bipolar, SOB) possuíam: um maior estado inflamatório (CRP $> 3\text{mg/L}$) e, subseqüentemente, um maior risco cardiovascular; níveis elevados de leptina (tanto para o grupo BD quanto para obesidade, independentemente) e HF de alcoolismo. **Conclusão:** A comorbidade entre a obesidade e o BD, a saber o SOB, naqueles indivíduos que experimentaram maus-tratos na infância possui um pior prognóstico clínico. Portanto, no futuro, a maior compreensão entre essas comorbidades poderá ter implicações clínicas relevantes,

incluindo o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais personalizadas para este subgrupo de pacientes.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior. Transtorno bipolar. Metabolismo. Inflamação. Maus-tratos na infância. Comorbidades.

MELO, Luiz Gustavo Piccoli de. **The metabolic-mood disorder and its association with childhood maltreatment and dysfunctions of metabolic and inflammatory biomarkers.** 2019. 237 p. Thesis (Doctor's Degree in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina. 2019.

ABSTRACT

Introduction: Patients with mood disorders (TH) [bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD), comorbid with tobacco use disorder (TUT), anxiety disorders, and metabolic disorders [systemic arterial hypertension (HAS), diabetes mellitus type 2 diabetes (DMT2), obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome (MetS)], who experienced childhood maltreatments may present greater severity of TH in adult life. **Objective:** To evaluate the association between these disorders with alterations in biomarkers of the metabolic-inflammatory pathways in patients with mood disorders comorbid with TUD, anxiety disorders and metabolic diseases that presented childhood maltreatments. **Methods:** This case-control study consisted of a convenience sample composed of 174 individuals of both sexes and aged between 18 to 65 years [80 BD; 38 MDD and 76 controls (without TH)]. Data were collected at the State University of Londrina, Paraná, Brazil. This study was approved by the ethics and research committee of this university (CAAE 93461018.3.0000.5231). All participants signed a free and informed consent form. Sociodemographic, clinical and family history of psychiatric disorders in first-degree relatives (HF) data were evaluated by a questionnaire. There were performed a structured clinical interview for diagnosis of mental disorders (SCID-I) based on DSM-IV; Childhood Trauma Questionnaire; the Hamilton depression scale of 17 items (HDRS17); the Hamilton Anxiety Scale (HAM-A); the Young Mania Scale; suicidal behavior; the Fagerström test for Nicotine Dependence; among others. The biomarkers investigated were: lipid profile; tumor necrosis factor alpha (TNF- α); soluble TNF receptor 1 and 2 (sTNF-R1 and sTNF-R2); interleukins (IL) -1 β , IL-2, IL-6, IL-10; leptin and ultra-sensitive C-reactive protein (CRP). Analyses by univariate and/or multivariate were performed. **Results:** The BD group was significantly associated with: panic disorder ($p < 0.00$); family history of mood disorders ($p < 0.00$) and early age onset of affective symptoms ($p = 0.04$) than the other groups. Patients with BD had significantly moderate to high scores of sexual, physical and emotional abuses. After logistic regression analysis, the association between childhood maltreatments, BD and obesity were observed. However, after analyzing mood disorders separately, this association did not occur in the MDD group. BD individuals who were obese (i.e. defined as having Obese-Bipolar Syndrome, SOB) had: higher inflammatory state (CRP > 3mg/L) and, subsequently, higher cardiovascular risk; high levels of leptin (both in the BD group and for obesity, independently) and family history for alcoholism. **Conclusion:** Comorbidity between obesity and BD, namely SOB, in individuals who have experienced childhood maltreatments may have poor clinical prognosis. Therefore, in the future, a greater understanding of these comorbidities may have relevant clinical implications, including the development of more personalized therapeutic interventions for this subset of patients.

Keywords: Major depressive disorder. Bipolar disorder. Metabolism. Inflammation. Child maltreatment. Comorbidities.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Episódios Depressivo, Maníaco e Misto.....	17
Figura 2:	Modelo da Sobrecarga Alostática	24
Figura 3:	Diabetes Mellitus	37
Figura 4:	Sistema de recompensa.....	41
Figura 5:	Controle Alimentar.....	41
Figura 6:	Hipótese do Estudo.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Critérios para diagnóstico da Síndrome Metabólica (MetS)	27
Tabela 2:	Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)	29
Tabela 3:	Classificação das dislipidemias	33
Tabela 4:	Principais Hormônios Gastrointestinais	39
Tabela 5:	Principais Hormônios Hipotalâmicos	40
Tabela 6:	Principais Hormônios do Tecido Adiposo	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE-HU	Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário da UEL
APA	Associação Americana de Psiquiatria
AST	Aspartato Aminotransferase
ALT	Alanina Aminotransferase
ASSIST	Teste de Triagem do Envolvimento com Álcool, Tabaco e Outras Substâncias
BD	Transtorno Afetivo Bipolar
BMI	Body Mass Index
CA	Circunferência Abdominal
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID-10	10 ^o revisão da Classificação Internacional de Doenças
CGI	Escala de Impressão Clínica Global
CRF	Fator Liberador de Corticotrofina
CRP	Proteína C-Reativa Ultrassensível
CT	Colesterol Total
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire
CO	Monóxido de Carbono
COex	Monóxido de Carbono Exalado
CRATT	Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo
DALY	Disability-Adjusted Life Year
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais- 40 edição
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais- 50 edição
DCV	Doenças Cardiovasculares
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FTND	Teste de Fageström para Dependência de Nicotina
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
Gama-GT	Gama-Glutamil Transferase

HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c	Lipoproteínas de Alta Densidade
HDRS ₁₇	Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão de 17 itens
HDL-c	Lipoproteína de Alta Densidade
HF	História familiar em parentes de primeiro grau
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
HOMA-R	Modelo Homeostático de Avaliação da Resistência à Insulina
HUL	Hospital Universitário de Londrina
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IDO	Enzima Indolamina 2, 3 - Dioxigenase
IDL	Lipoproteína de Intensidade Intermediária
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa corpórea
INCA	Instituto de Câncer do Brasil
LDL-c	Lipoproteínas de Baixa Densidade
MS	Ministério da Saúde
MAO	Monoaminoxidase
MDD	Transtorno Depressivo Maior
MetS	Síndrome Metabólica
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program — Third Adult Treatment Panel
NMDA	N-metil-D-aspartato
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTSD	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
QUESI	Questionário de Estresse de vida precoce
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos
TH	Transtornos do Humor
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TUT	Transtorno por Uso de Tabaco
SCD-I	Entrevista Clínica Estruturada baseada na versão clínica do DSM-IV
SNC	Sistema Nervoso Central

sTNF-R1	Receptor 1 Solúvel de Superfície Celular para Fator de Necrose Tumoral
sTNF-R2	Receptor 2 Solúvel de Superfície Celular para Fator de Necrose Tumoral
VLDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade
UEL	Universidade Estadual de Londrina
YLD	Anos Vividos com Incapacidade
YMRS	Escala de Avaliação de Mania de Young

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
1.1	JUSTIFICATIVA	13
2.	REVISÃO TEÓRICA	14
2.1	TRANSTORNOS DO HUMOR	15
2.2	TEORIA ALOSTÁTICA E ESTRESSE PSICOSSOCIAL	19
2.3	INFLAMAÇÃO CRÔNICA E AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E DO HUMOR	21
2.3	DISTÚRBIOS METABÓLICOS	26
2.3.1	SÍNDROME METABÓLICA E TRANSTORNOS DO HUMOR	26
2.3.2	HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E TRANSTORNOS DO HUMOR	29
2.3.3	DISLIPIDEMIAS E TRANSTORNOS DO HUMOR.....	31
2.3.4	DIABETES MELLITUS TIPO 2 E TRANSTORNOS DO HUMOR	36
2.3.5	OBESIDADE E TRANSTORNOS DO HUMOR.....	38
2.3.6	ATEROSCLEROSE E TRANSTORNOS DO HUMOR	43
2.4	TABAGISMO E TRANSTORNOS DO HUMOR	47
2.5	MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E TRANSTORNO METABÓLICO DO HUMOR	50
3.	OBJETIVO GERAL	54
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
4.	MATERIAL E MÉTODOS	55
4.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA	55
4.2	LOCAL DO ESTUDO	55
4.3	POPULAÇÃO, AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	55
4.4	INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	56
4.4.1	ENTREVISTA ESTRUTURADA E AVALIAÇÃO CLÍNICA	56
4.4.2	DIAGNÓSTICO DO TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DEPRESSIVO E COMORBIDADES	56
4.4.3	ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO DE 17 ITENS DE HAMILTON (HDRS17).....	57
4.4.4	ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON (HAM-A)	57

4.4.5	ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA DE YOUNG (YMRS)	57
4.4.6	QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA (QUESI)	57
4.4.7	TRIAGEM DA GRAVIDADE DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA (FTND)	58
4.4.8	CONSUMO AO LONGO DA VIDA DE TABACO (ANOS-MAÇO).....	58
4.4.9	MONÓXIDO DE CARBONO EXALADO (COEX)	58
4.4.10	HISTÓRIA FAMILIAR DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS	59
4.4.11	ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC).....	59
4.4.12	CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (CA)	59
4.5	CRITÉRIO DE SÍNDROME METABÓLICA (NCEP-ATP III).....	59
4.6	AVALIAÇÕES LABORATORIAIS.....	59
4.6.1	AVALIAÇÃO DOS MARCADORES METABÓLICO-INFLAMATÓRIOS	60
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	60
5.	RESULTADOS	62
5.1	ARTIGO 1:	62
5.2	ARTIGO 2:	81
5.3	ARTIGO 3:	99
6.	DISCUSSÃO	118
7.	CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	121
8.	REFERÊNCIAS	122
9.	ANEXOS	143
9.1	ANEXO 1: PARECER DA ÉTICA	143
9.2	ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	147
9.3	ANEXO 3: QUESTIONÁRIO.....	148

1. INTRODUÇÃO

Os anos de vida ajustado por incapacidade, DALY (*Disability-Adjusted Life Year*) é uma medida universal que permite aos pesquisadores e formuladores de políticas públicas comparar diferentes populações e condições de saúde ao longo do tempo (MURRAY et al., 2012). Um DALY é igual à soma dos anos de vida perdidos por morte prematura (YLLs) com os anos vividos com incapacidade (YLD), ou seja, um DALY corresponde a um ano perdido de vida saudável. De acordo com estudos realizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), os transtornos do humor, em especial o transtorno bipolar (BD) e o transtorno depressivo maior (MDD) estão entre as principais causas de DALY em todo o mundo (WHITEFORD et al., 2015). No Brasil, as doenças psiquiátricas ocupam a terceira causa de DALY, atrás apenas das doenças cardiovasculares (DCV) e dos cânceres (BONADIMAN et al., 2017). Entretanto, no Brasil, pouco investimento vem ocorrendo no tratamento e na prevenção dos transtornos mentais. Por exemplo, em 2015, aproximadamente 80% da população brasileira que apresentava sintomas depressivos não recebia tratamento, seja medicamentoso ou psicoterápico, principalmente na região Norte (BONADIMAN et al., 2017; LOPES et al., 2016).

Outro fator importante que pode contribuir para o aumento do DALY nas doenças crônicas não transmissíveis é a violência (MARINHO et al., 2018). Segundo a OMS, a violência pode ser definida como:

[...] O uso intencional da força física ou do poder, real ou em ameaça, contra si próprio, contra outra pessoa, ou contra um grupo ou uma comunidade, que resulte ou tenha grande possibilidade de resultar em lesão, morte, dano psicológico, deficiência de desenvolvimento ou privação (KRUG, 2012).

A violência é considerada um grave problema de saúde pública, constituindo-se em uma das principais causas de morte em crianças e adolescentes no Brasil (NJAINÉ et al., 2001). Pode-se afirmar que grande parte da carga de doença imposta aos transtornos psiquiátricos pode ser atribuída ao seu início na infância e a sua persistência em idades mais avançadas (KESSLER et al., 2005). A prevalência dos maus-tratos nas crianças e adolescentes são alarmantemente altas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA MULTIPROFISSIONAL DE PROTEÇÃO À INFÂNCIA E À ADOLESCÊNCIA, 2002). Uma análise de dados com representatividade global estima que: “[...] um bilhão de crianças – mais do que 50% das crianças entre 2 e 17 anos de idade – sofreram violência psicológica, física ou sexual no ano anterior” (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016; HILLIS, 2016). Ademais, 27% das mulheres adultas e 30% dos homens adultos relataram ter sofrido algum

tipo de abuso físico na infância (SCHILLING; CHRISTIAN, 2014). Entretanto, existem poucos dados oficiais sobre o abuso infantil no Brasil (TERRA et al., 2013). Conforme o boletim epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, utilizando dados extraídos do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), foram notificados, durante o período de 2011 a 2017, 184.524 casos de violência sexual, sendo destes, 31,5% contra crianças e 45,0% contra adolescentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Desses casos notificados, mais de 60% ocorreram nas regiões Sul e Sudeste, 74,2% dos indivíduos eram do sexo feminino, 51,2% estavam na faixa etária entre 1 a 5 anos, 45,5% eram da raça/cor da pele negra e 3,3% possuíam alguma deficiência ou transtorno mental (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

Em longo prazo, as consequências dos maus-tratos na infância são diversas e podem causar graves danos a saúde. Indivíduos que sofreram abuso na infância podem desenvolver sentimentos de baixa autoestima, culpa, sensação de que a inocência foi perdida, e de que os seus sonhos foram destruídos, tristeza, raiva, hostilidade reprimida e comprometimento das habilidades sociais, além do desenvolvimento de diversos transtornos psiquiátricos como, por exemplo, os transtornos do humor (BD e MDD) (CARR et al., 2013). O estresse de vida precoce pode contribuir para o aumento do risco de alterações patológicas no tamanho e na composição corporal, no metabolismo energético, além do desenvolvimento das alterações comportamentais (PERVANIDOU; CHROUSOS, 2012). É observado que indivíduos que sofreram maus-tratos na infância possuem um risco maior de desenvolver obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) na vida adulta (FRIEDMAN et al., 2015; HEMMINGSSON; JOHANSSON; REYNISDOTTIR, 2014). Mais ainda, os maus-tratos na infância estão associados ao desenvolvimento de problemas cognitivos e de aprendizado durante a infância e adolescência e, na vida adulta, ao abuso de substâncias, aumento do risco de distúrbios metabólicos e de DCV (SCHILLING; CHRISTIAN, 2014).

Ao nascimento, o cérebro não está completamente desenvolvido e as experiências de vida adquiridas com crescimento são fundamentais para o desenvolvimento do sistema imune e do sistema nervoso central (SNC) da criança (DANESE; J LEWIS, 2017). Vários estudos vêm evidenciando que crianças que sofreram adversidade na infância, quando adultas, apresentam aumento dos níveis de proteína C-reativa (CRP), do fibrinogênio e de outros marcadores pró-inflamatórios, se comparados com aqueles sem história prévia de trauma infantil (DANESE; J LEWIS, 2017). As alterações no metabolismo energético, das vias inflamatórias e de estresse oxidativo ocorrem, concomitantemente, nos maus-tratos na infância (KIECOLT-GLASER et al., 2011; MELLO et al., 2009), nos transtornos do humor, nas

doenças metabólicas (MCINTYRE et al., 2012a) e nas DCV (KANAAN; HARPER, 2017), podendo explicar, em parte, a associação entre essas comorbidades.

Soma-se a isso, o fato de que os transtornos do humor podem estar associados com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tais como: interleucina 6 (IL-6) e interleucina um beta (IL-1 β), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e aumento das proteínas de fase aguda, como a CRP (CAPURON et al., 2008; DIXON et al., 2008; VALKANOVA; EBMEIER; ALLAN, 2013; WIUM-ANDERSEN; ØRSTED; NORDESTGAARD, 2016). Essa estimulação crônica das citocinas pró-inflamatórias no MDD e no BD podem induzir alterações do humor e modular vários neurotransmissores levando a alterações na plasticidade sináptica, diminuição da neurogênese, alteração no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e do metabolismo energético (LEONARD; MAES, 2012; MAES; SMITH; SIMON, 1995; MORRIS; BERK, 2015).

De modo geral, os transtornos do humor também estão relacionados com maior risco de desenvolvimento de obesidade, transtornos de ansiedade e outros distúrbios metabólicos e, quando presentes, estes se apresentam com maior severidade dos sintomas afetivos (HILTON et al., 2013; LEE; DUNNER, 2008; MCINTYRE et al., 2012a). Tanto a obesidade e o sobrepeso quanto a gravidade dos sintomas depressivos nos transtornos do humor decorre independentemente do tratamento medicamentoso dessas patologias, denotando uma via direta entre elas (GOLDSTEIN et al., 2011, 2016). Além disso, os transtornos de ansiedade comórbidos com os transtornos do humor também agravam as alterações metabólicas (CAVICCHIOLI et al., 2018; FREEMAN; FREEMAN; MCELROY, 2002; REITSMA et al., 2017). Ambos, o MDD e o BD são altamente comórbidos com as DVC, a obesidade, o DMT2 (LEBOYER et al., 2012) e a síndrome metabólica (MetS) (MCINTYRE et al., 2007). Essa associação é tão importante que recentemente foram criados termos como 'Síndrome do Humor-Metabólico' (MANSUR; BRIETZKE; MCINTYRE, 2015; PERVANIDOU; CHROUSOS, 2012) e 'Síndrome Metabólica Tipo II' (MCINTYRE et al., 2007).

O transtorno por uso do tabaco (TUT) é outro fator potencializador importante para a formação de um estado pró-inflamatório crônico nos indivíduos com história de abuso na infância, transtornos do humor e doenças metabólicas (NUSSLOCK; MILLER, 2016; REHKOPF et al., 2016; WANG; WANG.; WANG, 2017). A adversidade na infância tem sido relacionada com o início precoce e o desenvolvimento da dependência de nicotina (ANDA et al., 1999). Pode ser observado o aumento do risco de desenvolver depressão entre fumantes (PASCO et al., 2008), do mesmo modo que pacientes com enfermidades psiquiátricas, como o MDD e BD, estariam associados a um início precoce e uso diário de tabaco (BRESLAU;

NOVAK; KESSLER, 2004). O tabagismo pode promover também o desenvolvimento da aterosclerose, aumento da pressão arterial sistêmica e de diversos marcadores pró-inflamatórios (SIASOS et al., 2014; WANG; WANG; WANG, 2017).

O tratamento do MDD e do BD possui uma alta complexidade principalmente pelas elevadas taxas de recorrência, remissão incompleta, gravidade, incapacidade funcional e risco de suicídio (MURRAY et al., 2012, 2009, 1997). Neste contexto, avaliar as doenças metabólicas (hipertensão arterial sistêmica, HAS; DMT2; obesidade; dislipidemia e MetS) nos pacientes com transtornos do humor, além dos fatores relacionados para tal vulnerabilidade (como os maus-tratos na infância, o TUT, os transtornos de ansiedade e as alterações de biomarcadores das vias metabólico-inflamatórias) pode contribuir no desenvolvimento de intervenções terapêuticas com maior especificidade e eficácia. Por exemplo, o uso de drogas imunomoduladoras como os anti-TNF podem apresentar efeitos tanto antidepressivos quanto cardioprotetores (BORTOLATO et al, 2015; RAFTERY et al, 2012).

1.1 JUSTIFICATIVA

Os transtornos do humor são extremamente frequentes nos serviços públicos de saúde e apresentam altas taxas de associação com outras doenças clínicas. Tanto BD como MDD são transtornos crônicos e recorrentes contribuindo, dessa forma, para o aumento do DALY (BONADIMAN et al., 2017; FERRARI et al., 2016). Indivíduos com transtornos do humor comórbidos com distúrbios metabólico-inflamatórios (HAS, DMT2, obesidade, dislipidemia, MetS, e TUT), transtornos de ansiedade e que experimentaram maus-tratos na infância geralmente apresentam maior gravidade dos sintomas afetivos e maior comprometimento funcional (LIU; CARVALHO; MCINTYRE, 2014; MCINTYRE et al., 2012b; YAMAGATA et al., 2017). Entretanto, poucos estudos têm investigado mais profundamente essa associação. Portanto, compreender os distúrbios metabólico-inflamatórios nos transtornos do humor comórbidos com os transtornos de ansiedade e o TUT, em indivíduos que experimentaram traumas na infância, pode permitir que informações relevantes sejam obtidas sobre as vias biológicas comuns compartilhadas por esses transtornos. No futuro, a compreensão dessas comorbidades com os transtornos do humor poderão ter implicações clínicas relevantes incluindo o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais personalizadas para essa parcela da população.

2. REVISÃO TEÓRICA

O conceito de saúde pela OMS (1946) “[...] envolve o bem-estar físico, mental e social do indivíduo e não apenas a ausência de doenças” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Historicamente, as políticas públicas em saúde foram direcionadas para doenças com altos índices de mortalidade. Porém, pouca importância tem sido dada aquelas doenças que provocam grande impacto na morbidade como, por exemplo, os transtornos mentais, subestimando, dessa maneira, o comprometimento da carga global à saúde das doenças crônicas não comunicáveis (WHITEFORD et al., 2015). Aproximadamente um em cada três adultos sofre de múltiplas doenças crônicas no mundo (HAJAT; STEIN, 2018). Com o crescimento e o envelhecimento populacional, o cenário global da saúde da população brasileira nos últimos 50 anos vem passando por um processo de transição epidemiológica caracterizado pelo aumento da expectativa de vida e uma diminuição da mortalidade (MARINHO et al., 2018). As principais causas de morte e incapacidade funcional mudaram das doenças infecciosas, com notificação compulsória, que acometem principalmente crianças e adolescentes, para doenças crônicas, não comunicáveis, como é o caso das DCV e dos transtornos do humor nos adultos (MARINHO et al., 2018).

No Brasil, os resultados do estudo GBD (*Global Burden of Disease*) de 2015 apontam que os transtornos psiquiátricos são a terceira causa DALY, atrás apenas das DCV e dos cânceres (BONADIMAN et al., 2017). Os maus-tratos na infância são um importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não comunicáveis na vida adulta. O abuso infantil pode contribuir para a adoção de comportamentos não saudáveis como: sedentarismo, tabagismo, dieta não saudável e abuso do álcool e drogas (KRUG et al., 2002). Além disso, à medida que o indivíduo aumenta o número de diagnósticos de doenças crônicas, também aumenta o risco deste de desenvolver sintomas depressivos (HAJAT; STEIN, 2018).

2.1 TRANSTORNOS DO HUMOR

O termo depressão tem sido empregado para designar tanto um estado de tristeza normal quanto um sintoma ou um diagnóstico de uma ou mais doenças (DEL PORTO, 1999). A OMS, na décima versão do Código Internacional de Doenças (CID-10), no subgrupo dos transtornos do humor (F.30-39), classifica o transtorno afetivo bipolar (F.31), situação em que ocorre, ao menos, um episódio maníaco/hipomaníaco, de acordo com o tipo do episódio atual em: hipomaníaco, maníaco ou depressivo. Da mesma forma, a OMS classifica o transtorno depressivo recorrente (F.33), situação em que ocorre apenas episódios depressivos, de acordo com a intensidade do episódio atual em: leve, moderado ou grave (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993). Entretanto, segundo a quinta versão do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais da Sociedade Americana, o DSM-5, os dois transtornos são classificados em grupos com denominações um pouco diferentes do CID-10. O grupo dos transtornos depressivos, em que o termo transtorno depressivo maior (MDD) seria o equivalente do transtorno depressivo recorrente no CID-10 e o grupo dos transtornos bipolares, em que o termo transtorno bipolar (BD) seria o equivalente ao transtorno afetivo bipolar do CID-10 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013 a,b).

Controvérsias à parte, ambos os transtornos são enfermidades comuns na prática clínica com uma prevalência estimada de 12 meses de 0,6%, 0,8% e 7% para os transtornos bipolares I e II, e o MDD, respectivamente, na população geral (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013a,b). Ambos os quadros são caracterizados por altas taxas de recorrências, evolução crônica e altos níveis de incapacidade funcional (KESSLER et al., 2009; MARTINEZ-ARAN; VIETA, 2015) que geram, fora o sofrimento, altos custos econômicos e sociais (LOPEZ et al., 2006). Os pacientes deprimidos apresentam também grande limitação das suas atividades diárias e laborais, além de maior utilização de serviços de saúde (UNÜTZER; PARK, 2012), entretanto, apesar desse importante comprometimento funcional, muitos pacientes não recebem nenhum tipo de tratamento médico (LOPES et al., 2016).

No Brasil, quando ocorre uma subanálise por regiões demográficas, a região Norte possui a mais alta (90,2%) e a Região Sul a mais baixa percentagem (67,5%) de indivíduos sem algum tipo de tratamento para os sintomas depressivos (LOPES et al., 2016). Esses dados estão em concordância com a literatura mundial a qual evidencia que, em países em desenvolvimento, a taxa de ausência de tratamento psiquiátrico é aproximadamente de 80%

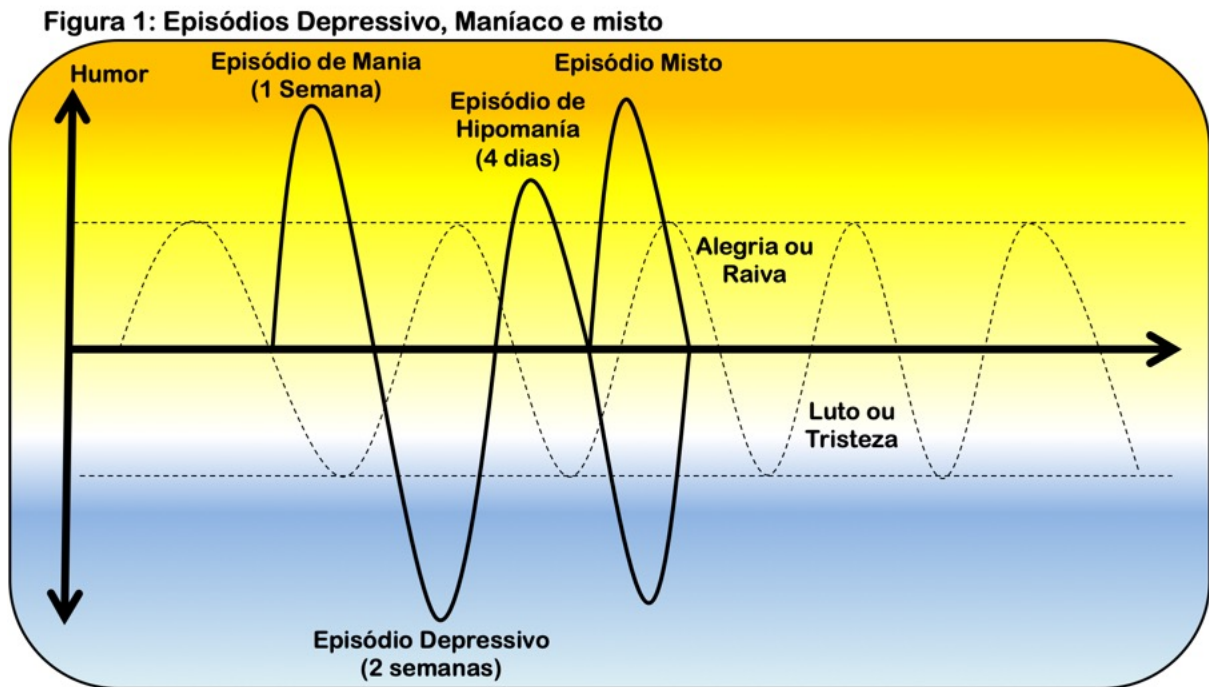
da população, demonstrando a necessidade de políticas públicas específicas para esses indivíduos (DEMYTTENAERE et al., 2004).

O quadro clínico de um episódio de mania pode ser caracterizado pela presença de elevação do humor, irritabilidade, aumento de energia, diminuição da necessidade de sono, distraibilidade, perda das inibições sociais, aumento pela pressão para falar, aumento da libido e delírios de grandiosidade que podem durar, ao menos, uma semana (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013a; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 1993). A hipomania, entretanto, envolve um estado de euforia acima do normal que dura, ao menos, quatro dias e não está fora do controle, ou seja, não é um estado severo ao ponto de causar prejuízos funcionais acentuados, presença de sintomas psicóticos ou de necessitar de internação psiquiátrica. Porém, assim como em um episódio de mania, o estado de euforia na hipomania está associado com maior irritabilidade, distraibilidade, aumento da energia, da libido e pela pressão para falar, além da realização de comportamentos impulsivos e da diminuição da necessidade do sono. Estes sintomas podem ser percebidos por pessoas próximas e diferem do padrão normal do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013a; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 1993).

Por outro lado, o episódio depressivo pode ser caracterizado pelo humor depressivo, melancolia, perda do prazer, pessimismo, desesperança, ansiedade, irritabilidade, comportamentos e pensamentos lentificados ou agitação psicomotora, aumento ou redução do sono, sensação de fadiga e queixas somáticas. Indivíduos que estão em um episódio depressivo também podem apresentar outros sintomas como: baixa energia, desinteresse por atividades que antes eram apreciadas, ideias suicidas e suicídio. Esses sintomas depressivos devem gerar um importante comprometimento funcional e durar, ao menos, duas semanas para que se possa diagnosticar um episódio depressivo seja no BD quanto no MDD (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013a,b; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAUDE, 1993).

As características ou episódios mistos do BD são definidas pela presença de sintomas que satisfazem os critérios para mania/hipomania associados a, pelo menos, três ou mais dos seguintes sintomas depressivos: humor depressivo, redução do interesse/prazer, lentificação dos movimentos, pensamentos de inutilidade, culpa excessiva, falta de energia no corpo e pensamentos de morte. Já o episódio depressivo com características mistas seja no BD quanto no MDD deve apresentar os sintomas necessários para se diagnosticar um episódio depressivo, além de, pelo menos, três dos seguintes sintomas maníacos: humor expansivo,

autoestima inflada, pensamento acelerado, aumento de energia e da fala, redução de sono e maior envolvimento em atividades de risco como compras excessivas ou investimentos insensatos (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013a) [Figura1].



Fonte: O Autor

A hipótese monoaminérgica tem sido reconhecida como um conceito central na patogênese do MDD e do BD (MANJI et al., 2003). Essa teoria postula que o MDD resulta de um desequilíbrio funcional devido a uma deficiência de neurotransmissores e de receptores de monoaminas (dopamina, serotonina e norepinefrina) (KISS, 2008). Esta hipótese é suportada pelos antidepressivos, fármacos que bloqueiam a recaptção ou inibem a degradação das monoaminas, aumentando a concentração das mesmas na fenda sináptica (KISS, 2008). Contudo, apesar do aumento nos níveis de monoaminas ocorrer quase que imediatamente após o início do tratamento, os efeitos terapêuticos dos antidepressivos se manifestam somente após 3 a 4 semanas (WONG; LICINIO, 2001).

Assim, a administração prolongada dos inibidores da recaptção de monoaminas, como os inibidores de recaptção de serotonina (ISRS), induz a uma dessensibilização dos autoreceptores serotoninérgicos 5-HT₁ somatodendríticos e terminais, sendo que o tempo para implantação desse processo está associado mais estritamente com a resposta a esses antidepressivos (SCHATZBERG; DEBATTISTA, 2015). Além disso, com a administração crônica de ISRS, ocorre também um aumento do fator derivado de neurogênese do cérebro (BDNF) que leva a um aumento da neurogênese, da sinaptogênese, e da resiliência neuronal

(SCHATZBERG; DEBATTISTA, 2015). Entretanto, embora os antidepressivos sejam a primeira escolha para tratamento dos sintomas depressivos no MDD (MÜLLER; SCHWARZ, 2008; RAISON; CAPURON; MILLER, 2006), com o esquema de tratamento sequencial buscando como objetivo a resposta (redução de 50 % dos sintomas depressivos) ou a remissão completa dos sintomas depressivos, o estudo STARD mostrou que apenas 30% dos pacientes responderam ao primeiro esquema de tratamento com inibidores da recaptação de monoaminas sendo necessário, muitas vezes, a associação medicamentosa e/ou psicoterápica (GAYNES, 2008; PYBIS, 2017).

A hipótese monoaminérgica possui maior dificuldade de explicar a miríade de sintomas do BD, uma doença com alto componente genético. Por exemplo, foi reportado que os níveis de norepinefrina e dopamina estão aumentados na fase maníaca e diminuídos na fase depressiva (MANJI et al., 2003). Porém, outros fatores devem se levados em consideração na fisiopatologia do BD. O mecanismo de ação do lítio como um estabilizador de humor é um exemplo que pode mostrar, indiretamente, a importante contribuição de outras vias biológicas. Apesar da falta de unanimidade entre os pesquisadores, várias hipóteses têm sido sugeridas e pesquisadas, destacando-se: o esgotamento dos níveis de inositol no cérebro; a modulação da sinalização monoaminérgica com indução da síntese e liberação de serotonina, a modulação da via da adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (cAMP) e da proteína G, a indução do sistema de autofagia celular, e talvez, a hipótese mais aceita, a inibição da glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3 β) (NASSAR; AZAB, 2014). Existem também fortes evidências de que o lítio atua na modulação do sistema imune através de atividades anti-inflamatórias, efeitos estes que poderiam estar diretamente associados à sua eficácia (NASSAR; AZAB, 2014). Ademais, a hipótese monoaminérgica isoladamente não parece ser apropriada para explicar as alterações volumétricas observadas no hipocampo e a presença de marcadores inflamatórios similares aqueles com doenças de cunho puramente inflamatório (MAES et al., 2011).

A comorbidade entre BD e os transtornos de ansiedade (Síndrome do Pânico, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Fobia social e Fobia específica) ocorre em aproximadamente 52-75% dos casos (SCHAFFER et al., 2012). A literatura clínica é consistente em afirmar que a comorbidade entre o BD e os transtornos de ansiedade pode produzir impactos negativos no desenvolvimento e tratamento do BD. Por exemplo, pacientes com BD comórbidos com transtornos de ansiedade possuem: início mais precoce do transtorno do humor, maior prevalência de episódios depressivos e mistos, maior risco de abuso de substâncias e de tentativas de suicídio, menor aderência ao tratamento clínico e pior

resposta aos medicamentos prescritos (SCHAFFER et al., 2012). Já a comorbidade entre MDD e os transtornos de ansiedade ocorre em aproximadamente 30-50% dos casos (SCHAFFER et al., 2012). Em torno de 33,3% dos pacientes com transtornos de ansiedade possuem o diagnóstico de MDD. Pacientes com MDD comórbidos com transtornos de ansiedade possuem: maior dificuldade de relacionamento interpessoal, pior resposta ao tratamento com os antidepressivos e maior prevalência de episódios depressivos (SCHAFFER et al., 2012).

Estudos também mostram que vários pacientes com transtorno do humor possuem mais história pregressa de maus-tratos na infância (CARR et al., 2013); um estilo de vida sedentário e fazem seus tratamentos clínicos de forma irregular (ZIEGELSTEIN et al., 2000); são tabagistas (NUNES et al., 2013a) e são altamente comórbidos com as DCV, a obesidade, o DMT2 e a MetS (MCINTYRE et al., 2007). Em virtude dessa importante associação, foram criados os seguintes termos: 'Síndrome do Humor-Metabólico' (VOGELZANGS et al., 2011); e 'Síndrome Metabólica Tipo II' (MCINTYRE et al., 2007). Dessa maneira, esses dados mostram a grande influência das alterações metabólicas, dos comportamentos de vida não saudáveis e dos maus-tratos na infância no desenvolvimento e manutenção dos transtornos do humor.

2.2 TEORIA ALOSTÁTICA E ESTRESSE PSICOSSOCIAL

Claude Bernad foi o primeiro a descrever a necessidade da manutenção de um fluxo constante de substâncias, o "*milieu intérieur*", independente do meio externo, para a manutenção das células vivas (BERNARD, 1859; FINK, 2010; GOLDSTEIN; KOPIN, 2007). Já em 1929, Walter Cannon criou o termo homeostase para se referir à manutenção da constância do meio interno através de diferentes mecanismos fisiológicos, principalmente de retroalimentação negativa (CANNON, 1929; FINK, 2010; GOLDSTEIN; KOPIN, 2007). Além disso, Cannon também cunhou o termo "reação de luta ou fuga", também conhecida atualmente como uma reação ao estresse, para descrever a resposta do organismo a uma situação de ameaça (CANNON, 1929; FINK, 2010; GOLDSTEIN; KOPIN, 2007). Assim, em termos clássicos, as doenças levam a uma "quebra" da homeostase que, por sua vez, deve ser retomada a partir de um tratamento clínico. Entretanto, esta concepção é bastante limitada quando se trata dos transtornos psiquiátricos que estão fortemente associados ao histórico de estresse psicossocial.

Em 1926, foi introduzido a dimensão biológica do termo estresse e, este termo, ficou popularizado a partir da década de 50, após os diversos estudos de Hans Selye, também

conhecido como o “*Pai do Estresse*” (GOLDSTEIN, D. S.; KOPIN, I. J., 2007; SELYE, H., 1950). Para este autor, uma variedade de diferentes estímulos estressantes produziria uma “reação não específica” do organismo humano intitulada de Síndrome Generalizada de Adaptação. Essa síndrome seria constituída de três fases: 1) fase de alarme, caracterizada pelas manifestações agudas; 2) fase de resistência, quando estas manifestações agudas desaparecem e; 3) fase de exaustão, quando ocorreria o colapso do organismo, caso não ocorresse a desativação da fase aguda. Selye também afirmava que a exposição crônica a situações estressantes resultaria no surgimento de doenças relacionadas ao estresse. Assim, o novo estado de equilíbrio do organismo alcançado após o tratamento clínico foi denominado por Selye de heterostase, um conceito precursor da alostase (FINK, 2010; GOLDSTEIN; KOPIN, 2007; SELYE, 1950).

Por ser um termo mais limitado à constância das funções fisiológicas, o conceito de homeostase foi ampliado na década de 80 por Peter Sterling, que criou o termo alostase (STERLING; EYER, 1988). A alostase foi definida como a capacidade dinâmica e sistêmica do organismo de responder ao estresse (MCEWEN, 2000, 1998a). As diferenças entre os dois conceitos é que a homeostase enfatiza a necessidade de uma constante estabilidade das variáveis fisiológicas do organismo, sendo uma visão mais dicotomizada, independente e compartimentalizada dos diversos sistemas biológicos. Já a alostase seria um conceito mais amplo que considera a existência de uma resposta contínua, sistêmica e integrada das diversas variáveis fisiológicas para que ocorra a manutenção do equilíbrio interno diante de uma situação de estresse (STERLING; EYER, 1988).

Dessa maneira, conforme a teoria alostática, a sobrevivência dos organismos vivos está relacionada com a manutenção de um equilíbrio interno intensamente complexo e dinâmico dos diferentes sistemas biológicos, funcionando como “circuitos interligados em paralelo”, que são ativados concomitantemente e podem ser influenciados por fatores intrínsecos e/ou extrínsecos (GOLDSTEIN; KOPIN, 2007; JOHNSON et al., 1992; MCEWEN, 2000; STERLING; EYER, 1988). Após sofrer estímulos estressantes (internos ou externos), ou seja, em “*condições anormais*”, o sistema alostático entra em ação através da modulação do sistema nervoso autônomo (SNA), cardiorrespiratório, imune e do metabolismo energético, via, por exemplo, a ativação do eixo HPA, para auxiliar no equilíbrio sistêmico e dinâmico do organismo (MCEWEN, 1998b). Quando esses sistemas de modulação ao estresse entram em falência, ou seja, sofrem um estado de sobrecarga alostática (MCEWEN, 2000), tal estado leva à uma ativação crônica da resposta fisiológica ao estresse, podendo gerar danos

irreparáveis ao indivíduo devido a uma falência alostática (MCEWEN, 1998a; MCEWEN; GIANAROS, 2010).

O SNC ao nascimento não está completamente desenvolvido e as experiências de vida iniciais são fundamentais para desenvolvimento cognitivo-emocional (DANESE; J LEWIS, 2017). A adversidade na infância, um subtipo de estresse psicossocial crônico, pode exercer um impacto negativo e duradouro na saúde física e mental de crianças e adolescentes podendo afetar o rendimento acadêmico, a produtividade ao longo da vida e aumentar a probabilidade de o indivíduo interagir com o sistema criminal de justiça. Esta adversidade, reconhecida como o abuso na infância, também tem sido fortemente associada ao risco do desenvolvimento tanto de doenças cardiometabólicas quanto dos transtornos do humor (CAMERON et al., 2017).

Neste contexto, o abuso infantil pode ser considerado um subtipo de estresse psicossocial gerador da sobrecarga e posterior falência alostática (GOODING et al., 2016). Por este motivo, o modelo da sobrecarga alostática também tem sido utilizado para explicar a gênese do MDD e do BD (KAPCZINSKI et al., 2008; MCEWEN, B. S. 1998a). Estudos complementares sugerem que a sobrecarga/falência alostática, que ocorre nos distúrbios metabólicos e do humor, envolve diretamente alterações no eixo HPA, propiciando o estabelecimento de um estado pró-inflamatório crônico (DANESE; MCEWEN, 2012).

2.3 INFLAMAÇÃO CRÔNICA E AS ALTERAÇÕES METABÓLICAS E DO HUMOR

Em um organismo saudável, o processo inflamatório pode ser visto como uma reação alostática aguda contra a invasão de microrganismos ou a uma injúria tecidual. Esse processo pode ser local e/ou sistêmico e tem como objetivo eliminar rapidamente o estímulo desencadeador (FULLERTON; GILROY, 2016). O processo inflamatório inato tem início quando receptores de reconhecimento de hospedeiros PRRs (*Pattern Recognition Receptors*) são ativados pelas PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Pattern*), moléculas derivadas de microrganismos (p. ex: lipopolisacarídeos bacterianos, LPS), e pelas DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*). As DAMPs, por sua vez, são produzidas através do metabolismo endógeno (p. ex: uratos, derivados do metabolismo do ácido úrico), quando o organismo sofre algum tipo de lesão, que geralmente ocasiona morte celular ou dano tecidual (LACKEY; OLEFSKY, 2015).

O processo inflamatório inato é regulado por diversas células como, por exemplo, os macrófagos, que desempenham um papel fundamental através da secreção de citocinas,

quimiocinas e fatores de crescimento (FULLERTON; GILROY, 2016). Os macrófagos são conhecidos por apresentarem uma notável plasticidade e heterogenicidade adotando características funcionais específicas. Portanto, o fenótipo de um macrófago está intimamente relacionado com o microambiente em que reside. Nas inflamações agudas, ocorre a ativação da rota clássica, pró-inflamatória, denominada M_1 e, em seguida, a ativação da rota alternativa, anti-inflamatória, denominada M_2 (BRÜNE et al., 2013; RUYTINX et al., 2018). O macrófago M_1 é ativado por PAMPs e/ou DAMPs passando a apresentar um estado pró-inflamatório caracterizado pela produção aumentada de espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e oxigênio (EROs). Estas moléculas são essenciais para auxiliar os macrófagos a induzir a morte de microrganismos. Além do que, em resposta aos mediadores inflamatórios, os macrófagos também liberam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias (RUYTINX et al., 2018).

A ativação dos macrófagos M_1 também pode estar associada à formação de um inflamossoma, um complexo proteico que pode ativar a caspase-1, a qual, por sua vez, cliva a pró-interleucina 1β inativa presente no citoplasma formando a IL- 1β ativada (FULLERTON; GILROY, 2016). A IL- 1β ativada pode migrar para o meio extracelular e induzir a secreção de outras citocinas como IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α (FULLERTON; GILROY, 2016; RUYTINX et al., 2018). A modulação diferencial dessas citocinas é a base para a ocorrência de diferentes aspectos citofisiológicos do processo inflamatório, incluindo a destruição e limpeza dos tecidos lesados, além da apresentação de antígenos (RUYTINX et al., 2018). Uma vez que os macrófagos M_1 tenham sido ativados ocorre, subsequentemente, à polarização fenotípica dos mesmos para a forma M_2 . Essa ativação dos macrófagos M_2 decorre da resposta ao estímulo da produção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10, IL-4 e IL-13. Além do mais, os macrófagos M_2 apresentam um fenótipo imunossupressor, caracterizado pela diminuição da apresentação de antígenos aos linfócitos T. Estes macrófagos M_2 também inibem o estado pró-inflamatório dos macrófagos M_1 inibindo, consequentemente, a produção das citocinas pró-inflamatórias (RUYTINX et al., 2018).

Ao contrário dos M_1 , os macrófagos M_2 produzem, constitutivamente, a enzima arginase 1 (Arg-1), que catalisa a formação da L-ornitina, através da hidrólise da L-arginina. Esta molécula é essencial para a sobrevivência celular e para a produção do colágeno, uma substância crucial para o reparo dos tecidos danificados. Por esse motivo, os macrófagos M_2 estão diretamente envolvidos na regeneração tecidual. Atualmente, segundo a revisão feita por Ruytinx et al em 2018, muitos autores consideram que a classificação M_1/M_2 dos macrófagos é uma simplificação que não cobre o espectro total dos diferentes

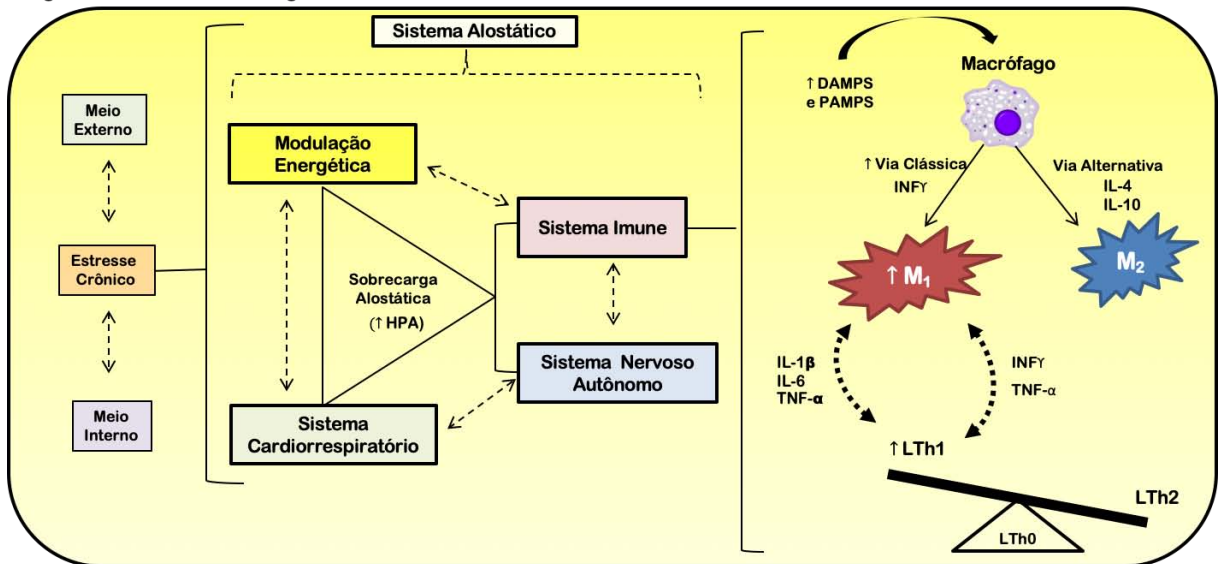
macrófagos existentes (RUYTINX et al., 2018). Com a indução da regeneração tecidual, espera-se que a resposta inflamatória aguda finalize. Assim, em condições fisiológicas, em que não está ocorrendo um processo inflamatório, as populações de macrófagos permanecem em um estado quiescente (RUYTINX et al., 2018). Em termos fisiológicos é importante destacar que, concomitante a resposta pró-inflamatória dos macrófagos M₁, também ocorre à ativação de proteínas de fase aguda (p.ex: a CRP), e a infiltração de células inflamatórias locais, através da indução da expressão de moléculas de adesão (CAM's) nas células do endotélio vascular (DELVES et al., 2011).

A CRP é uma das mais importantes proteínas de fase aguda, sendo produzida e degradada principalmente no fígado e tem como principal fator de estímulo para a IL-6, além da IL-1 β e o TNF- α que podem atuar sinergicamente exacerbando esse estímulo. Além disso, o aumento crônico da CRP também tem sido considerado como um fator de risco para o desenvolvimento de DCV (PEARSON et al., 2003). Dessa forma, em circunstâncias de sobrecarga/falência alostática, o organismo pode desenvolver estados não saudáveis de inflamação de baixo grau, que podem aumentar cronicamente os níveis de CRP e a prevalência das DCV e dos transtornos do humor (GOLDSTEIN; KOPIN, 2007; HALARIS, 2016). Este estado seria decorrente da ativação crônica do eixo HPA e pode gerar, também, um desequilíbrio homeostático do SNA, resultando em uma hiperatividade simpática sobre a parassimpática (HALARIS, 2016). Este processo pode diminuir o tônus vagal, diminuindo tanto a atividade colinérgica anti-inflamatória quanto a variabilidade da frequência cardíaca. Desse modo, pode ocorrer um aumento da vasoconstrição periférica contribuindo para o desenvolvimento de uma disfunção do endotélio vascular perpetuada pela aterosclerose. Essas alterações podem levar, então, ao surgimento de um estado pró-inflamatório crônico e ao desenvolvimento das DCV (HALARIS, 2016). Com o estabelecimento da placa aterosclerótica em artérias de grande e médio porte pode ocorrer, também, um aumento crônico dos níveis da CRP no sangue periférico (HALARIS, 2016).

Concomitantemente, o impacto dessa ativação inflamatória crônica no cérebro está relacionado com a alteração da seletividade da barreira hematoencefálica (VAN HORSSSEN; VAN SCHAİK; WITTE, 2017), permitindo que as células pró-inflamatórias periféricas atravessem esta barreira atingindo o líquido cefalorraquidiano e propagando o processo inflamatório para diferentes regiões do SNC, sendo o contrário também verdadeiro. Dessa maneira, quando ocorre ativação crônica do eixo HPA e do sistema simpático pela sobrecarga/falência alostática, um estado inflamatório crônico se estabelece e passa a ser observado o aumento de proteínas de fase aguda (CRP) e de citocinas pró-inflamatórias (IL-

1, IL-6 e $TNF\alpha$) tanto no SNC, quanto no sangue periférico (HALARIS, 2016; MAES, 2011). É provável que esta condição explique, em parte, o porque do CRP, uma importante molécula biomarcadora de DVC (HALARIS, 2016; PEARSON et al., 2003), também estar sendo utilizada como uma potencial molécula biomarcadora de um estado pró-inflamatório central (neuroinflamação) e periférico nos pacientes BD e MDD (FELGER et al., 2018; FERNANDES et al., 2016b; PASCO et al., 2010; ZELLNER et al., 2011).

Figura 2: Modelo da Sobrecarga Alostática



Fonte: o autor.

* A figura 2 mostra a influência do meio interno e externo no desenvolvimento do estresse crônico e a subsequente interconexão dinâmica dos diferentes sistemas alostáticos (Sistema Nervoso Autônomo, Sistema Imune, Modulação Energética e Sistema Cardiorrespiratório) com o eixo Hipotálamo-Hipófise Adrenal (HPA). Além disso, essa figura enfatiza o papel dos macrófagos e seus fenótipos M_1/M_2 e sua relação com linfócitos T (LTh) e seus respectivos fenótipos (LTh1 e LTh2)

A elevação prolongada dos níveis de glicocorticóides, como acontece no estresse crônico, também pode levar à dessensibilização dos receptores centrais de glicocorticóides localizados no hipocampo (PACE; HU; MILLER, 2007) produzindo diversas alterações de circuitos neuronais (MAES; SMITH; SIMON, 1995; SMITH, 1991). Além do mais, a elevação das citocinas pró-inflamatórias pode produzir sintomas depressivos através da redução do aminoácido triptofano, precursor da serotonina, via ativação da enzima IDO no SNC (OXENKRUG, 2010). Tal enzima, converte o triptofano em quinurenina e ácido quinolínico, sendo este último, uma substância altamente neurotóxica que pode estar associada com o déficit cognitivo (OXENKRUG, 2010). Esta associação acontece porque o ácido quinolínico é também um agonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e, assim, pode levar a neurotoxicidade pelo excesso de glutamato, morte dos neurônios hipocampais responsáveis pela retroalimentação negativa do cortisol e atrofia hipocampal (SAPOLSKY, 2004). Nos pacientes com transtorno do humor, o comprometimento cognitivo gerado por essa morte

neuronal está associado com comportamentos não saudáveis como o tabagismo, o sedentarismo e o ganho de peso, comportamentos estes que também estão associados a quadros depressivos mais refratários ao tratamento clínico devido, parcialmente, a elevação crônica de marcadores inflamatórios (CRP, IL-6 e Fibrinogênio) (SCHROEDER, 2011).

É importante destacar que, junto com esse estado de inflamação crônica, ocorre concomitantemente o desenvolvimento do estresse oxidativo, uma condição que será explicada a seguir, que também pode contribuir para o surgimento de sintomas afetivos. Por exemplo, sabe-se que as EROs são formadas em concentrações baixas a moderadas em condições fisiológicas, resultante do metabolismo celular normal, principalmente nas mitocôndrias (BIRBEN et al., 2012). Fora isso, nos organismos aeróbicos, existem dois importantes sistemas antioxidantes (o sistema endógeno enzimático e o exógeno não enzimático) que neutralizam as EROs, exemplificadas pelo superóxido (O_2^-), uma molécula que é constantemente produzida nas mitocôndrias. Deste modo, quando estes sistemas funcionam de modo eficiente, eles impedem o aumento dos níveis de EROS e, conseqüentemente, o desenvolvimento dos efeitos nocivos gerados por essas substâncias (BIRBEN et al., 2012). Entretanto, quando essas EROs estão em altas concentrações, devido ao aumento da sua produção ou pela diminuição da atividade do sistema de defesa antioxidante, podem produzir graves modificações em diversos componentes celulares devido a alterações em moléculas de lipídios, de proteínas e de DNA (MITTLER, 2002). Esta predominância dos componentes oxidantes sobre os antioxidantes no organismo, portanto, é denominada de estresse oxidativo (ESPER et al., 2008).

Esse estado crônico de estresse oxidativo ocorre, principalmente, como consequência de uma disfunção mitocondrial, envolvendo não somente a produção de adenosina trifosfato (ATP), mas, também, na alteração da dinâmica mitocondrial, no metabolismo do cálcio (Ca^{2+}) e na produção de EROs (CLAY; SILLIVAN; KONRADI, 2011; MAES et al., 2011b). Por exemplo, no BD, durante a fase de mania, a atividade mitocondrial pode estar aumentada, em virtude da grande demanda de neurotransmissores, estando associado com aumento da fosforilação oxidativa, aumento da produção de EROS e diminuição do sistema de defesa antioxidante contribuindo para a formação de DAMPs e a manutenção de um estado inflamatório crônico de baixo grau. Por outro lado, durante a fase depressiva, pode ocorrer um “desligamento” mitocondrial, manifestado por uma predominância da glicólise e alteração do pH celular, o qual, por sua vez, pode levar a uma disfunção na produção energética (CLAY; SILLIVAN; KONRADI, 2011; BROWN; ANDREAZZA; YOUNG, 2014). O aumento desse estado de estresse oxidativo em pacientes com BD poderia acelerar o envelhecimento e levar

a uma piora cognitiva e funcional, podendo, dessa forma, estar associado à morte prematura destes indivíduos (GAMA et al., 2013).

Assim, atualmente, nos transtornos do humor, além das alterações nos sistemas monoaminérgicos, vem se evidenciando cada vez mais uma hipótese mais holística. Esta hipótese inclui a vulnerabilidade genética e epigenética associada ao estresse de vida precoce, o que, por sua vez, podem desencadear um estado de sobrecarga/falência alostática via ativação dos circuitos neuroendócrinos incluindo o eixo HPA, a elevação crônica de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-1 e IL-6) e as alterações da função mitocondrial. Dessa maneira, essas alterações contribuem para o desenvolvendo crônico e patológico do estresse oxidativo e, conseqüentemente, em longo prazo, podem levar ao desencadeamento dos sintomas afetivos e o surgimento dos transtornos do humor (MANJI et al., 2012; MÜLLER; SCHWARZ, 2008).

Ademais, essas alterações, nestes indivíduos, também estão associadas à inibição do BDNF e ao declínio dos fatores neuroprotetores (MILLER; MALETIC; RAISON, 2009) levando a um grave comprometimento cognitivo. Os transtornos do humor (MDD e BD), portanto, também podem ser considerados doenças inflamatórias e neurodegenerativas, porque estão associados à diminuição da plasticidade sináptica, à perda neuronal e a redução da neurogênese (BERK et al., 2011, 2013). O SNC é propenso ao estresse oxidativo, assim como é adequadamente equipado com sistemas de defesa antioxidantes para prevenir este dano, contudo, não está preparado para o grande aumento dos danos inflamatório-oxidativos causado pela disfunção mitocondrial crônica, que pode levar à morte celular e, subsequentemente, à neurodegeneração e a neuroprogressão em indivíduos com transtorno do humor (SHUKLA; MISHRA; PANT, 2011).

2.3 DISTÚRBIOS METABÓLICOS

2.3.1 SÍNDROME METABÓLICA E TRANSTORNOS DO HUMOR

A MetS foi originalmente descrita por Kylin em 1920. Depois, Reaven, em 1988, a denominou por síndrome X (KYLIN, 1923; REAVEN, 1988). Essa síndrome é caracterizada por uma constelação de fatores de risco cardiovasculares incluindo a dislipidemia, a intolerância à glicose, a HAS e a obesidade visceral, condições estas que estão intimamente associadas com o desenvolvimento da resistência à insulina e ao aumento do risco cardiovascular (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005a). Indivíduos com MetS possuem uma mortalidade global de 7%; têm duas vezes mais chances de morrer, independentemente da

causa; são três vezes mais propensos a terem um IAM (Infarto Agudo do Miocárdio) e/ou AVC (Acidente Vascular Cerebral); e possuem cinco vezes mais risco de desenvolverem DMT2 (LIRA NETO et al., 2017).

Existem diferentes definições da MetS e estas estão resumidas na **Tabela 1**. A prevalência da MetS na população americana gira em torno de 24%, variando de acordo com as definições (TOALSON et al., 2004). Na Austrália, em uma população não diabética, a prevalência variou de 18,2% utilizando os critérios da OMS, a 20,7% utilizando os critérios da NCEP-ATPIII (*National Cholesterol Education Program's Third Adult Treatment Panel*) (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005a). No Brasil, os dados ainda são escassos (SIMÃO et al., 2013). Por exemplo, um estudo comparou a prevalência de MetS entre cidades de diferentes regiões do Brasil (BORTOLETTO et al., 2014). A prevalência de MetS variou de 18% a 59%, variando de acordo com a definição, principalmente em idosos de cidades da regiões Sul e Sudeste, quando comparados com cidades da região Nordeste (BORTOLETTO et al., 2014).

Tabela 1: Critérios para diagnóstico da Síndrome Metabólica (MetS)

Critérios	WHO (1998)	NCEP-ATPIII (2001/2005)	IDF (2004)
Critérios Obrigatório	<ul style="list-style-type: none"> • Critério obrigatório: Resistência à insulina (Intolerância à glicose ou DMT2) • + 2 de 5 critérios a seguir 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem critério obrigatório • 3 de 5 critérios a seguir 	<ul style="list-style-type: none"> • Critério obrigatório: obesidade pela CA etnia específica • + 2 de 4 critérios a seguir
Obesidade	<ul style="list-style-type: none"> • RCQ > 0,9 (H) e > 0,85 (M) e/ou • IMC > 30kg/m² 	<ul style="list-style-type: none"> • H: CA > 102 cm e M: > 88 cm ou • Tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • H: CA > 90-94 cm e M: > 80 cm ou • Tratamento
Pressão Arterial	<ul style="list-style-type: none"> • PAS ≥ 140 e/ou PAD ≥ 90 mmHg ou • Tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • PAS ≥ 130 e/ou PAD ≥ 85 mmHg ou • Tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • PAS ≥ 130 e/ou PAD ≥ 85 mmHg ou • Tratamento
TG	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 150 mg/dL ou • Tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 150 mg/dL ou • Tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 150 mg/dL ou • Tratamento
HDL-c	<ul style="list-style-type: none"> • H < 35 mg/dL; M < 39 mg/dL ou • Tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • H < 40 mg/dL; M < 50 mg/dL ou • Tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • H < 40 mg/dL; M < 50 mg/dL ou • Tratamento
Glicose	-	<ul style="list-style-type: none"> • Glicose ≥ 100mg/mL* • ou • Tratamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Glicose ≥ 100mg/mL ou • Tratamento
Microalbuminúria	<ul style="list-style-type: none"> • Urina de 24horas ≥ 20µg/min • Urina de Amostra Isolada (Albumina/Creatina) ≥ 30 mg/g 	-	-

Fonte: o autor

* Originalmente era utilizado o valor de 110mg/dL; CA: circunferência abdominal; DMT2: Diabetes Mellitus tipo 2; H: Homens e M: mulheres; HDL-c: Lipoproteínas de Alta Densidade; IDF: International Diabetes Federation; IMC: índice de massa corpórea; NCEP-ATPIII: Third Report of the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III; TG: Triglicerídeos; RCQ: relação cintura/quadril; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; WHO: World Health Organization

Em 1999, a OMS desenvolveu uma definição que enfatizava a resistência à insulina (Intolerância à glicose ou DMT2) como critério obrigatório, além da necessidade de, pelo menos, duas outras alterações dos cinco critérios a seguir (ALBERTI; ZIMMET, 1998):

- a) Obesidade (medida pela relação cintura/quadril $> 0,9$ em homens e $> 0,85$ em mulheres e/ou $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$);
- b) Pressão arterial sistólica ≥ 130 e/ou diastólica ≥ 85 mmHg (ou tratamento com anti-hipertensivo);
- c) Triglicerídeos (TG): ≥ 150 mg/dL (ou tratamento para hipertrigliceridemia);
- d) Lipoproteínas de Alta Densidade (HDL-c): homens < 40 mg/dL; mulheres < 50 mg/dL (ou tratamento para baixos níveis de HDL-c)
- e) Microalbuminúria (albumina urinária de 24 horas $\geq 20\mu\text{g/min}$ ou Albumina/Creatinina urinária, de uma amostra isolada, ≥ 30 mg/g).

Em 2001, o NCEP-ATPIII buscou simplificar a definição de MetS sem enfatizar nenhum critério como obrigatório para o diagnóstico. Em 2005, esses critérios foram atualizados pela AHA (*American Heart Association*), alterando os níveis de glicemia de jejum de 110 para 100mg/dL. A AHA também, nessa atualização, questionou a importância do tratamento da MetS como um todo, quando comparado com o tratamento isolado de suas variáveis (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005b). Divergências a parte, ficou estabelecido pelo NCEP-ATPIII que, para o diagnóstico de MetS, atualmente é necessário, pelo menos, três dos cinco critérios a seguir (ALBERTI et al., 2009; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM'S ADULT TREATMENT PANEL III, 2002):

- a) Obesidade (medida pela circunferência do quadril > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres);
- b) Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL (ou tratamento do DMT2);
- c) Pressão arterial sistólica ≥ 130 e/ou diastólica ≥ 85 mmHg (ou tratamento com anti-hipertensivo);
- d) TG ≥ 150 mg/dL (ou tratamento para hipertrigliceridemia);
- e) HDL-c: homens < 40 mg/dL; mulheres < 50 mg/dL (ou tratamento para baixos níveis de HDL-c).

Entretanto, em 2004, a IDF (*International Diabetes Federation*) modificou a definição da MetS exigindo como critério obrigatório a obesidade, medida pela circunferência abdominal (CA) etnia específica. No Brasil, o ponto de corte estabelecido para a CA foi de 90-94 cm para homens e 80 cm para mulheres. Diante disso, para o diagnóstico da MetS pelos critérios da

IDF deve existir, pelo menos, dois dos quatro critérios a seguir (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2005):

- a) TG \geq 150 mg/dL (ou tratamento para hipertrigliceridemia);
- b) HDL-c: homens $<$ 40 mg/dL; mulheres $<$ 50 mg/dL (ou tratamento para baixos níveis de HDL-c);
- c) Pressão arterial sistólica \geq 130 e/ou diastólica \geq 85 mmHg (ou tratamento com anti-hipertensivos);
- d) Glicemia de jejum \geq 100 mg/dl (ou tratamento de DMT2).

Em indivíduos com transtorno do humor, a prevalência de MetS é duas a três vezes maior, quando comparado com a população geral (MOREIRA et al., 2017). Já os maus-tratos na infância, principalmente quando crônicos, também estão associados ao desenvolvimento da MetS na vida adulta podendo estar relacionado com um estado de sobrecarga/falência alostática caracterizado pelo aumento da ativação de diferentes vias de inflamação crônica e de estresse oxidativo (GRATTAGLIANO et al., 2008; LEE; TSENKOVA; CARR, 2014; MCINTYRE et al., 2012).

2.3.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA E TRANSTORNOS DO HUMOR

A HAS é uma condição clínica multifatorial caracterizada pela elevação sustentada dos níveis pressóricos maiores ou iguais a 140 e/ou 90 mmHg [Tabela 2]. Entretanto, em 2017, a *American College of Cardiology–American Heart Association (ACC–AHA)* adotou valores mais baixos para o diagnóstico de HAS considerando, como alterados, valores de elevação sustentada dos níveis de pressão arterial sistólica \geq 130 e/ou diastólica \geq 80 mmHg (TALER, 2018).

Tabela 2: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)†: Classificação da pressão arterial (PA) de acordo com a medição casual ou no consultório a partir de 18 anos de idade [sempre usar o maior valor da pressão arterial sistólica(PAS) ou pressão arterial diastólica (PAD)]

Valores	Pressão Normal	Pré-Hipertensão	Hipertensão (Estágio 1)	Hipertensão (Estágio 2)	Hipertensão (Estágio 3)
PAS	\leq 120	121-139	140-159	160-179	\geq 180
PAD	\leq 80	81-89	90-99	100-109	\geq 110

†Adaptado da 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia; Quando utilizadas as medidas de consultório, o diagnóstico deverá ser sempre validado por medições repetidas, em condições ideais, em duas ou mais ocasiões, e confirmado por medições fora do consultório (Medição residencial da PA, MRPA ou Monitorização ambulatorial, MAPA), excetuando-se aqueles pacientes que já apresentem lesão de órgão alvo; Considera-se HAS se MRPA e MAPA em vigília \geq 135x85 e MAPA durante o sono \geq 120x70; Hipertensão sistólica isolada se PAS \geq 140 mm Hg e PAD $<$ 90 mm Hg, devendo a mesma ser classificada em estágios 1, 2 e 3.

No Brasil, sem utilizar os novos critérios de diagnóstico da ACC–AHA, a HAS tem uma prevalência de 32,5% dos adultos e ocorre em mais de 60% dos idosos contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por DCV (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016). A HAS frequentemente se associa a alterações funcionais e/ou estruturais de órgãos-alvo (p.ex: IAM; Hipertrofia do ventrículo esquerdo; Proteinúria, entre outras) sendo estas, agravadas pela presença de outros fatores de risco como a dislipidemia, a obesidade, a intolerância à glicose e o DMT2 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

A pressão arterial (PA) é modulada principalmente pelo sistema renina-angiotensina. Em uma situação de quebra da homeostase, caracterizada pela diminuição abrupta da PA, ocorre liberação de renina pelas células renais, a qual, por sua vez, auxilia na transformação do angiotensinogênio, produzido no fígado, em angiotensina I (LIMA; HATGIMA; SILVA, 2007). No sangue, a angiotensina I se transforma em angiotensina II, levando a uma vasoconstrição periférica, além de estimular também o aumento da secreção de aldosterona pelas glândulas suprarrenais e de vasopressina (Hormônio antidiurético, ADH), produzida no hipotálamo, pela hipófise. Por conseguinte, ocorre a retenção de água e o aumento da absorção de sódio pelos rins contribuindo para a elevação da PA (LIMA; HATGIMA; SILVA, 2007).

A frequente associação da HAS com outros fatores de risco cardiovasculares como a obesidade, a dislipidemia e o DMT2 também pode auxiliar no desenvolvimento de um estado pró-inflamatório crônico que, associado com uma disfunção endotelial e uma hiperativação do sistema nervoso simpático, podem levar a um comprometimento da eliminação renal de sódio, prejudicando o controle dos níveis pressóricos (PETRIE; GUZIK; TOUYZ, 2018). Além desse aumento da PA, essa hiperatividade simpática está associada com uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca aumentando ainda mais o risco de desenvolvimento de DVC (HALARIS, 2016).

A HAS, portanto, mantém uma forte associação independente com (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016):

- a) morte súbita;
- b) AVC;
- c) IAM;
- d) insuficiência cardíaca (IC);
- e) doença arterial periférica (DAP) e doença renal crônica (DRC), fatal e não fatal.

A associação entre a HAS e as alterações do humor como os sintomas depressivos e ansiosos também vem sendo descrita por vários estudos (RUTLEDGE; HOGAN, 2002; STEIN et al., 2014). Em termos anátomo-funcionais, indivíduos com HAS e MDD podem apresentar uma diminuição do cíngulo anterior, uma importante área do SNC que auxilia na modulação do humor (MEURS et al., 2015). Além do que, tanto o MDD quanto a HAS também aumentam, independentemente, o risco de desenvolvimento DCV (NEMEROFF; GOLDSCHMIDT-CLERMONT, 2012).

Na vida adulta, o desenvolvimento da HAS pode sofrer importante influência dos maus-tratos na infância, um subtipo de estressor fortemente associado a um estado crônico de fadiga/sobrecarga alostática (NUSSLOCK; MILLER, 2016). Por exemplo, durante a infância, um ambiente familiar agressivo marcado por pais extremamente severos pode estar associado ao surgimento de emoções negativas, as quais são um importante preditor do aumento da pressão arterial sistólica e diastólica basal em adultos (LEHMAN et al., 2005). Em mulheres, o grau de instrução dos pais durante a infância, especialmente da mãe, esteve inversamente associado com níveis mais baixos da pressão arterial na vida adulta (JANICKI-DEVERTS et al., 2012). A pressão arterial diastólica em repouso também esteve aumentada em adolescentes que tiveram que viver em famílias com condições socioeconômicas desfavoráveis de baixa renda (GOODING et al., 2016). As mulheres com histórico de abuso sexual durante a infância e adolescência tiveram um aumento no risco de desenvolver HAS quando adultas (RILEY et al., 2010; SUGLIA et al., 2014) e o abuso sexual durante a infância, em meninas, aumentou em 20% o risco de desenvolvimento da HAS ao longo da vida (RILEY et al., 2010).

Isto posto, os maus-tratos na infância, um importante fator de risco para o desenvolvimento dos transtornos do humor (NUSSLOCK; MILLER, 2016), também estão associados com um aumento da prevalência da HAS na vida adulta, principalmente em mulheres (SUGLIA et al., 2014).

2.3.3 DISLIPIDEMIAS E TRANSTORNOS DO HUMOR

Dos pontos de vista fisiológico e clínico do metabolismo lipídico, uma das moléculas mais relevantes é o colesterol e suas respectivas frações, além dos TG (FALUDI et al., 2017). O colesterol é o precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares e da vitamina D. O colesterol também atua como constituinte das membranas celulares, principalmente na fluidez destas, e na ativação de enzimas aí situadas. Já os TG são produzidos no fígado ou extraídos de alimentos, apresentam três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e se

constituem em uma das formas de armazenamento energético mais importantes no organismo, sendo estes, por fim, depositados nos tecidos adiposo e/ou muscular. Os ácidos graxos, os TG e o colesterol são hidrofóbicos e precisam se ligar as apolipoproteínas (p.ex: ApoB 48 e ApoB100, entre outras) para conseguirem adquirir fluidez e serem transportados pelo sangue e/ou a linfa (FALUDI et al., 2017).

As lipoproteínas podem ser classificadas em **quilomícrons**: ricas em TG, são produzidos nos enterócitos; as **lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL-c)**: produzidas no fígado a partir dos quilomícrons, também são ricas em TG; as **lipoproteína de densidade intermediárias (IDL-c)**: representam uma fração intermediária entre as VLDL-c e as LDL-c, são produzidas no sangue, após a saída de TG e dos ácidos graxos para os tecidos; as **LDL-c**: produzidas no fígado, a partir da metabolização das IDL-c, são a principal molécula responsável pelo transporte de colesterol do fígado para o tecido periférico; e, por fim, as **HDL-c**: também produzidas nos hepatócitos, são responsáveis pelo transporte reverso do colesterol, ou seja, dos tecidos para o fígado (FALUDI et al., 2017).

As dislipidemias são definidas como distúrbios que alteram os níveis séricos dos lipídeos. Em 2012, nos EUA, as dislipidemias acometiam 53% da população, sendo que 27% tinham aumento do LDL-c, 23% tinham níveis baixos de HDL-c, e 30% tinham níveis aumentados de TG (TÓTH; POTTER; MING, 2012). No Brasil, a prevalência de qualquer tipo de dislipidemia na população do município de São Paulo foi de 59,7%, sendo o HDL-c baixo o subtipo de dislipidemia mais prevalente (GARCEZ et al., 2014). No ERICA (*Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes*), um estudo transversal brasileiro que avaliou adolescentes de 12 a 17 anos residentes em municípios com mais de 100 mil habitantes, 46,8% apresentavam baixos níveis de HDL-c; 20,1% possuíam hipercolesterolemia; 7,8% tinham hipertrigliceridemia e 3,5% apresentavam LDL-c elevado (FARIA-NETO et al., 2016).

Assim, as dislipidemias podem ser classificadas em hiperlipidemias (níveis elevados de lipoproteínas) e hipolipidemias (níveis plasmáticos baixos de lipoproteínas) [Tabela 3] (FALUDI et al., 2017).

Tabela 3: Classificação das Dislipidemias*

Etiologia	Laboratorial												Fração Lipídica	
	RCV	Jejum				Sem Jejum				Muito Alto	Alto	Muito Alto		
		Baixo	Intermediário	Alto	Muito Alto	Baixo	Intermediário	Alto	Muito Alto					
Hiper ou Hipolipidemias Primárias: • Causas Genéticas	CT	<190	<190	<190	<190	<190	<190	<190	<190	<190	<190	<190	<190	↓ HDL-c ↑ TG (Hipertrigliceridemia Isolada)
	HDL-c	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	>40 (H) >50 (M)	↑ TG e ↑ LDL-c (Hiperlipidemia Mista)
Hiper ou Hipolipidemias Secundárias: • Comorbidades clínicas • Hábitos e vícios não saudáveis	LDL-c	<130	<100	<70	<50	<130	<100	<70	<50	<130	<100	<70	<50	
	Não-HDL	<160	<130	<100	<80	<160	<130	<100	<80	<160	<130	<100	<80	↑ LDL-c (Hipercolesterolemia Isolada)
	TG	<150	<150	<150	<150	<175	<175	<175	<175	<175	<175	<175	<175	

*Adaptado da Atualização da Diretriz Brasileira de dislipidemias e prevenção da Aterosclerose-2017 da Sociedade Brasileira de Cardiologia; CT: Colesterol Total; LDL-c: Lipoproteína de baixa densidade; HDL-c: Lipoproteína de Baixa densidade; TG: Triglicérides; RCV: Risco cardiovascular; H: Homens e M: Mulheres

** Os valores numéricos das frações de colesterol descritos acima estão em mg/dL

Quanto à classificação etiológica tanto as hiper quanto as hipolipidemias podem ter causas primárias ou secundárias. As causas primárias são aquelas nas quais o distúrbio lipídico é de origem genética e resultam de uma gama de anormalidades nos genes codificadores de enzimas, apolipoproteínas, ou receptores envolvidos no metabolismo lipídico. Por outro lado, as causas secundárias são as mais prevalentes, sendo decorrentes de um estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas (p.ex.: obesidade, HAS, DMT2, entre outros) ou pelo uso de medicamentos (p.ex.: betabloqueadores, antipsicóticos atípicos, entre outros) (FALUDI et al., 2017).

Para se realizar a classificação laboratorial, é necessário estimar o risco de o indivíduo desenvolver DCV. A estimativa do risco cardiovascular se baseia na identificação dos fatores de risco (sexo, idade, presença de DMT2, HAS, IAM, AVC, DAP, tabagismo, alteração das frações lipídicas e histórico familiar de DCV, entre outros) utilizando-se os modelos matemáticos denominados de escores de risco. Atualmente, no Brasil, existem diferentes escores de risco para pacientes que possuem ou não DMT2 como: o escore de risco de Framingham; o escore de risco global e o escore de risco pelo tempo de vida (SIMÃO et al., 2013).

Além do risco cardiovascular, para se realizar a classificação laboratorial das dislipidemias, também é necessário definir o estado alimentar (jejum ou não). Por exemplo, os valores de CT < 190mg/dL e de HDL-c > 40mg/dL são considerados alterados, tanto se o indivíduo estiver ou não em jejum, independentemente do risco cardiovascular. Os valores de TG alterados variam se o indivíduo está (TG < 150mg/dL) ou não de jejum (TG < 175 mg/dL), independentemente do risco cardiovascular.

Já os valores de LDL-c, independentemente se o indivíduo está ou não de jejum, vão variar se essa pessoa possui um baixo (< 130 mg/dL), intermediário (< 100 mg/dL), alto (< 70 mg/dL) e muito alto (< 50 mg/dL) risco cardiovascular. Da mesma forma, os valores alterados da fração Não-HDL-c, utilizada principalmente quando os níveis de TG são maiores de 400mg/dL, vão variar se o indivíduo possui um baixo (< 160 mg/dL), intermediário (< 130 mg/dL), alto (< 100 mg/dL) e muito alto (< 80 mg/dL) risco cardiovascular (FALUDI et al., 2017).

As dislipidemias também podem ser classificadas de acordo com a fração lipídica alterada em (FALUDI et al., 2017):

- a) **Hipercolesterolemia isolada:** aumento isolado do LDL-c (LDL-c \geq 160 mg/dL).
- b) **Hipertrigliceridemia isolada:** aumento isolado das TG (TG \geq 150 mg/dL em jejum, ou \geq 175 mg/dL se a amostra for obtida sem o jejum prévio).

- c) **Hiperlipidemia mista:** aumento do LDL-c (LDL-c ≥ 160 mg/dL) e dos TG (TG ≥ 150 mg/dL em jejum, ou ≥ 175 mg/dL naqueles sem o jejum prévio). Entretanto, se os TG forem maiores ou iguais a 400mg/dL, o cálculo do LDL-c pela fórmula de Friedewald é inadequado, devendo-se, portanto, considerar a hiperlipidemia mista quando o não HDL-c ≥ 190 mg/dL.
- d) **HDL-c baixo:** redução do HDL-c (homens < 40 mg/dL e mulheres < 50 mg/dL) isoladamente ou em associação ao aumento de LDL-c ou do CT.

Existem também alguns índices matemáticos que se utilizam das frações do colesterol como, por exemplo, o índice de Castelli I (CT / HDL-c) e II (LDL-c / HDL-c), índice aterogênico plasmático (AIP= $\log TG/HDL-c$) e o coeficiente aterogênico (AC=Não-HDL-c/HDL-c) que possuem maior capacidade de previsão do risco cardiovascular do que a utilização das frações lipídicas isoladamente (MILLAN et al., 2009). Foi reportado que tanto o Castelli I e II, o AIP, quanto o AC estão aumentados em pacientes com BD e MDD (NUNES et al., 2015; VARGAS et al., 2014). Mais ainda, pacientes com transtorno do humor comórbidos com TUT possuíam maiores índices AIP e AC, comparado com aqueles que tinham somente TUT ou transtorno do humor (NUNES et al., 2015). As dislipidemias, dessa forma, são consideradas um importante fator de risco cardiovascular e podem contribuir para o aumento da aterogenicidade plasmática (BORTOLASCI et al., 2015) e a manutenção de um estado pró-inflamatório crônico (LUSIS, 2000) nos indivíduos com transtorno do humor.

Alguns estudos também têm investigado uma possível correlação entre o perfil lipídico e o comportamento suicida. Por exemplo, foi descrito que baixos níveis de CT (WILSON et al., 2010) estiveram associados, em pacientes depressivos, com comportamento suicida (ideação suicida e/ou tentativa de suicídio durante a vida) (ATMACA et al., 2002; FIEDOROWICZ; CORYELL, 2007; KIM et al., 2006; LINDBERG et al., 1992; MESSAOUD et al., 2017; SEGOVIANO-MENDOZA et al., 2018; WU et al., 2016). O mecanismo fisiopatológico dessa associação ainda não foi completamente esclarecido, porém algumas hipóteses têm sido levantadas como a possível correlação dos baixos níveis de CT com alterações dos níveis de serotonina (ASELLUS; NORDSTRÖM; JOKINEN, 2010) e de hs-CRP (DE BERARDIS et al., 2008).

Tem sido relatado que, em homens, o histórico de maus-tratos na infância esteve associado com uma diminuição dos níveis de HDL-c (SPANN et al., 2014). Além do que, o histórico de maus-tratos na infância também esteve associado com a não aderência ao início do tratamento das dislipidemias na idade adulta (KORHONEN et al., 2015) evidenciando, desse modo, os diferentes impactos que o abuso na infância pode provocar nesses indivíduos.

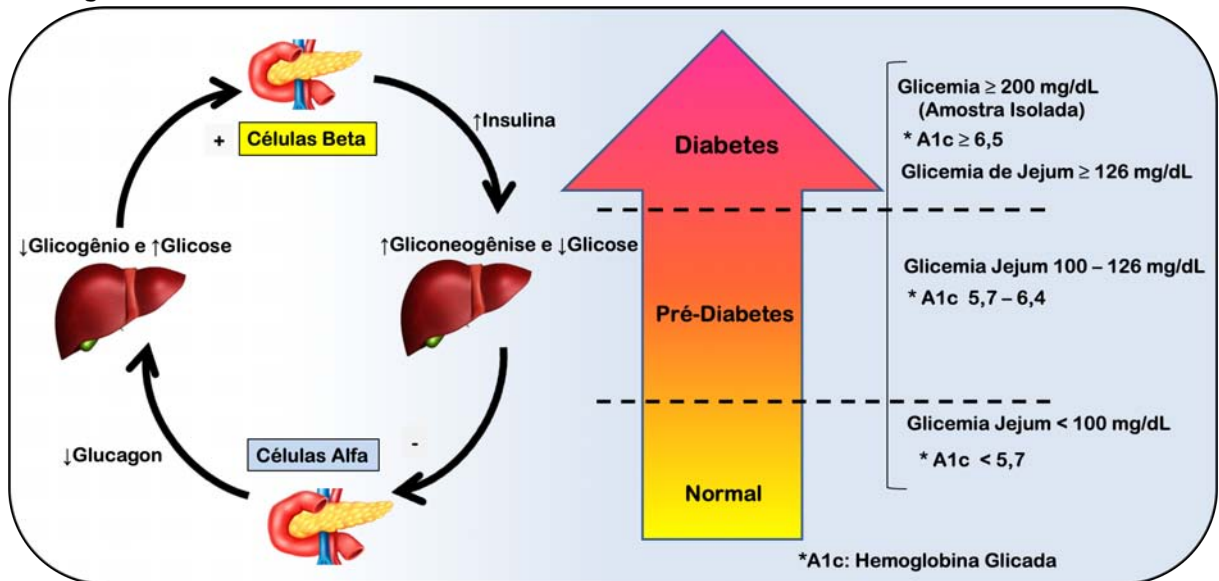
2.3.4 DIABETES MELLITUS TIPO 2 E TRANSTORNOS DO HUMOR

No Brasil, em 2013, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) estimou que 6,2% da população acima de 18 anos referiram ter DMT2, sendo este, um diagnóstico mais comum no sexo feminino (MILECH et al., 2016). Devido a sua natureza crônica, ao elevado custo do tratamento e a gravidade das suas complicações, os custos com cuidados de saúde para um indivíduo com DMT2 são duas a três vezes maiores do que na população geral (MILECH et al., 2016).

O DMT2 é a forma mais comum do *Diabetes Mellitus*, acometendo em torno 90 a 95% dos casos (MILECH et al., 2016). O DMT2 pode ser caracterizado por defeitos na ação e secreção da insulina. A resistência à insulina e o defeito na função das células beta pancreáticas decorre de uma complexa interação de diversos fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, além de poder estar presente precocemente na fase pré-clínica da doença (MILECH et al., 2016). Os principais fatores ambientais associados ao desenvolvimento do DMT2 são: sedentarismo, dietas ricas em gorduras, sobrepeso ou obesidade e o envelhecimento populacional (MAEDA et al., 2014).

O diagnóstico do DMT2 pode ser realizado por medidas plasmáticas de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou de hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6,5\%$, sendo que, em caso de pequenas elevações glicêmicas, o diagnóstico deve ser confirmado pela repetição do teste em outro momento (MILECH et al., 2016). Além desses critérios, o diagnóstico de DMT2 pode ser considerado se o indivíduo apresentar sintomas de poliúria, polidipsia e/ou perda ponderal acrescidos de uma medida glicemia casual ≥ 200 mg/dL, ou possuir Glicemia de 2 h pós-sobrecarga de 75 g de glicose ≥ 200 mg/dL (MILECH et al., 2016). Indivíduos com HbA1c entre 5,7 e 6,4% possuem alto risco para o desenvolvimento de DMT2. Um valor de uma glicemia de jejum alterada ocorre se esta estiver ≥ 100 mg/dL e < 126 mg/dL [Figura 3] (MILECH et al., 2016).

Figura 3: Diabetes Mellitus



*Fonte: o autor

**A figura 3 mostra o controle dos níveis plasmáticos de Glicose e Insulina, além dos processos hepáticos do metabolismo da Glicose. A figura também busca mostrar os valores de referência dos níveis plasmáticos de glicemia e hemoglobina glicada;

Um estado pró-inflamatório crônico, marcado por níveis elevados de IL-6 e CRP, também está associado com comprometimento da atividade das células beta pancreáticas e da sensibilidade celular à insulina. Durante os períodos de hiperglicemia pode ocorrer a liberação local de IL-1 β , promovendo um processo inflamatório nas ilhotas pancreáticas (KAHN; COOPER; DEL PRATO, 2014). Desta maneira, esse processo inflamatório crônico pode influenciar o metabolismo glicêmico e pode explicar, parcialmente, o porque dos indivíduos depressivos terem 37% mais risco de desenvolver DMT2 (KNOL et al., 2006).

Em contrapartida, o abuso sexual e físico na infância também são importantes fatores que contribuem, na vida adulta, para o desenvolvimento de um estado pró-inflamatório crônico, de quadros depressivos (NUSSLOCK; MILLER, 2016) e do DMT2 (SHIELDS et al., 2016). Por exemplo, em mulheres, o abuso físico e sexual durante a infância e adolescência esteve associado ao desenvolvimento do DMT2, sendo que grande parte dessa associação sofreu um importante impacto do IMC (RICH-EDWARDS et al., 2010). Em outro estudo, entretanto, o abuso sexual, principalmente quando recorrente, esteve fortemente associado ao DMT2 em homens adultos, independentemente de outras formas de abuso/negligência infantil e dos níveis de IMC (DUNCAN et al., 2015). A adversidade na infância, portanto, pode estar associada ao aumento do risco de desenvolvimento de DMT2 e de DCV (BASU et al., 2017; SUGLIA et al., 2018).

2.3.5 OBESIDADE E TRANSTORNOS DO HUMOR

A obesidade, definida como um IMC maior ou igual a 30 kg/m², é uma doença crônica caracterizada pelo excesso de gordura corporal (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2010). Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e do Ministério da Saúde do Brasil mostram que aproximadamente 50% dos homens e 48% das mulheres se encontram com excesso de peso, sendo que 12,5% dos homens e 16,9% das mulheres apresentam-se obesos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2010). Quanto maior o excesso de peso, maior é a gravidade da doença. É bem estabelecida a associação da obesidade com diversas complicações para a saúde, como, por exemplo, o DMT2, HAS, as dislipidemias e as DCV (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA, 2010). Nos últimos anos também vem ocorrendo um significativo aumento da obesidade infantil, sendo esta um importante preditor de desenvolvimento de DMT2 e do surgimento de placas ateroscleróticas na vida adulta (MCRRINDLE, 2015).

A herdabilidade do IMC gira em torno de 40–70%, mostrando a importância da modulação ambiental nos genes que controlam a regulação do peso e o metabolismo energético (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017). Conforme a hipótese evolutiva dos genes econômicos (*Thrifty Genes*) criada em 1962, para conseguir sobreviver a grandes períodos de restrição alimentar e de gasto energético aumentando, na espécie humana, foram selecionados genes associados com uma maior capacidade de armazenamento energético (LEITE; BRANDÃO-NETO, 2009; SPIEGELMAN; FLIER, 2001). Porém, com um ambiente altamente obesogênico, acrescido de um estilo de vida sedentário em que se vive atualmente, esse eficiente sistema de armazenamento energético está contribuindo para a formação epidêmica da obesidade (LEITE; BRANDÃO-NETO, 2009; SPIEGELMAN; FLIER, 2001).

Esse balanço energético é controlado tanto a curto quanto a longo prazo por complexos sistemas coordenados de sinalização celular que envolvem: células adiposas (Leptina, Adiponectina e Resistina); pancreáticas (Insulina, Glucagon, Amilina e Polipeptídeo pancreático – PP); estomacais (Grelina e Gastrina) e intestinais (Colecistoquinina - CCK, Secretina, Hormônio insulínico dependente de glicose - GIP, Motilina, Peptídeo semelhante ao glucagon - GLP- 1 e 2, Oxintomodulina – OXM e o Peptídeo tirosina tirosina - PYY 3-36). Esse sistema de modulação energética também é modulado por complexas redes neuronais localizadas no hipotálamo (Neuropeptídeo Y - NPY, Proteína relacionada agouti – AgRP, Pró-ópio-melanocortina - POMC, Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina-CART e o Hormônio estimulador de alfa melanócito - MSH); sistema de recompensa cerebral

e em outras regiões corticais e subcorticais (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017; LEITE; BRANDÃO-NETO, 2009).

As tabelas 4, 5 e 6 apresentam uma síntese desses sistemas.

Tabela 4: Principais Hormônios Gastrointestinais

Hormônios Gastrointestinais	Principal local de Produção	Função
Grelina	Estômago: células X/A da mucosa gástrica	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Fome e auxilia no início da busca alimentar via NPY/agrp • Auxilia na liberação do hormônio do crescimento (GH)
Insulina	Pâncreas: células β pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Absorção de glicose • ↑ Ação da leptina • Transforma o excesso de glicose em ácido graxos
Glucagon	Pâncreas: células α pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Liberação de glicose
PP	Pâncreas: células F das ilhotas pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Saciedade atuando no receptor Y4 via inibição do NPY no hipotálamo e tronco cerebral • ↑ Motilidade gástrica
Amilina	Pâncreas: células β pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Saciedade • ↓ Esvaziamento gástrico
CCK	Intestino delgado: células I do duodeno e íleo	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Saciedade • ↓ Esvaziamento gástrico • ↑ Secreção exócrina do pâncreas • ↑ Contração da vesícula biliar
GIP	Intestino delgado: linfócitos intraepiteliais do duodeno	<ul style="list-style-type: none"> • Atividade de incretina (potencializa a ação da insulina em estados hiperglicêmicos) • Controlado pelo consumo de gorduras e é inativada pela DPP-IV
GLP-1	Intestino grosso: células L intestinais	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Saciedade • Atividade de incretina (potencializa a ação da insulina em estados hiperglicêmicos) • ↓ Secreção de glucagon • Tem efeitos tróficos células β pancreáticas e é inativada pela DPP-IV
GLP-2	Intestino grosso: células L intestinais	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Motilidade gástrica
OXM	Intestino grosso: células L intestinais	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Saciedade via receptor de GLP-1R e é inativada pela DPP-IV • ↓ Secreção de grelina em 40%
PYY(3-36)	Intestino grosso: células L intestinais	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Saciedade atuando no receptor Y2 via inibição do NPY no hipotálamo

*Fonte: o autor;

**Polipeptídeo Pancreático – PP; Colecistoquinina – CCK; Hormônio Insulinotrópico dependente de glicose –GIP; Peptídeo Semelhante ao Glucagon - GLP-1 e 2; Oxintomodulina – OXM; Peptídeo Tirosina Tirosina - PYY (3-36); Neuropeptídeo Y – NPY; Proteína Relacionada Agouti – AgRP; Dipeptidil peptidase IV – DPP-IV.

Tabela 5: Principais Hormônios Hipotalâmicos

Hormônios Hipotalâmicos	Local	Função
NPY	Núcleo arqueado	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Fome (é a mais potente substância orexígena) e atua através da ativação dos receptores Y1 e Y5 • Inibe a termogênese • É ativado quando ocorre: ↓Leptina e Insulina, Hipoglicemia e em condições de balanço energético negativo
AgRP	Núcleo arqueado	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Fome via antagonismo competitivo com a melanocortina (MSH) • É ativado quando ocorre: ↓Leptina e Insulina, Hipoglicemia e em condições de balanço energético negativo
CART	Núcleo paraventricular	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Após administração aguda de cocaína e anfetamina • Pode atuar na remodelação óssea, no processamento sensorial e tem propriedades psicoestimulantes • ↑ Ação da leptina - ↑ Saciedade
POMC	Núcleo arqueado	<ul style="list-style-type: none"> • Precursor da MSH • Pode aumentar o ACTH e β endorfinas • ↑ Saciedade atuando receptor MC3 (modula o gasto energético) e MC4 (Ingesta alimentar)

* Fonte: o autor

** Neuropeptídeo Y – NPY; Proteína Relacionada Agouti – AgRP; Pró-ópio-melanocortina – POMC; Transcrito Regulado pela Cocaína e Anfetamina- CART; Hormônio estimulador de alfa melanócito - MSH

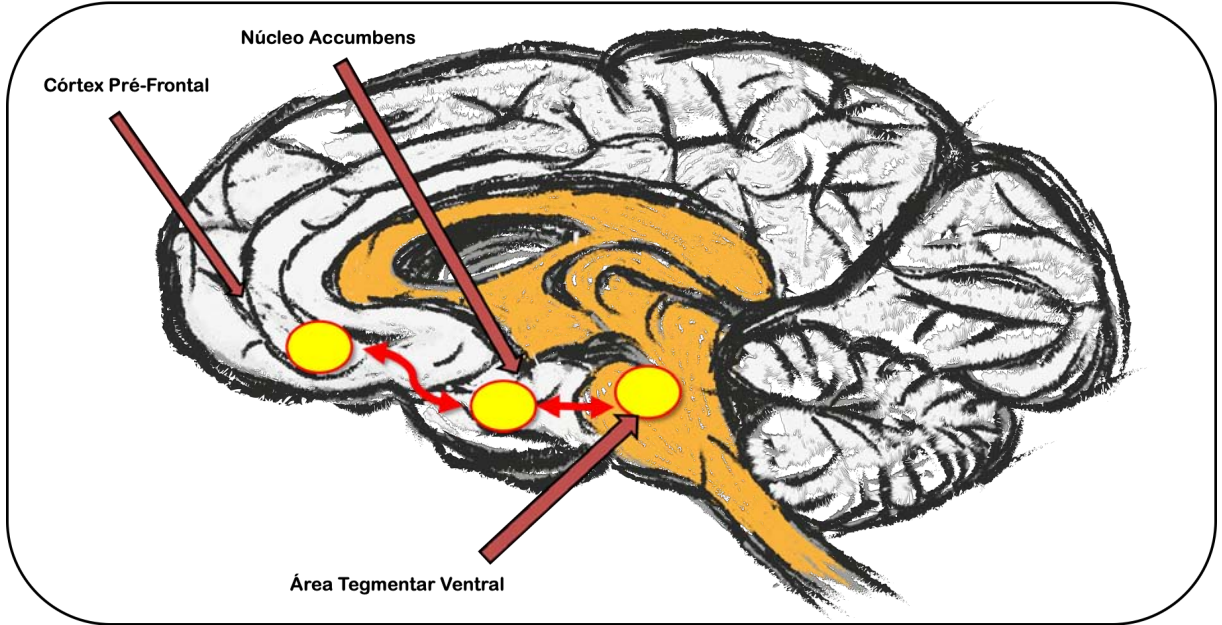
Tabela 6: Principais Hormônios do tecido adiposo

Hormônios do Tecido Adiposo	Local	Função
Leptina	Adipócitos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Saciedade – informa ao cérebro sobre o estoque de gordura e ↑ gasto energético • Modula tireóide, gônadas e adrenal • É ativado quando ocorre: ↓leptina e insulina, hipoglicemia e condições de balanço energético negativo
Adiponectina	Adipócitos	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Oxidação dos ácidos graxos e captação muscular de glicose; ↓gliconeogênese hepática • Modula a ação da insulina – ↑ sensibilidade a insulina • Tem propriedades anti-inflamatória e antiaterogênica
Resistina	Adipócitos	<ul style="list-style-type: none"> • Promove resistência e da leptina e da adiponectina

Fonte: o autor

Os neurônios dopaminérgicos, localizados na área tegmentar ventral (ATV) do cérebro com projeção para os núcleos accumbens são importantes para aumentar a sensação de prazer e ativar os circuitos de recompensa cerebrais. Nos seres humanos, o humor e o consumo alimentar estão altamente interligados, sendo que esse sistema de controle alimentar sofre uma forte modulação do sistema dopaminérgico [Figura 4 e 5] (SINGH, 2014). Os alimentos com alto teor calórico como o chocolate possuem a propriedade de ativar o sistema de recompensa cerebral e é utilizado por muitos indivíduos que estão em sofrimento emocional devido a situações estressantes (SINGH, 2014). A maioria dos indivíduos obesos possui um aumento basal do metabolismo energético, quando comparados com indivíduos não obesos. Entretanto, apesar desse aumento do metabolismo energético, pacientes com obesidade continuam a aumentar a sua ingestão alimentar devido à falta de saciedade (PAN; MYERS, 2018)

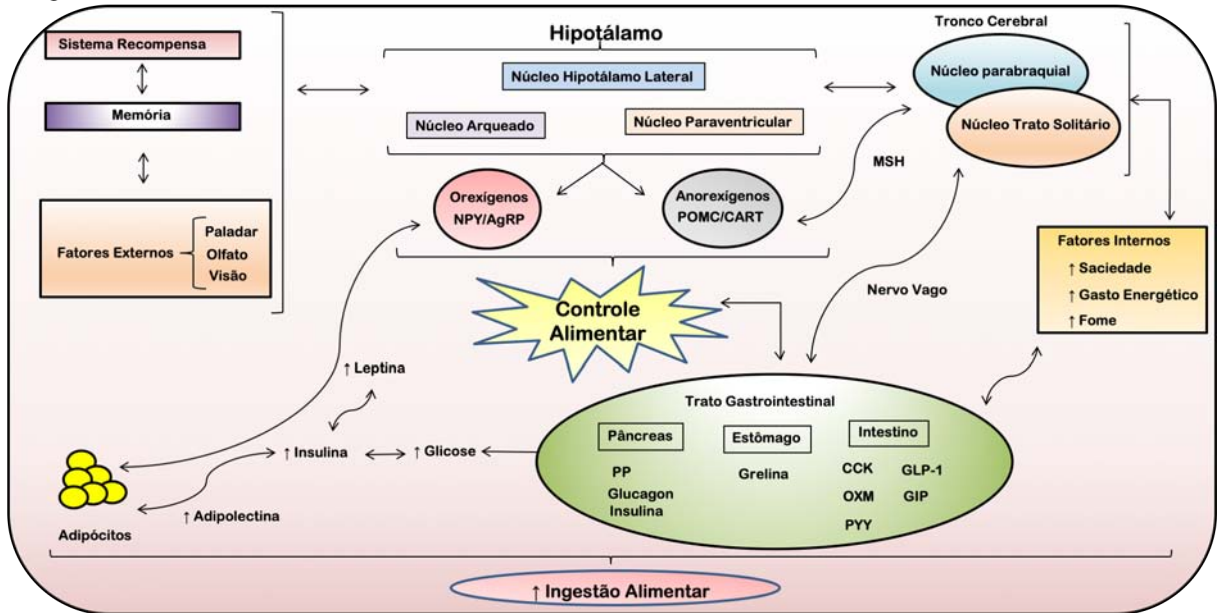
Figura 4: Sistema de recompensa



* Fonte: do autor

** Figura 4 mostra a ativação (círculos em amarelo) de parte do sistema de recompensa modulado pela via dopaminérgica mesolímbica

Figura 5: Controle Alimentar



* Fonte: o autor

** A figura 5 mostra o controle alimentar sendo modulado por diversos vias: Sistema de memória e Sistema de Recompensa; Hipotálamo com com núcleos; Tronco cerebral e Trato gastrointestinal; Polipeptídeo Pancreático – PP; Colecistoquinina – CCK; Hormônio Insulinotrópico dependente de glicose –GIP; Peptídeo Semelhante ao Glucagon - GLP-1 e 2, Oxintomodulina - OXM, Peptídeo Tirocina Tirocina - PYY (3-36); Neuropeptídeo Y – NPY; Proteína Relacionada Agouti – AgRP; Dipeptidil peptidase IV – DPP-IV

Nos seres humanos, o tecido adiposo é subdividido em tecido adiposo branco e marrom (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006). O tecido adiposo branco (adipócitos brancos) é localizado periféricamente nas regiões subcutânea e visceral. Esses adipócitos brancos armazenam energia na forma de TG e participam da regulação do balanço energético mediante diversos processos de lipogênese e lipólise (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006). Por outro lado, o tecido adiposo marrom (adipócitos marrons) é encontrado em aglomerados envoltos pelo tecido adiposo branco nas regiões cardíaca e perivascular, apresentando uma importante função termogênica devido ao seu grande número de mitocôndrias e pela elevada expressão da enzima termogenina estando presente, principalmente, nos recém-nascidos (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006).

A leptina, uma citocina descoberta em 1949, possui a capacidade de diminuir a ingestão de alimentos através dos efeitos hipotalâmicos inibitórios. Devido a grande concentração de receptores de leptina nas regiões límbicas e no sistema de recompensa cerebral, a modulação dos níveis de leptina também pode auxiliar na modulação do humor e produzir efeitos antidepressivos (LU, 2007). Além do que, níveis elevados de leptina são encontrados em indivíduos com BD que apresentam níveis altos de IMC (FERNANDES et al., 2016a). Entretanto, estudos apontam que nos obesos, devido a resistência central dos receptores de leptina, ocorre um aumento leptina sérica e da sensação de fome, sem causar aumento da saciedade (PAN; MYERS, 2018).

A adiponectina também é um hormônio produzido pelos adipócitos e atua na modulação da insulina através dos efeitos potencializadores dos receptores de insulina (LEITE; BRANDÃO-NETO, 2009). A adiponectina está associada com a oxidação dos ácidos graxos, possui efeitos anti-inflamatórios e antiaterogênicos (LEITE; BRANDÃO-NETO, 2009). Indivíduos obesos possuem aumento de diversas formas de lipídeos, como os ácido graxos livres, em tecidos não adiposos (Fígado, Músculos). Esse aumento de gordura contribui para a formação de um estado de resistência insulínica, sobrecarga das células beta pancreáticas, auxiliando na alteração da metabolização da glicose (PETRIE; GUZIK; TOUYZ, 2018).

Além do mais, os adipócitos podem atuar na liberação de diversas citocinas pró-inflamatórias (HEYMSFIELD; WADDEN, 2017). Entretanto, em pacientes obesos, 40-50% da população de células do tecido adiposo branco é composta por macrófagos, sendo estes, um dos principais responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) (DIXIT, 2008). Diversos outros fatores podem desencadear a resposta inflamatória no tecido adiposo em condições de sobrecarga nutricional como: a hipertrofia dos adipócitos; a baixa perfusão sanguínea levando a microhipóxias; a ativação da via intracelular NF κ β ; o estresse do retículo endoplasmático e o aumento dos ácidos graxos livres, que podem ativar

o sistema imune inato via receptores do tipo Toll 4 (TLR4) (POULAIN-GODEFROY et al., 2010). Dessa maneira, pode ocorrer um aumento das citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α ; uma disfunção do receptor de insulina IRS-1 e comprometimento da cascata de translocação da proteína GLUT-4 para a membrana celular impossibilitando a entrada da glicose por difusão facilitada, contribuindo para formação da resistência à insulina e, conseqüentemente, para a disfunção do tecido adiposo (ROSEN; SPIEGELMAN, 2006).

Outro mecanismo envolvido na hiperativação inflamatória em pacientes obesos é o comprometimento da via de sinalização intracelular da AMPK (proteína quinase ativada por AMP) (DIXIT, 2008) na musculatura esquelética. Uma vez ativada, essa via intracelular da AMPK diminui a síntese de lipídios e estimula a queima de gordura, além de bloquear a produção hepática de glicose (FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORRÊA, 2015). Na musculatura esquelética, a ativação dessa via estimula a captação de mais de 70% da glicose plasmática através do aumento da translocação do GLUT-4 e do aumento da sensibilidade à insulina (FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORRÊA, 2015). Entretanto, o aumento das citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF- α pode comprometer a ativação dessa via, aumentar a formação de gordura e a liberação de glicose, além diminuir a sensibilidade à insulina perpetuando, assim, um ciclo vicioso pró-inflamatório crônico (DIXIT, 2008).

O histórico de maus-tratos na infância também está associado com aumento do risco de surgimento da obesidade e do tabagismo na vida adulta devido, parcialmente, ao desenvolvimento de um estado pró-inflamatório crônico (DE BELLIS; ZISK, 2014; NORMAN et al., 2012). Soma-se a isso, o conhecimento de que tanto o tabagismo e o sedentarismo quanto o ganho de peso, em função do aumento da atividade pró-inflamatória, podem estar associados com o desenvolvimento de sintomas depressivos mais refratários ao tratamento clínico (SCHROEDER, 2011).

2.3.6 ATEROSCLEROSE E TRANSTORNOS DO HUMOR

Conforme a diretriz brasileira de 2017 para o tratamento de dislipidemia da Sociedade Brasileira de Cardiologia, a aterosclerose foi definida como uma doença multifatorial, lenta e progressiva resultante do acúmulo de lipídeos, de células inflamatórias e de tecidos fibrosos que se depositam na parede das artérias de médio e grande calibre e são responsáveis pela formação de estrias gordurosas, com posterior desenvolvimento de placas ateroscleróticas (FALUDI et al., 2017; MOTTA et al., 2013). Os principais eventos associados à aterosclerose e a disfunção endotelial são (FALUDI et al., 2017; FIORANELLI et al., 2018):

Os fatores de risco cardiovasculares clássicos somados com fatores estressantes (transtornos do humor e ansiedade) promovem o aumento da secreção de fatores quimiotáticos e de moléculas de adesão leucocitária induzindo, assim, a adesão de monócitos a células endoteliais vasculares e posterior transmigração desses para o espaço subintimal;

Ocorre a migração das moléculas de LDL-c do sangue para a camada subendotelial das artérias devido a um aumento da permeabilidade endotelial, em decorrência do desenvolvimento de uma disfunção endotelial crônica. Subsequentemente, ocorre a oxidação das moléculas de LDL-c e a formação das moléculas de LDL-oxidadas;

Concomitantemente a essa disfunção endotelial, também ocorre a diminuição da produção dos níveis de óxido nítrico (NO), catalisados pela enzima óxido nítrico sintetase 3 endotelial (eNOS ou NOS3), aumentando a constrição dos vasos sanguíneos;

As lesões ateroscleróticas iniciais começam a ser formadas com a diferenciação de monócitos em macrófagos que, por sua vez, englobam as moléculas de LDL-oxidadas transformando-se em células espumosas. Estas células se organizam em estrias gordurosas que se constituem nas primeiras manifestações da aterosclerose, podendo estar presentes desde a infância;

Esses estímulos pró-ateroscleróticos resultam no recrutamento de mais macrófagos, além de mastócitos, linfócitos T e B que potencializam essa disfunção endotelial e, conseqüentemente, promovem a ampliação dessas lesões vasculares, perpetuando um estado pró-inflamatório crônico. Com o passar do tempo, essas estrias gordurosas se desenvolvem e formam as placas ateroscleróticas;

Também se mobilizam para o local da lesão, algumas células da musculatura lisa subendotelial que, por conseguinte, levam ao aumento de citocinas pró-inflamatórias e prejudicam a síntese do colágeno na matriz subendotelial. Essas citocinas também auxiliam na degradação dessas fibras de colágeno pela ativação das enzimas metaloproteinases. Dessa forma, este processo torna a placa mais fraca e instável;

Essa disfunção endotelial crônica também é acompanhada pela diminuição das propriedades anticoagulatórias produzindo, assim, um contexto favorável para a ruptura dessa placa instável, formando o trombo e posterior oclusão do vaso levando, subsequentemente, a isquemia tecidual e ao desenvolvimento do IAM ou do AVC.

O estudo INTERHEART utilizou indivíduos pareados por idade e sexo de 6 países da América Latina, inclusive o Brasil. Esse estudo foi desenhado para avaliar o impacto dos fatores de risco cardiovasculares convencionais e não convencionais para a ocorrência IAM. Foi composto por 1.237 pacientes selecionados logo após o primeiro IAM, e 1.888 indivíduos controles, internados por outro motivo. Os participantes foram questionados sobre história prévia de tabagismo, HAS, DMT2, dieta, atividade física, consumo de álcool e a presença de estresse psicossocial (sintomas depressivos e ansiosos), entre outros. Nesse estudo, a associação entre IAM com estresse psicossocial foi mais importante do que a história prévia de HAS, DMT2 e tabagismo (LANAS et al., 2007).

O estresse mental tem sido hipoteticamente relacionado ao desenvolvimento de vasoespasmos coronarianos. Esses vasoespasmos, por sua vez, podem ser um dos possíveis mecanismos que poderiam explicar a relação entre o IAM e os sintomas depressivos (BREMNER et al., 2019). Em pacientes que possuíam coronariopatia e tinham o diagnóstico de MDD foi observado uma hiperatividade do córtex parietal e hipoatividade do giro do cíngulo medial, quando comparados com os controles. Essas áreas são importantes na modulação do estresse mental e, conseqüentemente, dos vasoespasmos coronarianos. Essas alterações, portanto, podem mostrar o importante papel da modulação de diferentes áreas cerebrais implicadas no estresse mental (sintomas depressivos e ansiosos) no desenvolvimento da doença arterial coronariana (BREMNER et al., 2019).

Portanto, a compreensão atual da regulação central e autonômica das funções cardíacas, a saber, o eixo neurocardíaco, pode fornecer uma explicação fisiológica que liga os estressores psicossociais ao evento cardíaco agudo (FIORANELLI et al., 2018). De fato, atualmente sabe-se que o tecido cardíaco contém células imunes residentes e é capaz de sintetizar e liberar diversas citocinas e hormônios. O sofrimento psicológico pode precipitar a uma disfunção do sistema cardíaco através de uma resposta neuroendócrina e autonômica desregulada (FIORANELLI et al., 2018). Dessa maneira, a aterosclerose deixou de ser considerada um simples distúrbio de armazenamento lipídico, mas uma doença inflamatória sistêmica (FIORANELLI et al., 2018). Ademais, com a visão clássica de que o coração seria apenas uma “bomba de sangue mecânica” que batia através de um marcapasso interno, era esperado que com o tratamento farmacológico agressivo das dislipidemias, praticamente se eliminasse as coronariopatias. No entanto, apesar de uma intensiva campanha contra esses fatores de risco cardiovasculares clássicos (HAS, dislipidemia, DMT2 e tabagismo), as DCV continuam sendo a primeira causa de morte no mundo, com uma prevalência crescente nos países em desenvolvimento. (FIORANELLI et al., 2018)

Soma-se a isso o fato de que os pacientes que possuem transtornos do humor ou sofreram maus-tratos na infância desenvolvem, independentemente, um aumento do risco cardiovascular. Por exemplo, indivíduos com transtorno do humor e MetS possuem um estilo de vida sedentário com baixo consumo de alimentos ricos em omega-3, uma importante substância antioxidante que auxilia na prevenção de DCV (BERK et al., 2013); fazem seus tratamentos clínicos de forma irregular (GEHI et al., 2005; ZIEGELSTEIN et al., 2000); apresentam alterações nas vias inflamatórias e de estresse oxidativo (LESPERANCE et al., 2004; MAES et al., 2011b); possuem aumento da adesão plaquetária em virtude de alterações da modulação serotoninérgica periférica (HERR; BODE; DUERSCHMIED, 2017; SCHINS et al., 2004); apresentam diminuição da variabilidade da frequência cardíaca e diminuição da capacidade cardiovascular (CARNEY; FREEDLAND, 2005); piora da dislipidemia (BAPTISTA et al., 2004) e comprometimento do metabolismo dos fosfolipídios, componentes importantes para manutenção da membrana celular (GARCIA-RIZO et al., 2014).

Além do mais, a associação dos transtornos do humor com os distúrbios metabólicos pode ser potencializada pelo uso dos antipsicóticos atípicos. Essas medicações têm sido muito utilizadas no tratamento do BD e nos casos graves de MDD (YATHAM et al., 2018; ZHOU et al., 2015). Apesar de possuírem um menor efeito extrapiramidal e, conseqüentemente, um menor potencial para o surgimento de sintomas extrapiramidais, o uso prolongado dos antipsicóticos atípicos podem levar a um maior risco de desenvolvimento de diversos distúrbios metabólicos (WIRSHING, 2001). Essas medicações podem atuar no aumento da ingesta alimentar através do antagonismo dos receptores de serotonina 5HT₂-c e dos receptores de histamina H₁ (CHEN et al., 2017); podem levar a destruição de células pancreáticas diminuindo a absorção celular de glicose levando, cronicamente, a um estado de resistência a insulínica (CHEN et al., 2017) e aumentarem o risco de desenvolvimento do DMT2, da obesidade e das dislipidemias (LEE; BISHOP, 2011).

Já em relação os maus-tratos na infância, outro importante fator de risco psicossocial, em uma metanálise composta por 253.719 indivíduos a presença de, ao menos, 4 indicadores de maus-tratos (abuso de substâncias pelos pais; diagnóstico de transtorno mental em familiares; exposição a violência doméstica; presença de abuso e/ou negligência na infância; moradia em locais com altos índices de violência urbana; problemas financeiros na família; *bullying*; separação dos pais ou de familiares, entre outros) estiveram associados com aumento do risco de desenvolvimento de DCV na vida adulta (HUGHES et al., 2017). Essa dados podem ser explicados, em parte, pelo desenvolvimento anormal das vias neuroimunológicas em crianças e adolescentes expostas cronicamente a situações

estressantes. Dessa modo, os maus-tratos na infância podem gerar uma hiperativação bidirecional da comunicação entre cérebro e sistema imune levando a uma hiperatividade do eixo HPA e contribuindo para a formação de um estado pró-inflamatório crônico de baixo grau que, em longo prazo, pode auxiliar no desenvolvimento de DVC e dos transtornos do humor na vida adulta (HOSTINAR; NUSSLOCK; MILLER, 2017).

2.4 TABAGISMO E TRANSTORNOS DO HUMOR

Outro importante fator que pode fomentar os distúrbios metabólicos (HAS, DMT2, Dislipidemia e MetS) em indivíduos com transtorno do humor e maus-tratos na infância é o tabagismo. O CID-10 classifica como F.17 os transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso do tabaco (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993). Por outro lado, o DSM-5 classifica o TUT como um padrão problemático de uso que piora significativamente o funcionamento do indivíduo. Esse transtorno pode levar a abstinência, a qual é caracterizada pelo surgimento de, pelo menos, quatro dos seguintes sinais e sintomas, após vinte quatro horas da cessação ou redução do uso de nicotina (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013c):

- a) irritabilidade, raiva ou frustração;
- b) ansiedade;
- c) dificuldade de concentração;
- d) aumento do apetite;
- e) inquietação;
- f) humor deprimido e
- g) insônia.

Nos EUA, uma em cada cinco pessoas fuma, sendo que a prevalência do TUT gira em torno de 18% da população (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012). No Brasil, segundo o PNS de 2013, 14,7% da população brasileira é tabagista (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2014). As consequências médicas do consumo do tabaco, muitas vezes, começam quando os usuários estão na faixa dos 40 anos e, geralmente, tornam-se progressivamente mais debilitantes ao longo do tempo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). O TUT, além de ser a maior causa evitável de doença e morte prematura em todo o mundo, gera, como consequência, grande impacto econômico devido ao potencial de anos de vida perdidos, perda de produtividade e elevação dos custos com cuidados em saúde (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008; WARREN et al., 2014).

Existem diferentes definições quando se estuda o tabagismo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011; FAGERSTROM; SCHNEIDER, 1989; JANJIGIAN et al., 2010):

- a) **Fumante atual** (*current smoker*): adulto que já fumou, ao menos, 100 cigarros na vida e que, atualmente, continua fumando.
 - a. Este grupo pode ser subdividido em:
 - i. **Fumantes Ocasionais** (*Some days smoker or occasional smokers*): Adulto que já fumou, pelo menos, 100 cigarros/vida e que, atualmente, continua fumando apenas por alguns dias.
 - ii. **Fumante diário ou regular** (*Every day smoker or regular smoker*): Adulto que já fumou, pelo menos, 100 cigarros/vida e que, atualmente, continua fumando diariamente.
- b) **Nunca fumante** (*Never smoker*): Adulto que fumou menos de 100 cigarros/vida, ou aquele que nunca fumou cigarro na vida.
- c) **Ex-fumante** (*Former smoker*): Adulto que já fumou, pelo menos, 100 cigarros/vida e que, atualmente, não continua fumando.
- d) **Tentativa para cessação do tabagismo** (*Quit attempt*): qualquer tentativa em que o indivíduo conseguiu ficar, ao menos, um dia abstinente devido sua intenção em parar de fumar.
- e) **Quantidade de cigarros fumados por dia (Cigarros/dia)**: usado para medir consumo médio de cigarros fumados por dia.
- f) **Teste de dependência de nicotina de Fagerström (FTND)**: usado para se medir o grau de severidade da dependência ao tabaco (FAGERSTRÖM, 1978; HEATHERTON et al., 1991).
- g) **Consumo de cigarros na vida ou anos-maço** (*Lifetime cigarette consumption or Pack-years*): usado para medir o consumo de cigarro durante a vida (JANJIGIAN et al., 2010; PETO, 1986).
- h) **Fumante pesado** (*Heavy Smokers*): Essa definição não possui consenso na literatura. Existem estudos que utilizam como métrica o grau de dependência de nicotina como, por exemplo, um FTND maior ou igual a 6; Já outros estudos se utilizam dos anos-maço maior ou igual a 20-25; ou de uma quantidade de cigarros fumados por dia maior ou igual 20-25 (NEUMANN et al., 2013).

Estudos genéticos sugerem que o tabagismo é um comportamento complexo que inclui diversos estágios da dependência desde a vulnerabilidade à iniciação, o uso continuado,

o desenvolvimento de uma propensão a tornar-se dependente e a capacidade do indivíduo em parar de fumar ou de ter uma recaída. A maioria dos estudos sobre hábito de fumar se concentraram em genes nas vias de recompensa e do metabolismo da nicotina e apresentam um grau de herdabilidade cerca de 50% (BELSKY et al., 2013; HALL; MADDEN; LYNSKEY, 2013; HO; TYNDALE, 2007). Fumantes pesados são menos propensos a parar de fumar, não só devido a predisposição genética, mas, também, devido aos intensos sintomas de abstinência (BELSKY et al., 2013; NEUMANN et al., 2013).

A comorbidade entre o TUT e os transtorno do humor é alta (NUNES et al., 2013b) e possui grande impacto na prática clínica. As alterações em diversos neurotransmissores é uma das teorias que podem explicar esta comorbidade clínica. A estimulação de receptores colinérgicos nicotínicos pode liberar uma variedade de neurotransmissores no cérebro como a dopamina, a serotonina e o glutamato. A nicotina pode ativar os receptores nicotínicos α_7 , os quais, por sua vez, podem liberar o glutamato e, posteriormente, a dopamina no núcleo accumbens (BENOWITZ, 2010; KOOB; VOLKOW, 2010). A atividade da MAO também pode estar diminuída nos tabagistas. No SNC a MAO não só pode desempenhar um papel na inativação metabólica dos neurotransmissores de monoaminas, mas, também, pode atuar na desintoxicação de amins xenobióticas, substâncias tóxicas produzidas pelo tabaco. Além do que, a formação dos metabólitos da serotonina através da MAO também são acompanhados pela geração de EROs podendo, assim, contribuir para as alterações inflamatórias e de estresse oxidativo (RENDU et al., 2011).

O tabagismo pode promover o desenvolvimento da aterosclerose por várias vias. Isto é, pode estar associado ao aumento da adesão plaquetária e da viscosidade sanguínea, ao desenvolvimento de vasoespasmos coronarianos e ao aumento da frequência cardíaca e da PA (RAHMAN; LAHER, 2007). O tabagismo também pode contribuir para diminuição da produção de NO; aumentar a ativação das cicloxigenases endoteliais; aumentar a oxidação das moléculas LDL-c e a formação de EROs. Estas alterações, por conseguinte, podem piorar a lesão vascular aterosclerótica e contribuir para o desenvolvimento de DCV. (RAHMAN; LAHER, 2007).

Ademais, a adversidade na infância tem sido associada com o uso de produtos de tabaco sem fumaça como, por exemplo, o tabaco de mascar e o rapé (ALCALA; VON EHRENSTEIN; TOMIYAMA, 2016); o início precoce do tabagismo e o posterior desenvolvimento de '*Heavy Smokers*' (ANDA et al., 1999). Estes resultados são corroborados por grandes investigações como, por exemplo, a *Millennium Cohort Study* no Reino Unido (LACEY et al., 2016). Esse estudo incluiu 10.940 crianças e relatou que aqueles que tiveram ausência dos pais na infância (ou seja, negligência emocional), apresentaram duas vezes

mais chances de fumar, quando comparados com aqueles que tiverem pais presentes (LACEY et al., 2016). Esses achados estão em sintonia com dados da população americana que evidenciou uma associação entre os diversos subtipos de maus-tratos na infância (Abuso físico, emocional e sexual, além da negligência física e emocional) com o desenvolvimento de TUT (TAHA et al., 2014).

2.5 MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E O TRANSTORNO METABÓLICO DO HUMOR

A família é o primeiro contato do ser humano ao nascer, seja ela boa ou não. A família é a estrutura responsável pela formação do indivíduo como um ser, como pessoa, é base de tudo, dos ensinamentos, do desenvolvimento, da aprendizagem até que a criança consiga sobreviver só (ANDRADE et al., 2005). Conforme a OMS (2002), o abuso ou maus-tratos em relação à crianças e adolescentes pode ser definido como:

"[...] todas as formas de tratamento doentio físico e/ou emocional, abuso sexual, negligência ou tratamento negligente, exploração comercial ou outro tipo de exploração, resultando em danos reais ou potenciais para a saúde, sobrevivência, desenvolvimento ou dignidade da criança no contexto de uma relação de responsabilidade, confiança ou poder." (KRUG et al., 2002)

De forma alarmante, 59% da população americana referiu ter sofrido, ao menos, um evento adverso na infância que impactou de forma significativa o seu desenvolvimento (SUGLIA et al., 2018). O trauma precoce na vida, como o abuso sexual, afeta pelo menos uma em cada vinte meninas entre 14 a 17 anos e, os maus-tratos na infância, são uma das principais causas de morte em crianças e adolescentes a partir dos 5 anos de idade (NJAINÉ et al., 2001). O cenário brasileiro, por sua vez, não é muito diferente (NUNES; SALES, 2016). Utilizando-se dados do Sinan, comparando-se os anos de 2011 e 2017, foram registradas 219.717 (15,0%) notificações contra crianças e 372.014 (25,5%) notificações contra adolescentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018), sendo observado um aumento geral de 83% nas notificações de violência sexual contra crianças e adolescentes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Em uma revisão sistemática de artigos brasileiros publicados entre 2008 a 2012, a negligência foi a forma mais frequente de maus-tratos contra crianças e adolescentes (50%) seguido pelo abuso físico (33,3%), psicológico (8,3%) e sexual (8,3%) (NUNES; SALES, 2016). Quanto ao gênero, neste estudo, foi possível observar uma preponderância do sexo masculino (41,7%) em relação ao feminino (25%), ressaltando-se que esses dados sofriam modificações conforme tipo de violência, por exemplo, as negligências e o abuso físico foram mais prevalentes no sexo masculino e o abuso sexual foi mais prevalente no sexo feminino (NUNES; SALES, 2016).

A suspeita e identificação dos casos de vitimização de crianças e adolescentes ainda é um desafio para muitos profissionais de saúde. Na maioria das vezes, as vítimas não possuem evidências físicas de maus-tratos (NJAINÉ et al., 2001). Sendo assim, para o esclarecimento dos casos, não apenas o relato da ocorrência da violência em si, como também o aparecimento de sintomas sugestivos de que a criança possa estar sendo vitimizada são importantes ferramentas para se realizar o diagnóstico (NJAINÉ et al., 2001). Outra importante informação aos profissionais de saúde é a de que, em cerca de 80% dos casos, o abusador é um dos pais ou uma pessoa conhecida da criança, possuindo algum laço afetivo com a família da vítima. Este fato é importante pois pode contribuir para a geração de um pacto de silêncio entre os envolvidos, o qual, por conseguinte, auxilia na manutenção desse tipo de violência (NJAINÉ et al., 2001). Crianças e adolescentes que sofreram maus-tratos podem desenvolver culpa excessiva, perda de perspectiva de futuro, baixa autoestima, perda do prazer em realizar tarefas, tristeza, raiva, agressividade e comprometimento das habilidades sociais (CARR et al., 2013; NJAINÉ et al., 2001; PIRES; MIYAZAKI, 2005). Além desses sintomas, esses indivíduos podem apresentar queixas psicossomáticas inespecíficas, mudanças súbitas de comportamento, fobias, pesadelos, rituais compulsivos, aversão ou desconfiança de adultos, fugas de casa, comportamentos hipersexualizados, entre outros (NJAINÉ et al., 2001).

Os maus-tratos na infância são divididos nos seguintes subtipos (NJAINÉ et al., 2001):

- a) **Abuso físico:** é o uso da força física de forma intencional e não-acidental, praticada por pessoas próximas da criança ou adolescente com o objetivo de ferir, podendo ou não deixar marcas evidentes.
- b) **Abuso sexual:** é todo ato sexual cujo agressor está em estágio de desenvolvimento psicosexual mais adiantado que a criança ou o adolescente.
- c) **Abuso psicológico ou emocional:** são todas formas de rejeição, depreciação ou punição exageradas para atender às necessidades psíquicas dos adultos.
- d) **Negligência:** é o ato de omissão, pelo responsável da criança ou adolescente, em prover as necessidades básicas para um desenvolvimento físico e/ou emocional saudável. As negligências podem ser subclassificadas em: negligência emocional ou negligência física.

Os maus-tratos na infância também estão associados ao desenvolvimento de problemas de aprendizado, obesidade, DCV e abuso de substâncias (SCHILLING; CHRISTIAN, 2014). A principal hipótese que explica o desenvolvimento dessas patologias

seria uma desregulação precoce das vias metabólico-inflamatórias (PERVANIDOU; CHROUSOS, 2012). As crianças com histórico de maus-tratos podem apresentar alterações no sistema recompensa cerebral modulado, principalmente, por neurônios dopaminérgicos (HOSTINAR; NUSSLOCK; MILLER, 2017). Podem, também, alterar a arquitetura das redes neuronais envolvidas na detecção de ameaças, na modulação emocional, na antecipação e na motivação de recompensas (BICK; NELSON, 2016; TEICHER et al., 2016). Inclusive, foi relatado uma diminuição do tamanho da amígdala e do hipocampo, principalmente naqueles indivíduos que sofreram maus-tratos crônicos e que desenvolveram transtornos psiquiátricos (BICK; NELSON, 2016).

A adversidade na infância também tem um importante impacto no risco de desenvolvimento do uso de substâncias psicoativas como tabaco, álcool e drogas ilícitas (MORAN; VUCHINICH; HALL, 2004; NICHOLS; HARLOW, 2004). Dessa maneira, essas vítimas de abuso podem se utilizar de hábitos de vida inapropriados (tabagismo, drogas, alimentação rica em ácidos graxos e carboidratos) como “automedicações”, para auxiliar no alívio do sofrimento causado pelo abuso (HOSTINAR; NUSSLOCK; MILLER, 2017). Como crianças e adolescentes que sofreram abuso na infância possuem um maior risco de desenvolver comprometimento cognitivo devido a alterações das funções executivas (BICK; NELSON, 2016; WOMERSLEY; SEEDAT; HEMMINGS, 2017), esses indivíduos podem, também, piorar ainda mais estes déficits cognitivos através do abuso de substâncias psicoativas (LISDAHL et al., 2018; LUCIANA et al., 2018).

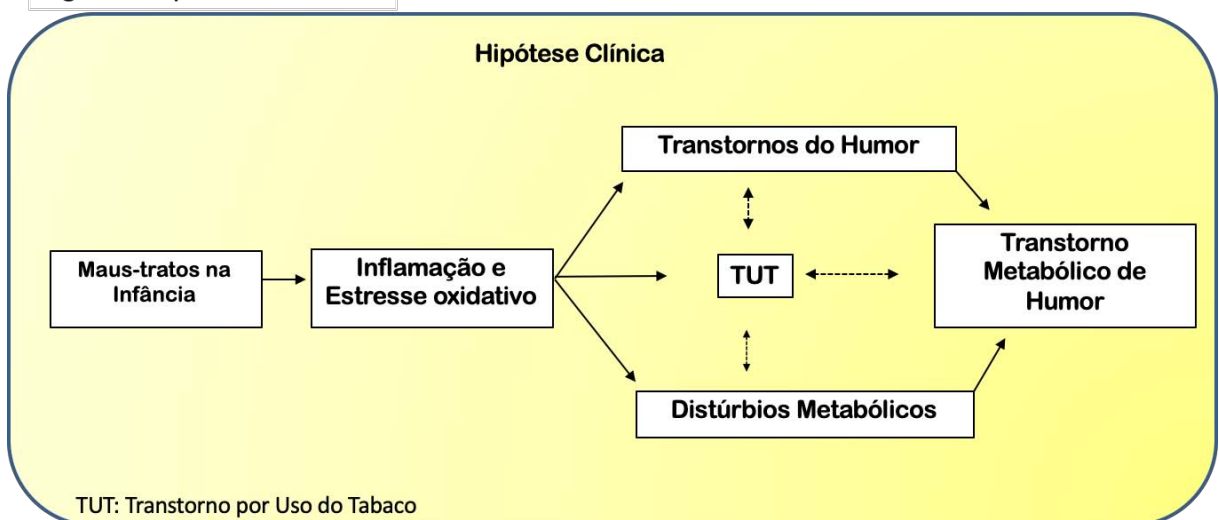
Dessa forma, exposições adversas na infância, especialmente quando crônicas, podem levar a alterações epigenéticas (GERSHON; HIGH, 2015; RADTKE et al., 2015) e sobrecarregar os sistema alostáticos, podendo promover uma hiperativação do eixo HPA e o aumento da liberação de cortisol, de proteínas de fase aguda (PCR) e de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF- α) (COELHO et al., 2014; DANESE et al., 2007). Em indivíduos que sofreram abuso na infância, os níveis de TNF- α encontravam-se aumentados, independentemente do peso ou do hábito de fumar (COELHO et al., 2014; TIETJEN et al., 2012). Assim, em longo prazo, essas experiências adversas podem auxiliar na implementação de distúrbios inflamatório-metabólicos como a resistência à insulina, a obesidade (PERVANIDOU; CHROUSOS, 2012) e os transtornos do humor, aumentando o risco de desenvolvimento de DCV (FIORANELLI et al., 2018).

Portanto, fundamentando-se que os pacientes com BD e MDD, doenças metabólicas (HAS, DMT2, Obesidade, Dislipidemia e MetS), transtornos de Ansiedade, TUT, e com maus-

tratos na infância podem apresentar maior gravidade da doença afetiva, as seguintes hipóteses podem ser consideradas (**Figura 6**):

- Pacientes com BD e MDD terão maior história de maus-tratos na infância do que os controles;
- Pacientes com BD e MDD terão maior número de episódios depressivos, hospitalizações, idade de início da doença mais precoce, ideação suicida atual e prévia, tentativa de suicídio recente ou prévia do que o grupo controle;
- Pacientes com BD e MDD terão maiores taxas de doenças metabólicas, transtornos de ansiedade, TUT e de alterações de biomarcadores metabólico-inflamatórios do que os controles;
- Pacientes MDD e BD que apresentam distúrbios metabólico-inflamatórios e histórico de trauma precoce na infância podem estar associados a um subgrupo de pacientes com transtornos do humor que apresentam maior gravidade.

Figura 6: Hipótese do estudo



*Fonte: o autor

** Essa figura mostra a hipótese de presente estudo. O abuso infantil pode levar a alterações crônicas das vias inflamatórias e de estresses oxidativo que, em longo prazo, podem estar associado com o desenvolvimento de distúrbios metabólicos-inflamatórios, do tabagismo e dos transtorno de humor, gerando um subgrupo de pacientes que apresentam maior gravidade.

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar os maus-tratos na infância em pacientes com transtorno do humor (BD ou MDD) comórbidos com TUT, transtornos ansiosos e doenças metabólicas (HAS, DMT2, obesidade, dislipidemia e MetS) e a sua possível associação com alterações de biomarcadores das vias metabólico-inflamatórias.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar as características sociodemográficas, tratamentos e comorbidades clínicas nestes pacientes e no grupo controle;

- a) Classificar, pela entrevista clínica estruturada do DSM-IV (SCID-I), os critérios de BD, MDD e das comorbidades (TUT e transtornos ansiosos) nesses indivíduos e no grupo controle;
- b) Mensurar, por meio de escalas, a gravidade dos sintomas maníacos, depressivos e ansiosos (episódios depressivos e maníacos, hospitalizações, idade de início da doença, ideação suicida atual e prévia, tentativa de suicídio recente ou prévia) nesses pacientes e no grupo controle;
- c) Classificar as doenças metabólicas (HAS, DMT2, obesidade, dislipidemia e MetS) em ambos os grupos;
- d) Comparar a história tabagística, a gravidade da dependência de nicotina, número de cigarros fumados por dia, idade de início e anos-maços em ambos os grupos;
- e) Mensurar e comparar as alterações de biomarcadores metabólico-inflamatórios com marcadores clínicos em ambos os grupos;
- f) Avaliar, por meio de escalas, a existência de maus-tratos durante a infância em ambos os grupos;
- g) Analisar se indivíduos com histórico de maus-tratos na infância e que apresentam distúrbios metabólico-inflamatórios podem estar mais associados a um subgrupo de pacientes com transtornos do humor (BD e MDD) com maior gravidade dos sintomas afetivos;
- h) Analisar, nesses indivíduos, a existência do transtorno metabólico do humor.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Esse estudo faz parte de um projeto de pesquisa iniciado em 2015 e aprovado pelo comitê de ética nº CAAE 93461018.3.0000.5231 (**Anexo1**). Dados relativos a este projeto foram previamente utilizados em dois estudos de dois projetos anteriores conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa:

- a) Um ensaio clínico que foi financiado com recursos do *CNPq N^o 470344/2013* pela chamada pública *MCT1/CNPQ/2013 Universal 14/2013* e com registro no comitê de ética (*CONEP*) 5231 nº CAAE 126797113300000231 e no *Clinical Trial.Gov NCT02124525*;
- b) Outro projeto prévio CONEP 5231 nº CAAE 126797113300000231.

Todos os participantes receberam as informações sobre os objetivos da pesquisa, assinaram e receberam uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para posterior coleta do material (**Anexo 2**).

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

O estudo realizado foi do tipo caso-controle com uma amostra de conveniência, não intervencionista e observacional.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT) e no Ambulatório de Transtornos do Humor, ambos localizados no Ambulatório de Especialidades do Hospital Universitário (AE-HU), na Universidade Estadual de Londrina (UEL).

O CRATT é credenciado pelo Ministério da Saúde do Brasil de acordo com a Portaria SAS/MS 442/04 (INSTITUTO NACIONAL DE CANCER, 2004).

4.3 POPULAÇÃO, AMOSTRA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A população de Londrina possui aproximadamente 500.000 habitantes e se utilizando um índice de confiança de 95%, uma prevalência máxima de 10% de pacientes com transtorno do humor, além de pressupor uma perda de 20% da amostra, foi estimada previamente uma amostra de aproximadamente 120 indivíduos por grupo.

Entretanto, em função de tempo, logística e custos, nesse estudo, para a realização dessas análises, foi utilizado uma amostra de conveniência de 174 adultos, de ambos os sexos e com idade entre 18 a 65 anos [80 BD; 38 MDD e 76 controles (sem transtornos do humor)].

Os critérios de inclusão foram: ambos os sexos, todas as etnias, idade entre 18 a 65 anos e consentimento de participação voluntária no estudo.

Os critérios de exclusão foram: presença de delírium, demência, amnésia e outros transtornos cognitivos; entrevistas, questionários e/ou exames laboratoriais incompletos; diagnóstico de câncer, doenças autoimunes, presença de processo infeccioso atual; mulheres grávidas e, por fim, uso de drogas imunomoduladoras ou suplementos antioxidantes.

4.4 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Para a coleta de dados foram utilizados os seguintes instrumentos:

4.4.1 ENTREVISTA ESTRUTURADA E AVALIAÇÃO CLÍNICA

Os participantes foram submetidos à uma avaliação médica com anamnese, exame físico e medida de dados antropométricos. Os participantes tiveram que responder a um questionário constando os seguintes dados: sociodemográficos, história de hospitalizações, história tabagística, história pregressa de doenças, história familiar para o tabagismo e transtornos mentais, história de doenças psiquiátricas (BD, MDD, transtornos de ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, entre outros), história de comorbidades médicas (MetS, HAS, obesidade, dislipidemia, TUT e DMT2), tentativas de suicídio e de maus-tratos na infância, além de tratamentos médicos anteriores (**Anexo 3**).

4.4.2 DIAGNÓSTICO DO TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DEPRESSIVO E COMORBIDADES

Os critérios diagnósticos para pesquisa do BD, MDD e das comorbidades psiquiátricas [TUT, transtorno de ansiedade generalizada (TAG), síndrome do pânico, fobia social e específica e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT)], foram avaliados por psiquiatras treinados, de acordo com a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV versão clínica (SCD-I), traduzida e validada para o português (DEL-BEN et al., 2001). Foi utilizado também para o diagnóstico psiquiátrico o CID-10, atualmente vigente no Brasil (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993).

4.4.3 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO DE 17 ITENS DE HAMILTON (HDRS₁₇)

A avaliação da severidade do episódio depressivo entre os participantes do estudo foi realizada pela escala de avaliação de depressão de 17 itens de Hamilton. A escala HDRS₁₇ foi traduzida e adaptada para a população brasileira. A pontuação varia de 0-52. Uma pontuação de 0-7 está dentro da faixa normal (ou em remissão clínica), de 7-17 episódio depressivo leve, 18-24 episódio depressivo moderado e acima de 25 episódio depressivo grave (MORENO, 1998).

4.4.4 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE ANSIEDADE DE HAMILTON (HAM-A)

A avaliação da severidade dos sintomas ansiosos entre os participantes do estudo foi realizada pela escala de avaliação de ansiedade de Hamilton. A escala HAM-A foi traduzida e adaptada para a população brasileira. A pontuação varia de 0-56. Uma pontuação de 0-17 está dentro da faixa normal ou esses indivíduos apresentam uma intensidade leve de sintomas ansiosos, de 18-24 apresentam sintomas ansiosos de intensidade leve-moderada e quando maior que 25, apresentam sintomas ansiosos de intensidade moderada-alta (DESOUSA et al., 2013; HAMILTON, 1959).

4.4.5 ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA DE YOUNG (YMRS)

A avaliação da severidade do episódio maníaco/hipomaníaco foi realizada através da aplicação da escala YMRS, traduzida e adaptada para a população brasileira. Esta, por sua vez, constitui-se de 11 itens que são baseados nos sintomas centrais de um episódio mania. Quatro dos itens YMRS são classificados em uma escala de 0-8 com os restantes, 5 itens, sendo classificados em uma escala 0-4. Uma pontuação total menor ou igual 12 indica remissão/ausência dos sintomas de mania (VILELA et al., 2005).

4.4.6 QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA (QUESI)

A presença de maus-tratos na infância foi identificada através do instrumento QUESI. Essa escala é uma adaptação para a língua portuguesa do CTQ (*Childhood Trauma Questionnaire*). O instrumento apresenta 28 itens com escores de 5 pontos, variando de acordo com a frequência de eventos traumáticos na infância. Este instrumento, traduzido e validado para a língua portuguesa, classifica o histórico de maus-tratos na infância em cinco domínios: abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência emocional e negligência

física. Após a soma dos pontos, cada domínio pode ser subclassificado, então, de acordo com o risco de ter sofrido maus-tratos na infância em: nenhum; baixo; moderado e severo, conforme a seguinte pontuação (GRASSI-OLIVEIRA; STEIN; PEZZI, 2006):

- a) **Abuso emocional:** Nenhum (5-8); Baixo (9-12); Moderado (13-15); Severo (≥ 16);
- b) **Abuso físico:** Nenhum (5-7); Baixo (8-9); Moderado (10-12); Severo (≥ 13);
- c) **Abuso sexual:** Nenhum (5); Baixo (6-7); Moderado (8-12); Severo (≥ 13);
- d) **Negligência emocional:** Nenhum (5-9); Baixo (10-14); Moderado (17); Severo (≥ 18);
- e) **Negligência física:** Nenhum (5-7); Baixo (8-9); Moderado (10-12); Severo (≥ 13).

4.4.7 TRIAGEM DA GRAVIDADE DA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA (FTND)

O FTND foi utilizado para avaliar a gravidade da dependência de tabaco (FAGERSTRÖM, 1978; FAGERSTROM; SCHNEIDER, 1989). O teste foi traduzido e adaptado para a língua portuguesa por Carmo e Pueyo (DO CARMO; PUEYO, 2002). O FTND possui uma escala de seis itens e uma pontuação de 0 a 10. Os escores para dependência de nicotina permitem a classificação em cinco níveis: muito baixo (0 a 2 pontos); baixo (3 a 4 pontos); moderado (5 pontos); alto (6 a 7 pontos) e muito alto (8 a 10 pontos) (REICHERT et al., 2008). Os fumantes pesados (*Heavy Smokers*) foram considerados quando o escore do FTND foi maior ou igual a 6 (DIAZ et al., 2005; NEUMANN et al., 2013).

4.4.8 CONSUMO AO LONGO DA VIDA DE TABACO (ANOS-MAÇO)

Utilizado para medir o consumo de cigarros ao longo da vida. O número de Anos-maços foi calculado de acordo com a definição: o número de cigarros fumados por dia multiplicado pelo número de anos fumados, dividido por vinte (considerando que um pacote de cigarros possui, no total, vinte cigarros) (JANJIGIAN et al., 2010).

4.4.9 MONÓXIDO DE CARBONO EXALADO (COEX)

A medida do monóxido de carbono (CO) no ar exalado (COex) foi utilizada para avaliação de cessação do tabagismo pelos participantes por ser um método não invasivo, de baixo custo e com resultado imediato (SANTOS et al., 2001). Foi utilizado um analisador *MicroCO Meter da Micro Medical Limited, Rochester, RU*. O ponto de corte para o COex foi maior ou igual a 6 ppm para fumantes e menor que 6 ppm para não fumantes (LOW; ONG; TAN, 2004).

4.4.10 HISTÓRIA FAMILIAR DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

O histórico familiar de transtornos do humor (BD e MDD), suicídio, tabagismo e abuso de substâncias psicoativas foi coletado através de relato, pelos pacientes, destas enfermidades em familiares de primeiro grau.

4.4.11 ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC)

O IMC foi calculado dividindo-se peso pela altura elevada ao quadrado. A obesidade foi definida pelo IMC maior ou igual a 30 kg/m² (OKORODUDU et al., 2010).

4.4.12 CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL (CA)

A CA foi medida durante a expiração adotando-se uma posição relaxada na linha média entre as costelas inferiores e a crista ilíaca, paralela ao piso (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

4.5 CRITÉRIO DE SÍNDROME METABÓLICA (NCEP-ATP III)

Foi utilizado o critério do NCEP-ATP III atualizado para a definição da MetS conforme descrito previamente (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2006; NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM'S ADULT TREATMENT PANEL III., 2002).

4.6 AVALIAÇÕES LABORATORIAIS

Amostras de sangue periférico de todos participantes foram obtidas através de venopunção realizadas às 8 horas da manhã após um jejum de 12 a 14 horas, em ambientes com temperatura local. Esta coleta foi feita no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Londrina (HUL). As avaliações laboratoriais de rotina do HUL realizadas foram: hemograma, lipidograma, glicose, insulina, creatinina, ácido úrico, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (Gama-GT), e sorologias (hepatite C, hepatite B e HIV).

4.6.1 AVALIAÇÃO DOS MARCADORES METABÓLICO-INFLAMATÓRIOS

As concentrações séricas CRP foram realizadas por meio de um Nefalômetro *BNI: Siemens®SystemBNTMII, Deerfield, IL, USA*. A determinação quantitativa do fibrinogênio no plasma foi baseada no método de *Clauss* em um analisador *Destiny Plus-Trinity: Biotech GmbH, Lemgo, Germany*. A determinação da homocisteína sérica foi realizada no aparelho *ARCHITECT I System: Abbot, Wiesbaden, Germany*. A velocidade de hemossedimentação (VHS) foi realizada em um analisador automático *MicroTest1X: Sire Analytical Systems, Udine, Italy*. Os seguintes biomarcadores: TNF- α ; receptor solúvel de TNF 1 e 2 (sTNF-R1 e sTNF-R2); interleucinas (IL)-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 e leptina foram mensurados por um KIT imunoenzimático (ELISA), *Luminex kit MAGPIX®*.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram inicialmente organizados em uma planilha eletrônica do *excell* e, posteriormente, transferidos e analisados pelo programa *SPSS* (versão 21). Na comparação univariada dos dados categóricos foram utilizadas análises pelo teste qui-quadrado e/ou teste exato de *Fisher*. Nas análises das variáveis quantitativas, inicialmente, estas foram testadas para normalidade pelo teste de *Kolmogorv-Smirnoff*. Não confirmando a normalidade dessas variáveis, estas foram comparadas conforme o caso: ou pelo teste de *Mann-Whitney*, ou pela análise de variância de *Kruskall-Wallis*. Adicionalmente, para determinar potenciais variáveis intervenientes, foram realizadas análises multivariadas adicionais via regressão logística.

Nesse estudo o grupo avaliado era predominantemente do sexo feminino (73,2%), com idade média de 43 anos. A maioria dos participantes tinham, em média, 11 anos de estudo, possuíam mais união estável (54,5%) e não estavam trabalhando (56,8%). O BD (tanto o tipo I quanto o tipo II) esteve presente em 39,8% da amostra. Já o MDD esteve presente em 21,6% da amostra. Por outro lado, 38,9% da amostra eram controles. A idade média em que se iniciaram os transtornos do humor foi de 24 anos. A maioria dos pacientes estava, no momento da avaliação, sem sintomas importantes de mania (Young =1,77), ansiedade (HAM-A =2,17) e/ou depressão (HDRS₁₇=7,16).

Já em relação aos distúrbios metabólicos, 30% da amostra tinha o diagnóstico de MetS; 25,8% eram obesos; 20% HAS; 8,6% DMT2 e 24,8% tinham dislipidemia; 53,8% da amostra eram fumantes regulares; 40% fumaram ocasionais; 6,2% eram ex-fumantes e 30,5% eram nunca fumantes. Os participantes, em média, tinham um consumo durante a vida de tabaco de 32,8 anos-maço; fumavam 20 cigarros/dia e tiveram, em media, 3 tentativas para cessação do tabaco.

Além disso, 25,6% da amostra relatou ter tido, ao menos, uma tentativa de suicídio durante a vida; 12,2% dos indivíduos referiram ter tido uma tentativa de suicídio no último mês; 29,8% tinham o diagnóstico de TEPT; 30,7% de TAG; 25,8% de síndrome do pânico; 11,6% de fobia social e 22,5% tinham fobia específica. Em relação aos maus-tratos na infância, a prevalência dos subtipos de traumas com escore moderado-alto foram: 19,4% para o abuso sexual; 8,9% para o abuso emocional; 14,6% para o abuso físico; 8% para a negligência emocional e 14,6% para a negligência física.

5. RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1:

Título: Are early adverse experiences related to the development of Bipolar Disorder?

Autores: Luiz Gustavo Piccoli-Melo, MD; Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima, MD, PhD; Ivana Beatrice Mânica da Cruz, PhD; Heber Odebrecht Vargas, MD, PhD; Sandra Odebrecht Vargas Nunes, MD, PhD.

Revista: Submetido na *Development and Psychopathology* com índice de impacto: 4.35.

Atualmente, entre os transtornos mentais, o MDD e o BD ocupam o primeiro e quinto lugar, respectivamente, no ranking de doenças responsáveis por impactar o DALYs, uma medida que expressa o número de anos de vida perdidos por incapacidade e morte prematura (FERRARI et al., 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008). Evidências também indicam que as interações gene-ambiente são importantes fatores de risco para o desenvolvimento do BD e do MDD, transtornos estes fortemente associados com o desenvolvimento de um estado crônico de sobrecarga alostática (BERK et al., 2013; MCEWEN, 2000; MÜLLER; SCHWARZ, 2008). A dicotomia entre o MDD e o BD ainda é uma fonte de grande discordância entre os psiquiatras (GOODWIN; JAMISON, 2007) devido, em grande parte, à dificuldade de se estabelecer o limite entre os dois transtornos. Sabe-se que para se realizar o diagnóstico do BD é necessessario o desenvolvimento de um episódio de mania e/ou hipomania, entretanto muitos pacientes com BD tem muitos episódios depressivos antes de desenvolverem seu primeiro episódio maníaco ou hipomaníaco dificultando, assim, a realização de um correto diagnóstico clínico (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Ademais, os estudos sobre a associação entre os maus-tratos na infância e os transtornos do humor possuem várias limitações (AAS et al., 2016; DARUY-FILHO et al., 2011). Por exemplo, a falta de uma entrevista clínica estrutura para fins de diagnóstico, uma avaliação padronizada do trauma na infância e a avaliação dos transtornos do humor como um todo, ao invés de avaliá-los separadamente, são algumas limitações encontradas nestes estudos (DARUY-FILHO et al., 2011). Outra importante questão sobre a limitação desses estudos diz respeito aos efeitos dos diferentes subtipos de maus-tratos na infância no desenvolvimento dos transtornos do humor (AAS et al., 2016). Enquanto o abuso físico e sexual tem sido objeto de considerável pesquisa, poucos estudos analisaram o papel do

abuso emocional ou das negligências (DARUY-FILHO et al., 2011; NUSSLOCK; MILLER, 2016).

Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar retrospectivamente a associação dos diferentes subtipos maus-tratos na infância com o BD e o MDD entre pacientes que frequentam regularmente o nosso serviço.

Are early adverse experiences related to the development of Bipolar Disorder?

Running Title: *Childhood maltreatment and Bipolar Disorder*

Luiz Gustavo Piccoli-Melo, MD^{1,2,3}; Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima, MD, PhD⁴; Ivana Beatrice Mânica da Cruz, PhD⁵; Heber Odebrecht Vargas, MD, PhD^{1,2,3}; Sandra Odebrecht Vargas Nunes, MD, PhD^{2,3}

¹ Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, State University of Londrina (UEL), PR, Brazil.

² Health Sciences Graduation Program, Health Sciences Center, State University of Londrina (UEL), PR, Brazil.

³ Center of Approach and Treatment for Smokers (CRATS), University Hospital, Londrina State University (UEL), PR, Brazil.

⁴ BraInS, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brazil.

⁵ Postgraduate Program in Pharmacology, Federal University of Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil.

Corresponding author: Luiz Gustavo Piccoli-Melo

Center of Approach and Treatment for Smokers, University Hospital, Londrina State University, University Campus / Post Office Box 6001/ ZIP 86051-990- Londrina- Paraná- Brazil

Phone: 55-43-99223222

e-mail: luiz_piccoli@uel.br

Abstract:

Objectives: This study aims to retrospectively appraise the association of different subtypes and severity of Childhood maltreatment (CM) with Bipolar Disorder (BD) and Major Depressive Disorder (MDD).

Methods: A retrospective case-controlled analysis including 174 subjects divided into three groups: BD (n=66), MDD (n=38) and Controls - without mood disorders (n=70). The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was used to document any history of CM. BD, MDD, while other psychiatric comorbidities were diagnosed using the semi-structured clinical interview DSM-IV (SCID). Univariate and multivariate analyses were used to compare the socioeconomic, cultural, lifestyle, clinical, and inflammatory (high C-reactive protein, hs-CRP) variables between the groups.

Results: Frequency distributions for all kinds of CM were significantly higher in BD subjects than in others. When both mood disorders were analyzed separately, CM was associated with BD, but not with MDD, even after control for age, gender and Panic Disorder.

Conclusions: This study provides evidence that CM is mostly associated with BD, but not with MDD, even after control for age, gender and Panic Disorder.

Keywords: Bipolar disorder, Depression, Early adverse experiences

Highlights: Childhood maltreatment is more often associated with BD and less likely to be associated with MDD.

Limitations: Our results are only expressing a diagnostic dilemma, namely the differentiation between MDD and BD

Introduction

Currently, among mental disorders, Major Depressive Disorder (MDD) and Bipolar Disorder (BD) are ranked first and fifth, respectively, in terms of their negative impact on disability-adjusted life years (DALYs), a measure that expresses the number of years lost to ill-health, disability and early death (Ferrari et al., 2016; World Health Organization, 2008). Accumulated evidence indicates that some gene-environmental interactions are risk factors for the development of BD and MDD and these disorders are susceptible to allostatic overload (Berk et al., 2013; McEwen, 2000; Muller & Schwarz, 2008).

Childhood maltreatment, which includes emotional, physical and sexual abuse, as well as emotional and physical neglect, is a highly prevalent and pervasive early stress trauma (Bernstein et al., 2003; May-Chahal & Cawson, 2005). Face to face interviews with a representative UK young adult sample showed that 7% experienced physical abuse, 6% emotional abuse, 6% absence of care, 5% absence of supervision and 11% reported sexual abuse involving contact (May-Chahal & Cawson, 2005). Childhood maltreatment is recognized as a risk factor for many subsequent psychiatric disorders such as mood disorders (BD and MDD) (Etain et al., 2010), Borderline Personality Disorder (Battle et al., 2004), Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) (Cloitre et al., 2009), among other psychiatric conditions. Clearly, there is an interaction between child abuse and genetics (Binder et al., 2008), while child abuse has been shown to act powerfully in shaping epigenetic changes (Suderman et al., 2014) that produce different outcomes in the developing brain (Horswell & Istfan, 2006).

The dichotomy between MDD and BD is still a source of discordance among psychiatrists (Goodwin & Jamison, 2007). This is largely due to the difficulty in establishing the boundaries between the two disorders. Some BD patients have many depressive episodes before experiencing their first manic or hypomanic episode, while the current diagnostic criteria require there to be at least one manic or hypomanic episode with a minimum duration to establish the diagnosis (American Psychiatric Association, 2013).

Those studies that have focused on the relationship between adverse experiences and mood disorders have several limitations (Aas et al., 2016; Daruy-Filho, Brietzke, Lafer, & Grassi-Oliveira, 2011). The lack of a structured clinical interview for diagnostic purposes, a standardized trauma assessment instrument and insufficient means of measuring the current mood episode might be confounding factors when assessing mood and trauma impact (Daruy-Filho et al., 2011). Another important issue concerns the effects of different subtypes of childhood trauma on the outcome of mood disorders (Aas et al., 2016). While physical and

sexual abuse have been the subjects of considerable research, few studies have looked into the role of emotional abuse or neglect (Daruy-Filho et al., 2011; Nusslock & Miller, 2016). Moreover, most childhood trauma studies have evaluated mood disorders (BD and MDD) as a whole rather than separately.

Therefore, this study aims to retrospectively appraise the association of different subtypes and severity of childhood trauma among BD and MDD patients regularly attending our service.

Methods

Subjects

This retrospective study was composed of 174 subjects regularly attending our service, who were allocated to one of three groups: BD (n=66), MDD (n=38) and Controls - without mood disorders (n=70). The groups were formed of both sexes, aged 18–65 years from a Brazilian admixed ethnic sample. They were recruited from the Psychiatric Outpatients Clinic and the Center of Cigarette Smoking Cessation Service of the State University of Londrina (UEL), Brazil. All the subjects gave their written consent, and the study was approved by the Ethics Research Committee at UEL (number CAAE 34935814.2.0000.5231).

We excluded subjects with the following a) neurodegenerative disorders; b) cognitive disorders that would compromise their understanding of the study terms and conditions; c) cancer; d) autoimmune disorders; e) immunodeficiency syndrome and hepatitis; f) pregnant women, g) the use of immune-modulatory drugs and antioxidant supplements, and h) secondary mood disorders, e.g. induced by drug treatments (e.g. interferon-based immunotherapy).

The subjects answered a structured interview to gather information on socio-demographic characteristics such as age, marital status, ethnicity and educational background. Smoking status, alcohol abuse and clinical information, medical history, lifetime suicide attempts, suicide attempt in last month and lifetime suicide ideation were also assessed in this interview. The family history was available as reported by first-degree relatives (siblings, parents, sons, and daughters) regarding alcohol, illegal drugs, MDD, BD, suicidal behavior and Tobacco Use Disorder (TUD). We also used the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

(FTND) to assess the severity of tobacco dependence (Fagerstrom & Schneider, 1989; Heatherton, Kozlowski, Frecker, & Fagerstrom, 1991).

The diagnoses of BD, MDD, Panic Disorder, PTSD, Generalized Anxiety Disorder, Social Phobia, Specific Phobia and TUD were made during the interview by a trained psychiatrist using the semi-structured clinical interview DSM-IV (SCID) (Del-Ben et al., 2001) (Del-Ben et al., 2001), and the 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD-10) (Organização Mundial da Saúde, 1993) (OMS, 1993). The severity of depressive symptoms among the subjects was assessed based on the 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇) (Hamilton, 1960). For the HDRS₁₇, a score of 0–13 is generally accepted to be within the normal range (or in clinical remission), while a score of 14 or higher indicates at least low to severe depressive symptoms. The severity of manic symptoms was scored using the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young, Klap, Sherbourne, & Wells, 2001). The severity of anxiety symptoms among the subjects was assessed based on the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Hamilton, 1959). For the HAMA, a score of 0–17 is generally accepted to be within the normal range (or in clinical remission), while a score 18 or higher indicates at least low to severe anxiety symptoms.

The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was used to document any history of childhood maltreatment in five domains: sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, emotional neglect and physical neglect (Bernstein et al., 2003). According to the thresholds provided by Bernstein *et al.* (1994), each subtype of trauma was categorized across a gradient of four levels of severity (no, low, moderate, severe trauma) (Bernstein et al., 1994; Grassi-Oliveira, Stein, & Pezzi, 2006).

Laboratory assessment

The concentration of hs-CRP was measured using the immunonephelometry system on a BN II analyzer (Siemens ® System BNTM II, Deerfield, IL, USA).

Statistical analyses

Statistical analyses were performed in the IBM-SPSS Statistics software version 21. Statistical significance (p) was set at ≤ 0.05 . The two groups were compared using parametric

and non-parametric tests. Exact p -values were determined by simulating over 100,000 replicates (Monte Carlo significances). Spearman correlation coefficients (ρ^2) were used to estimate correlation between trauma subtypes and other variables. The strength of the correlations were classified as: low ($\rho^2 < 0.40$), moderate ($0.40 \leq \rho^2 < 0.70$) and high ($\rho^2 \geq 0.70$). Logistic regression, crude and adjusted odds ratio (OR), and a 95% confidence interval (95% CI) were used to test for any association of BD or MDD with child maltreatment, panic disorder, TUD, age and gender. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis was applied to determine sensitivity, specificity and predictive value. The predictive value of the area under the curve (AUC) was set at > 0.70 .

Results

Table 1 here

Socio-demographic, CTQ scores and hs-CRP of the subjects with BD, MDD and controls are shown in **Table 1**. There were no significant differences among the groups with respect to age, gender, more than 8 years of schooling and marital status, alcohol abuse, the number of cigarettes smoked per day and hs-CRP levels. TUD diagnosis was significantly higher in MDD subjects. There were significant differences in the intensity of nicotine dependence (FTND) between the BD and control groups, and between the MDD and control groups after *post-roc* analysis. Nevertheless, there was no significant difference in the intensity of nicotine dependence (FTND) between the BD and MDD groups after the *post-roc* analysis.

Table 2 here

Table 2 shows the correlation of the following variables: CTQ Scores (Sexual, Emotional and Physical Abuse, and Emotional and Physical Neglect), severity of depressive symptoms (HDRS₁₇), anxiety symptoms (HAM-A), and nicotine dependence (FTND), the number of cigarettes smoked per day and the inflammatory state (hs-CRP). All the types of CTQ scores were found to be positively correlated with each other. The emotional Abuse levels had a moderate-high correlation with sexual and physical abuse, physical neglect and severity of anxiety symptoms. The physical abuse scores had a low-moderate correlation with the severity of nicotine dependence. The severity of depressive symptoms had a low-moderate correlation with the sexual, emotional and physical abuse scores, the number of cigarettes smoked per day and the severity of nicotine dependence. The severity of anxiety symptoms had a low-moderate correlation with all subtypes of child abuse, the number of cigarettes smoked per day and with the severity of nicotine dependence and hs-CRP levels.

Table 3 here

The prevalence of each subtype of trauma is given for MDD, BD and controls in **Table 3**. The frequency of moderate to severe scores for sexual, physical and emotional forms of abuse, and physical and emotional neglect were significantly higher in BD subjects than in the other groups. Following these analyses, a new category was created (**Child Abuse**), which included all the subjects who had suffered any form of childhood maltreatment (emotional, physical, sexual abuse and/or, emotional and physical neglect) and had a moderate to severe CTQ score.

Table 4 here

The clinical characteristics of the subjects in the BD and MDD groups are shown in **Table 4**. The BD group were more frequently diagnosed with Panic Disorder, lifetime suicide ideation and TUD, were more likely to have a family history of BD and Suicide and have had the first mood episode before 25 years of age. With the exception of emotional abuse intensity, which was similar in the BD and MDD subjects, BD presented a greater prevalence of

moderate moderate/severe sexual and physical abuse, and physical and emotional neglect than the subjects MDD.

Table 5 here

A logistic regression was performed in order to evaluate the potential influence of sex, age, child abuse and Panic Disorder in the BD and MDD groups. As shown in **Table 5, equation 1** compared the BD and Control groups. Child abuse (OR=5.52) and Panic Disorder (OR=10.50) had significant multivariate effects on the BD group after controlling for gender, age and smoking (TUD). **Equation 2** compared the MDD and Control groups. Panic Disorder (OR=1.44), female gender (OR=3.30) and TUD (OR=4.13) had significant multivariate effects on the MDD group. There was no influence of either age or child abuse in the MDD group. Finally, **equation 3** compared the BD and MDD groups. Panic Disorder (OR=3.25), child abuse (OR=3.69) and TUD (OR=0.19) had significant multivariate effects on the BD group. There was no influence of either age or gender in the BD group.

ROC analysis was applied to assess the potential of the CTQ score as a risk factor in the diagnosis of BD. The area under the curve (AUC) of ROC for sexual abuse was 0.66 (95%CI: 0.56-0.75; p=0.00); for emotional abuse was 0.71 (95%CI: 0.62-0.81; p=0.00); for earlier physical abuse was 0.79 (95%CI: 0.71-0.87; p=0.00); for emotional neglect was 0.64 (95%CI: 0.54-0.74; p=0.00) and for physical neglect was 0.62 (95%CI: 0.52-0.72; p=0.02). The low-moderate score of emotional (≥ 8) and physical abuse (≥ 9) in the CTQ scale presented 76% of sensitivity and 80% of specificity; and 51% of sensitivity and 81% specificity for diagnosis of BD, respectively.

Discussion

Importantly, this study found evidence that a history of early adverse experiences is a powerful pervasive stress environmental factor which is more often associated with BD and less likely to be associated with MDD. When both mood disorders were analyzed separately, childhood trauma was associated with BD, but not with MDD, even after the possible influence of confounding factors such as age, gender and Panic Disorder comorbidity was analyzed. This data is counterintuitive given the widely accepted notion that child abuse is strongly associated with depressive conditions (Nusslock & Miller, 2016). However, as few studies systematically evaluated the two mood disorders separately and their association with child abuse, this data gap may explain the surprise of this finding (Daruy-Filho et al., 2011) (Daruy-Filho et al., 2011). Early-life stress could shape brain and body function in different ways, such as interaction with genes (Binder et al., 2008), changes in epigenetic modulation (Suderman et al., 2014), and may lead to inflammation (Nusslock & Miller, 2016). It is thought to be a risk factor for the development of several disorders, such as Borderline Personality Disorder (Battle et al., 2004), PTSD (Cloitre et al., 2009), suicide (Labonte et al., 2012) and Depression (Brown, Cohen, Johnson, & Smailes, 1999). However, most studies into childhood trauma have evaluated mood disorders (BD and MDD) as a whole, using self-reported measures. By contrast, in this study, the subjects were followed up for a prolonged period, making the diagnoses of mood disorders (either BD or MDD) more accurate. In addition, we conducted a SCID, which enhanced diagnostic reliability,

Moreover, our study shows that emotional and physical abuse, measured by the CTQ scale, have good accuracy (0.71 and 0.79, respectively) and specificity (more over 80%) for the diagnosis of BD. In addition, the emotional abuse score has 76% of sensibility to diagnoses BD. The current view regarding BD is that it is a genetic disorder, since there is a high concordance between identical siblings (Bipolar 79%, Bipolar I 59%, Bipolar II 78%), higher than in non-identical siblings (Bipolar 17%, Bipolar I 10%, Bipolar II 31%), with a heritability of 0.74 for Bipolar, 0.8 for Bipolar I and 0.68 for Bipolar II (Goodwin & Jamison, 2007). Furthermore, adoption studies have shown there is a higher concordance between the biological (31%) than the adopted (12%) relatives (Mendlewicz & Rainer, 1977). This is referred to as the genetic loading of the disorder, and it is considered essential for a diagnosis of BD, although the identification of such genes continues to be a considerable challenge (Aas et al., 2016).

The impact of childhood trauma on the development of BD has recently been demonstrated. As it was considered a predominantly heritable disorder, environmental influences like early-life stresses were underexplored as risk factors (Etain, Henry, Bellivier, Mathieu, & Leboyer, 2008). For example, childhood abuse estimated by CTQ was found in 51% of a sample of bipolar patients, with emotional neglect (OR = 4.258 [1.517-11.95]) and emotional abuse (OR = 3.258 [1.4-7.774]) being the most intense associations demonstrated (Garno, Goldberg, Ramirez, & Ritzler, 2005). Another study (206 euthymic bipolar and 94 healthy subjects) found that 63% of the bipolar patients, but only 33% of controls, had experienced childhood trauma measured by the CTQ, (with emotional abuse being the only one that was more frequent in bipolar patients than in controls) (Etain et al., 2010). Moreover, Etain *et al.* found a correlation between the severity of emotional, sexual and physical abuse, physical and emotional neglect and the probability of having BD (Etain et al., 2010).

Our data also showed that the BD group had more diagnoses of Panic Disorder, more significant rates of lifetime suicide ideation, were more likely to have a family history of BD and Suicide, had experienced the first mood episode before 25 years of age, and have more severe anxiety symptoms. These findings are in agreement with the literature (Etain et al., 2008). Childhood adversity may modulate and sensitize cortico-amygdala neural circuitry (Nusslock & Miller, 2016), leading to a hypervigilance in response to threats, which leads to the development of fear and anxiety symptoms (Fox & Shackman, 2017; Torrisi et al., 2018).

There is also evidence that the occurrence of childhood abuse seems to modulate the clinical expression and course of BD. In our study, in the BD subjects we found a significantly higher association with lifetime suicide ideation (77.2%) and suicide attempts (39.7%), than in the MDD subjects. Traumatic childhood experiences worsen the clinical expression of BD because they are associated with rapid cycling, suicidal behavior and comorbid substance misuse (Daruy-Filho et al., 2011; Garno et al., 2005; Janiri et al., 2015; Leverich & Post, 2006). In a large sample of 587 bipolar patients, earlier age at onset, suicide attempts, rapid cycling, and an increased number of depressive episodes had significant associations ($p \leq 0.001$) with at least 1 subtype of childhood trauma (emotional abuse, sexual abuse, and emotional neglect). Emotional and sexual abuse were independent predictors of lower age at onset (OR = 1.60 [1.07-2.39]) and suicide attempts (OR = 1.80 [1.14-2.86]), while sexual abuse was the strongest predictor of rapid cycling (OR = 2.04 [1.21-3.42]) (Etain et al., 2013).

It seems that exposure to childhood trauma interacts with a combination of susceptible genes to increase the risk of BD or to the development of a more severe clinical expression of

the disorder (Aas et al., 2016). That interaction indicates a hypothesis other than that which suggests shared genes explain the high comorbidity between BD and borderline personality disorder. The likelihood of over-diagnosis of BP is 52.6% if the patients fulfill six items of DSM-IV Borderline Personality Disorder criteria (Ruggero, Zimmerman, Chelminski, & Young, 2010). Since borderline personality disorder patients display hypersensitivity to rejection or abandonment and that hypersensitivity is expected to be present since childhood, those patients could experience social interactions as unsatisfactory or negative.

In our study we compared the risk of different forms of childhood trauma, measured by the CTQ, for unipolar or bipolar disorder. Surprisingly, unlike with BD, we found no such association between child abuse and MDD. This finding in contrast to part of the literature, since many studies have reported finding an association between different types of childhood abuse and depression, although several other studies have found no such link (Carr, Martins, Stingel, Lemgruber, & Juruena, 2013). One possible explanation, which requires further investigation, might be that adverse childhood experiences induce individuals that would otherwise have MDD to develop BD, in the same way that such adverse experiences are associated with a more severe expression of BD. In other words, a gene-environmental interaction could transform people susceptible to the development of the depressive phenotype into BD.

Of course, there are many problems with this interpretation, and it should only be considered a hypothesis to be further addressed in a study designed specifically for that purpose. The problem is that MDD and BD are considered different disorders. However, highly recurrent depression is considered a part of the bipolar spectrum by many authors (Ghaemi et al., 2004). This brings us back to the idea that while we can be sure someone is bipolar if he/she develops (hypo)mania, this is not the case for depression. A hypomanic episode may occur after several depressive episodes, thus changing the original diagnosis. Our data might only be expressing a more severe expression of BD, which would otherwise be in the form of recurrent depression. In other words, it could be the case that our results are only expressing a diagnostic dilemma, namely the differentiation between MDD and BD, so that childhood trauma would not be “transforming” MDD patients into BD patients.

However, there is another explanation, that childhood trauma is changing the expression of the mood disorder itself, patients that might otherwise be unipolar without those experiences are becoming bipolar. To consider this idea, the boundaries between MDD and BD need to be seen as a continuum within which gene-environment interactions could be a

risk factor driving the patient along this continuum. Whatever the explanation, it is remarkable that sexual abuse, one of the most severe forms of abuse, is the only one that “confers protection” against the development of MDD, although it is considered an important risk factor for the development of BD, more severe forms of BD (suicide, rapid cycle, early onset) and borderline personality disorder (Carr et al., 2013), suggesting a trans-nosological interaction to more severe manifestations or more severe disorders (according to our current nosological system).

Another possible hypothesis for the association between childhood maltreatment and bipolar disorder should be mentioned, that is, whether bipolar parents are more likely to maltreat their children. Because bipolar subjects have more chance of having at least one parent with bipolar disorder, the parent’s mood swings, difficulty in regulating emotions, impulsivity, irritability, recklessness as well as social withdrawal could lead to a behavior of child maltreatment or negligence. In this case, is the abuse or the parent’s bipolar disorder the risk factor for the development of abuse in their offspring.

In conclusion, BD subjects might experience more subtypes of childhood trauma than MDD, and this suggests the need to include a dimensional assessment of the childhood trauma to the current categorical classifications.

Conflicts of interest

The authors report no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to gratefully acknowledge the help from the outpatients at Psychiatric Unit at UEL, the Health Sciences Postgraduate Program at the State University of Londrina, Brazil.

Role of funding source

This work was supported by Ministry for Science and Technology of Brazil (CNPq) [grants numbers: 470344/2013-0 and 465928/2014].

References

- AAS, M. *et al.* The role of childhood trauma in bipolar disorders. **International Journal of Bipolar Disorders**, Heidelberg, v. 4, n. 1, 2016. doi:10.1186/s40345-015-0042-0.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed**: DSM-5. Arlington: American Psychiatry Association, 2013.
- BATTLE, C. L. *et al.* Childhood maltreatment associated with adult personality disorders: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. **Journal of Personality Disorders, New York**, v. 18, n. 2, p. 193-211, 2004.
- Berk, M. *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **BMC Medicine**, London, v. 11, n. 200, 2013. doi:10.1186/1741-7015-11-200.
- BERNSTEIN, D. P. *et al.* Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 151, n. 8, p. 1132-1136. 1994.
- BERNSTEIN, D. P. *et al.* Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child Abuse Neglect**, Oxford, v. 27, n. 2, p. 169-190, 2003.
- BINDER, E. B. *et al.* Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 299, n. 11, p. 1291-1305, 2008. doi:10.1001/jama.299.11.1291
- BROWN, J. *et al.* Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, Baltimore, v. 38, n. 12, p. 1490-1496, 1999. doi:10.1097/00004583-199912000-00009
- CARR, C. P. *et al.* The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. **Journal of Nervous and Mental Disease**, Baltimore, v. 201, n. 12, p. 1007-1020, 2013. doi:10.1097/NMD.0000000000000049.
- CLOITRE, M. *et al.* A developmental approach to complex PTSD: childhood and adult cumulative trauma as predictors of symptom complexity. **Journal of Traumatic Stress**, New York, v. 22, n. 5, p. 399-408, 2009. doi:10.1002/jts.20444.
- DARUY-FILHO, L. *et al.* Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v. 124, n. 6, p. 427-434, 2011. doi:10.1111/j.1600-0447.2011.01756.x.
- DEL-BEN, C. M. *et al.* Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, p. 156-159, 2001.
- ETAİN, B. *et al.* Childhood trauma is associated with severe clinical characteristics of bipolar disorders. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 74, n. 10, p. 991-998, 2013.

ETAIN, B. *et al.* Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, Copenhagen, v. 10, n. 8, p. 867-876, 2008. doi:10.1111/j.1399-5618.2008.00635.x

ETAIN, B. *et al.* Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. **Journal of Traumatic Stress**, Copenhagen, v. 23, n. 3, p. 376-383, 2010.

FAGERSTROM, K. O.; SCHNEIDER, N. G. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. **Journal of Behavioral Medicine**, New York, v. 12, n. 2, p. 159-182, 1989.

FERRARI, A. J. *et al.* The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. **Bipolar Disorders**, Copenhagen, v. 18, n. 5, p. 440-450, 2016. doi:10.1111/bdi.12423.

FOX, A. S.; SHACKMAN, A. J. The central extended amygdala in fear and anxiety: Closing the gap between mechanistic and neuroimaging research. **Neuroscience Letters**, Limerick, 2017. doi:10.1016/j.neulet.2017.11.056.

GARNO, J. L. *et al.* Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, London, v. 186, n. 2, p. 121-125, 2005. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.186.2.121>.

GHAEMI, S. N. *et al.* Bipolar spectrum disorder: a pilot study. **Psychopathology**, Basel, v.37, n. 5, p. 222-226, 2004.

GOODWIN, F. K.; JAMISON, K. R. **Manic-depressive illness: Bipolar disorders and recurrent depression**. 2nd. ed. Oxford University Press, 2007.

GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. [Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language]. [Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire]. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 449-255, 2006.

HAMILTON, M. The assessment of anxiety states by rating. **British Journal of Medical Psychology**, London, v. 32, n. 1, p. 50-55, 1959.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, v. 23, p. 56-62, 1960.

HEATHERTON, T. F. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. **British of Journal Addiction**, Oxfordshire, v. 86, n. 9, p. 1119-1127, 1991.

HORSWELL, B. B.; ISTFAN, S. **Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence** ©. Geneva: World Health Organization, 2006. Disponível em: https://www.who.int/violence_injury_prevention/publications/violence/child_maltreatment/en/. Acesso em: 20 nov. 2018.

JANIRI, D. Childhood traumatic experiences of patients with bipolar disorder type I and type II. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 175, p. 92-97. 2015. doi:10.1016/j.jad.2014.12.055.

- LABONTE, B. *et al.* Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. **Biological Psychiatry**, New York, v. 72, n. 1, p. 41-48, p. 2012. doi:10.1016/j.biopsych.2012.01.034.
- LEVERICH, G. S.; POST, R. M. Course of bipolar illness after history of childhood trauma. **Lancet**, Londres, v. 367, n. 9516, p. 1040-1042, 2006. doi:10.1016/S0140-6736(06)68450-X.
- MAY-CHAHAL, C.; CAWSON, P. Measuring child maltreatment in the United Kingdom: a study of the prevalence of child abuse and neglect. **Child Abuse Neglect**, Oxford, v. 29, n. 9, p. 969-984, 2005. doi:10.1016/j.chiabu.2004.05.009.
- MCEWEN, B. S. Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 22, n. 2, p. 108-124, 2000.
- MENDLEWICZ, J.; RAINER, J. D. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. **Nature**, London, v. 268, n. 5618, p. 327-329, 1977.
- MULLER, N.; SCHWARZ, M. J. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, Berlin, v. 258, p. 97-106, 2008. Supl. 2.
- NUSSLOCK, R.; MILLER, G. E. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: a neuroimmune network hypothesis. **Biological Psychiatry**, New York, v. 80, n. 1, p. 23-32, 2016. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.017.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- RUGGERO, C. J. *et al.* Borderline personality disorder and the misdiagnosis of bipolar disorder. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 44, n. 6, p. 405-408, 2010.
- SUDERMAN, M. *et al.* Childhood abuse is associated with methylation of multiple loci in adult DNA. **BMC Medical Genomics**, London, v. 7, n. 1, p. 13, 2014. doi:10.1186/1755-8794-7-13.
- TORRISI, S. *et al.* Extended amygdala connectivity changes during sustained shock anticipation. **Translational Psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 33, 2018. doi:10.1038/s41398-017-0074-6.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The Global Burden of Disease: 2004 update**. ©. Geneva: World Health Organization, 2008.
- YOUNG, A. S. *et al.* The quality of care for depressive and anxiety disorders in the United States. **Archives of General Psychiatry**, Chicago, v. 58, n. 1, p. 55-61, 2001.

Table 1: Socio-demographic and inflammatory biomarkers in individuals with Bipolar Disorder (BD), Major Depressive Disorder (MDD) and controls

Variables		Controls (n=65)	BD (n=58)	MDD (n=43)	p
		Mean (SD) / % (n)	Mean (SD) / % (n)	Mean (SD) / % (n)	
Age		46.37 (10.43)	45.43 (9.32)	47.84 (10.91)	0.30*
Gender	Female (n=127)	67.7 (44)	79.3 (46)	86.0 (37)	0.07**
	Male (n=39)	32.2 (21)	20.7 (12)	14.0 (6)	
Years of education ≥ 8 years		20.6 (13)	33.3 (19)	40.5 (17)	0.07**
Stable Union		60.0 (39)	63.8 (37)	48.8 (21)	0.30**
Alcohol Abuse		35.3 (6)	29.4 (5)	35.3 (6)	0.55**
TUD		35.9 (33)	27.2 (25)	37.0 (34)	0.00**
Cigarettes/day		20.69 (15.45)	25.7(14.83)	18.53 (11.40)	0.11*
FTND		2.85 (3.33)	2.97 (3.49)	4.95 (3.63)	0.00*
hs-CRP (mg/L) †		3.61 (3.51)	4.50 (4.25)	4.23 (5.64)	0.58
hs-CRP†<1 mg/L		30.2 (19)	25.9 (14)	26.8 (11)	0.73
hs-CRP†† 1-3 mg/L		27.0 (17)	25.9 (14)	36.6 (15)	
hs-CRP††>3 mg/L		42.9 (27)	48.1 (26)	36.6 (15)	

*Kruskal-Wallis; **Chi-Square test (Monte Carlo Sig.); TUD: Tobacco Use disorder; FTND: Fagerstron Test for Nicotine Dependence; Cigarettes Day: the number of cigarettes smoked per day; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; SD: standard Deviation

Table 2: Spearman Correlations Among the Five Trauma Childhood Trauma Questioner (CTQ) scores Subtypes

	Sexual Abuse	Physical Abuse	Emotional Abuse	Physical Neglect	Emotional Neglect	HAMD ₁₇	HAM-A	Cigarettes/day	FTND
CTQ Scores									
Sexual Abuse	-	0,33*	0,44*	0,23*	0,19*	0.30*	0.26*	0.14	-0.03
Physical Abuse	0,33*	-	0,61*	0,32*	0,29*	0.29*	0.27*	0.05	0.07
Emotional Abuse	0,44*	0,61*	-	0,44*	0,35*	0.35*	0.40*	0.13	0.17*
Physical Neglect	0,23*	0,32*	0,44*	-	0,70*	0.14	0.18*	0.00	-0.09
Emotional Neglect	0,23*	0,29*	0,35*	0,70**	-	0.13	0.18*	-0.09	-0.07
HDRS ₁₇	0.30*	0.29*	0.35*	0.14	0.13	-	0.74*	0.23*	0.21*
HAM-A	0.26*	0.27*	0.40*	0.18*	0.18*	0.74*	-	0.28*	0.28*
hs-CRP (mg/L)	0.19*	0.06	0.08	0.07	0.15	0.07	0.20*	0.10	0.09

*p ≤ 0.05; 17 items-Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇); Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A); Fagerstron Test for Nicotine Dependence (FTND); Cigarettes Day: the number of cigarettes smoked per day; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein

Table 3: Comparison Between Bipolar Patients, BD (n =58), Major Depressive Disorder, MDD (n =43) and Controls (n =65) for the Prevalence of Each Childhood Trauma Subtype Categorized Along a Gradient of Four Severity Levels

Trauma Subtype	Group	CTQ Score Categorization				p
		Severe%(n)	Moderate%	Low%	None%	
Sexual Abuse	Controls	1.5 (1)	4.6 (3)	1.5 (1)	92.3 (60)	0.00*
	BD	17.2 (10)	15.5 (9)	6.9 (4)	60.3 (35)	
	MDD	4.7 (2)	7.0 (3)	14.0 (6)	74.4 (32)	
Physical Abuse	Controls	9.2 (6)	3.1 (2)	6.2 (4)	81.5 (53)	0.00*
	BD	25.9 (15)	24.1 (14)	8.6 (5)	41.4 (24)	
	MDD	20.9 (9)	18.6 (8)	7.0 (3)	53.5 (23)	
Emotional Abuse	Controls	4.6 (3)	6.2 (4)	15.4 (10)	73.8 (48)	0.00*
	BD	25.9 (15)	13.8 (8)	32.8 (19)	17.6 (16)	
	MDD	25.6 (11)	14.0 (6)	18.6 (8)	41.9 (18)	
Physical Neglect	Controls	21.5 (14)	9.2 (6)	12.3 (8)	56.9 (37)	0.01*
	BD	32.8 (19)	12.1 (7)	29.3 (17)	25.9 (15)	
	MDD	23.3 (10)	7.0 (3)	32.6 (14)	37.2 (16)	
Emotional Neglect	Controls	16.1 (9)	8.9 (5)	16.1 (9)	58.9 (33)	0.03*
	BD	28.3 (13)	15.2 (7)	10.9 (5)	45.7 (21)	
	MDD	24.3 (9)	2.7 (1)	35.1 (13)	37.8 (14)	

*Fisher's Exact Test (Monte Carlo Sig.); Childhood Trauma Questioner (CTQ) categorized scores

Table 4: Clinical Characteristics and Comorbidities in individuals with BD and MDD

Variables	BD (n=58) % (n)	MDD (n=43) % (n)	OR (Upper-Lower CI95%)	p
Comorbidities				
Panic Disorder	48.3 (28)	20.9 (9)	3.52 (1.43-8.64)	0.00*
Post-traumatic Stress Disorder	25.9 (15)	18.6 (8)	1.52 (0.58-4.01)	0.39*
Generalized Anxiety Disorder	41.8 (23)	47.6 (20)	0.79 (0.35-1.77)	0.56*
Social Phobia	18.2 (10)	14.3 (6)	1.33 (0.44-4.01)	0.60*
Specific Phobia	34.5 (19)	19.5 (8)	2.17(0.84-5.63)	0.10*
Clinical Characteristics				
Family history of MDD	74.1 (43)	56.1 (23)	2.24 (0.95-5.25)	0.06*
Family history of BD	48.3 (28)	14.3 (6)	5.60 (2.04-15.31)	0.00*
Lifetime Suicide ideation	77.2 (44)	58.1 (25)	2.43 (1.02-5.79)	0.04*
Lifetime Suicide Attempt	39.7 (23)	35.7 (15)	2.17(0.84-5.63)	0.68*
Suicide Attempt in the Last Month	19.3 (11)	9.5 (4)	2.27 (0.66-7.71)	0.18*
Family History of Suicide	37.9 (22)	19.0 (8)	2.59 (1.01-6.61)	0.04*
Lifetime Self-Injury	13.8 (8)	7.3 (3)	2.02 (0.50-8.15)	0.35**
Age of onset of mood episode ≤ 25 years	64.3 (36)	42.4 (14)	2.44 (1.01-5.89)	0.04*
Intensity of depressive symptoms (HDRS ₁₇ > 13)	34.5 (20)	20.9 (9)	1.98 (0.79-4.95)	0.13*
Intensity of Anxiety Symptoms (HAM-A > 17)	39.7 (23)	34.9 (15)	1.22 (0.54-2.78)	0.62*
Loss of pleasure	74.1 (43)	62.8 (27)	1.69 (0.72-3.98)	0.22*
Sleep difficulties	89.5 (51)	79.1 (34)	2.25 (0.73-6.89)	0.14*
Fatigue	89.5 (51)	90.7 (39)	0.87 (0.23-3.30)	0.84*
Problems of focusing	84.2 (48)	72.1 (31)	2.06 (0.77-5.47)	0.14*
Excessive guilt	89.5 (51)	81.4 (35)	1.94 (0.62-6.09)	0.24*
TUD	43.9 (25)	79.1 (34)	0.20 (0.08-0.76)	0.00*
Family History of TUD	77.6 (45)	78.0 (32)	0.97 (0.37-2.55)	0.95*
Alcohol Abuse	10.9 (5)	19.4 (6)	0.50 (0.14-1.84)	0.29*
Family History of drug use	17.2 (10)	28.6 (12)	0.52 (0.20-1.35)	0.17*
Family History of alcoholism	56.9 (33)	52.4 (22)	1.20 (0.54-2.66)	0.65*
Moderate/ Hight CTQ Scores				
Sexual Abuse	32.8 (19)	11.6 (5)	3.70 (1.25-10.92)	0.01*
Physical Abuse	25.9 (15)	9.3 (4)	3.40 (1.04-11.12)	0.04**
Emotional Abuse	17.2 (10)	4.7 (2)	4.27 (0.88-20.61)	0.06**
Physical Neglect	25.9 (15)	9.3 (4)	3.30 (1.04-11.12)	0.04**
Emotional Neglect	15.5 (9)	2.3 (1)	7.71 (0.93-63.41)	0.04**

* Chi-Square test (Monte Carlo Sig.); ** Fisher's exact test (Monte Carlo Sig.); 17 items - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS₁₇); Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A); Tobacco Use Disorder (TUD); odds ratio (OR)

Table 5: Logistic Regression

Equation 1: BD as depend variable x Controls (-2 log Likelihood = 129,548, Nagelkerke R = 0.36)						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				lower	Upper	
Female Gender	0.43	0.76	1.54	0.58	4.12	0.38
Child Abuse	1.70	6.95	5.52	1.55	19.67	0.00*
Panic Disorder	2.36	17.33	10.59	3.48	32.20	0.00*
Age	-0.01	0.18	0.99	0.94	1.03	0.66
TUD	-0.43	0.96	0.65	0.27	1.53	0.32
Equation 2: MDD as depend variable x Controls (-2 log Likelihood = 124,563, Nagelkerke R = 0.23)						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				lower	Upper	
Female Gender	1.19	4.36	3.30	1.07	10.14	0.03*
Child Abuse	0.37	0.23	1.45	0.31	6.62	0.62
Panic Disorder	1.71	6.24	5.53	1.44	21.16	0.01*
Age	-0.01	0.47	0.98	0.94	1.02	0.48
TUD	1.42	7.90	4.13	1.53	11.14	0.00*
Equation 3: BD as depend variable x MDD (-2 log Likelihood = 110,281, Nagelkerke R = 0.23)						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				lower	Upper	
Female Gender	-0.34	0.31	0.70	0.20	2.41	0.57
Child Abuse	1.18	3.74	3.25	0.98	10.73	0.05*
Panic Disorder	1.30	6.34	3.69	1.33	10.23	0.01*
Age	-0.00	0.02	0.99	0.94	1.04	0.88
TUD	-1.66	10.84	0.19	0.07	0.51	0.00*

*p ≤ 0.05; TUD: Tobacco Use Disorder

5.2 Artigo 2:

Título: Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders.

Autores: Luiz Gustavo Piccoli de Melo, MD; Sandra Odebrecht Vargas Nunes, MD, PhD; George Anderson, PhD; Heber Odebrecht Vargas, MD, PhD; Décio Sabbattini Barbosa, PhD; Piotr Galeckif, MD, PhD; André F. Carvalho, MD, PhD e Michael Maes, MD, PhD.

Revista: publicado na *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v.78, p. 34–50, 2017, com índice de impacto: 4.185.

Pacientes com transtornos do humor, sejam o BD ou o MDD, possuem uma taxa de mortalidade duas vezes maior que a população geral (WALKER *et al.*, 2015). A MetS engloba um conjunto de alterações (HAS, DMT2, Obesidade e dislipidemia) que aumentam o risco de desenvolvimento de DCV (LAKKA *et al.*, 2002). A comorbidade entre a MetS e os transtornos do humor está associada com uma apresentação mais complexa dos sintomas afetivos caracterizada por uma maior frequência dos episódios depressivos e uma menor probabilidade de recuperação desses episódios, além de que esses indivíduos podem apresentar maior número de tentativas de suicídio (MCINTYRE *et al.*, 2012).

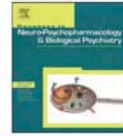
Várias interações entre as diferentes vias do metabolismo podem contribuir para o desenvolvimento dessa importante comorbidade clínica incluindo: as alterações das vias imuno-inflamatórias e das vias estresse oxidativo/nitrosativo (MOYLAN *et al.*, 2014). Por exemplo, a infiltração de macrófagos no tecido adiposo pode ter um importante significado clínico no desenvolvimento de um baixo nível inflamatório crônico em indivíduos com MetS (MORENO-INDIAS, 2016). Além disso, os altos níveis periféricos de CRP e de outros marcadores inflamatórios parecem ser fatores de risco para o desenvolvimento tanto do MDD quanto do BD (CAPURON *et al.*, 2008). Para alguns autores, diversos mecanismos podem estar implicados no desenvolvimento da MetS em pacientes com transtorno do humor como, por exemplo, a resistência a insulina e as alterações das vias inflamatórias e de estresse oxidativo (MCINTYRE *et al.*, 2010).

Ainda mais, recentemente foi criado o termo ‘Síndrome de Humor-Metabólico’ mostrando a importância clínica dessa comorbidade no tratamento dos transtornos do humor (VOGELZANGS *et al.*, 2011; MANSUR *et al.*, 2015). Portanto, o objetivo deste estudo é o de delinear o papel fisiopatológico das vias de metabólico-inflamatórias e de estresse oxidativo na associação entre os transtornos do humor (MDD ou BD) e a MetS. Também será explorado as potenciais implicações terapêuticas desses achados.



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp

Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders



Luiz Gustavo Piccoli de Melo^{a,b,c}, Sandra Odebrecht Vargas Nunes^{a,b,c}, George Anderson^d, Heber Odebrecht Vargas^{a,b,c}, Décio Sabbattini Barbosa^{c,e}, Piotr Galecki^f, André F. Carvalho^g, Michael Maes^{c,h,i,j,k,g,*,1}

^a Department of Clinical Medicine, Londrina State University (UEL), Health Sciences Centre, Londrina, Paraná, Brazil

^b Center of Approach and Treatment for Smokers, University Hospital, Londrina State University, University Campus, Londrina, Paraná, Brazil

^c Health Sciences Graduation Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

^d CRC Scotland & London, London, UK

^e Department of Clinical and Toxicological Analysis, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

^f Department of Adult Psychiatry, University of Lodz, Lodz, Poland

^g Department of Clinical Medicine and Translational Psychiatry Research Group, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, CE, Brazil

^h Department of Psychiatry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

ⁱ Department of Psychiatry, Plovdiv University, Plovdiv, Bulgaria

^j Revitalis, Waalre, The Netherlands

^k Impact Strategic Research Center, Deakin University, Geelong, Australia

ARTICLE INFO

Keywords:
Depressive disorders
Bipolar disorders
Inflammation
Metabolism
Oxidative stress
Leaky gut

ABSTRACT

This review examines the shared immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress (IO & NS) and metabolic pathways underpinning metabolic syndrome (MetS), bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD). Shared pathways in both MetS and mood disorders are low grade inflammation, including increased levels of pro-inflammatory cytokines and acute phase proteins, increased lipid peroxidation with formation of malondialdehyde and oxidized low density lipoprotein cholesterol (LDL-c), hypernitrosylation, lowered levels of antioxidants, most importantly zinc and paraoxonase (PON1), increased bacterial translocation (leaky gut), increased atherogenic index of plasma and Castelli risk indices; and reduced levels of high-density lipoprotein (HDL-c) cholesterol. Insulin resistance is probably not a major factor associated with mood disorders. Given the high levels of IO & NS and metabolic dysregulation in BD and MDD and the high comorbidity with the atherogenic components of the MetS, mood disorders should be viewed as systemic neuro-IO & NS-metabolic disorders. The IO & NS-metabolic biomarkers may have prognostic value and may contribute to the development of novel treatments targeting neuro-immune, neuro-oxidative and neuro-nitrosative pathways.

1. Introduction

Mood disorders, including major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD), are among the leading causes of disability worldwide (Walker et al., 2015). Recent meta-analyses indicate that the prevalence of metabolic syndrome (MetS) is substantially higher among individuals with MDD and BD (Vancampfort et al., 2015). In addition, several lines of evidence indicate that MDD and BD may predispose individuals, even at an early age, to accelerated atherosclerosis and cardiovascular disease (CVD) and MetS (Goldstein et al., 2015). MetS comprises a set of changes that increase the risk for hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM), diabetes (late-life

diabetes associated with obesity) and CVD (Lakka et al., 2002). MDD and BD are highly comorbid with CVD, T2DM, obesity, dyslipidemia and insulin resistance (Benton et al., 2007; Kupfer, 2005; Leboyer et al., 2012; Murphy et al., 1987). Individuals with MetS are more likely to present depressive symptoms than those without (Capuron et al., 2008). MetS comorbidity in mood disorders is associated with a more complex affective presentation, lower probability of recovery, and more frequent episodes and suicide attempts (Fagiolini et al., 2005; Fries et al., 2012; Grande et al., 2012; McIntyre et al., 2012a; Thomas et al., 2008).

Multiple interacting pathways contribute to the comorbidity between mood disorders (MDD and BD) and MetS or cardiovascular disease, including immune-inflammatory alterations; disturbances in

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

E-mail address: dr.michaelmaes@hotmail.com (M. Maes).

¹ <http://scholar.google.co.th/citations?user=1wzMZ7UAAAAJ&hl=th&oi=ao>.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.04.027>

Received 27 January 2017; Received in revised form 27 March 2017; Accepted 8 April 2017

Available online 22 April 2017

0278-5846/ © 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.

the regulation of oxidative and nitrosative stress as well as mitochondrial dysfunction (Anderson and Maes, 2015a,b; Maes, 2009; Moylan et al., 2014; Pena et al., 2014). Moreover, the same pathways may prime patients with mood disorders to developed metabolic disorders, including disorders in lipid metabolism and increased atherogenicity (Maes et al., 2011d).

The infiltration of adipose tissue by macrophages may have a significant role in the pathophysiology of low-grade inflammation in MetS (Moreno-Indias et al., 2016) as supported by animal and human studies (Shi et al., 2016). In addition, higher peripheral levels of C-reactive protein (CRP) and other inflammatory factors appear to be risk factors for the development of MDD and BD (Capuron et al., 2008; Dixon et al., 2008; Maes et al., 1995; Valkanova et al., 2013; Wium-Andersen et al., 2016). Activation of pro-inflammatory cytokine networks can induce affective symptoms by interacting with and modulating many pathophysiological domains that are altered in MDD and BD, including the patterning and levels of different neurotransmitters; alterations in metabolism; changes in neuroendocrine functions; changes in synaptic plasticity; decreased neurogenesis; and increased hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activation (Anderson and Maes, 2015a,b; Leonard and Maes, 2012; Morris and Berk, 2015). The wider medical comorbidities associated with MDD and BD, including CVD, neuroinflammatory/neurodegenerative and (auto) immune disorders, are also associated with many of these pathophysiological alterations, including increased activated immune-inflammatory pathways, as well as alterations in the IO & NS pathways (Bortolato et al., 2016a,b; Goldstein et al., 2009; Jiang et al., 2014; Maes et al., 2011d; Maes et al., 1995).

The mechanisms underlying the associations between MetS and mood disorders may also be linked to insulin resistance, which is associated with alterations in insulin-like growth factor, immune and oxidative pathways and glucocorticoids (Belvederi Murri et al., 2016; Goldsmith et al., 2016; McIntyre et al., 2010; Stetler and Miller, 2011; Tu et al., 2016). Furthermore, a putative 'metabolic-mood syndrome' has been recently conceptualized (Mansur et al., 2015; Vogelzangs et al., 2011). According to this theoretical framework, individuals with mood disorders and co-morbid obesity may express distinctive pathophysiological mechanisms and a more severe cognitive dysfunction (Liu et al., 2013, 2014; McElroy and Keck, 2014; McIntyre et al., 2010). The etiology of MetS is multifactorial and includes an unhealthy lifestyle, which can be exacerbated by psychiatric symptoms, adverse effects of pharmacological treatments (e.g., certain atypical antipsychotics), and limited access to health care (McIntyre et al., 2012b; Vancampfort et al., 2013b).

The purpose of this study is to delineate the pathophysiological role of shared IO & NS and metabolic pathways and their interconnections in the reciprocal association between mood disorders (either MDD or BD) and the MetS. We will also explore potential implications of these findings for the development of preventative and therapeutic interventions for mood and metabolic diseases.

2. Methods

This study is a narrative review investigating the associations between mood disorders, i.e. MDD and BD, and immune-inflammatory, oxidative stress and metabolic biomarkers in association with the MetS. The sources used were identified in the electronic database Medline (PubMed) and Google Scholar and were limited to the English language from 1960 until 2016. Using the MeSH (Medical Subject Headings), the following search terms were used: "depressive disorders" and "bipolar disorders" and "immune" and "inflammation"; "depressive disorders" and "bipolar disorders" and "oxidative stress" and "metabolism". We included original research, which examined diagnoses of MDD or BD in their relationships with immune-inflammatory, oxidative stress and metabolic biomarkers. We excluded articles if MDD or BD were due to other medical diseases than MetS or due to interferon alpha (IFN- α)

treatment. Furthermore, review articles were searched, and other publications cross-referenced for additional published articles.

3. Results

3.1. Characteristics of Metabolic Syndrome (MetS)

MetS is one of the major public health challenges worldwide, being characterized by abdominal obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension, in turn contributing to an increased risk of T2DM and CVD (Alberti et al., 2009, 2005; Maes et al., 2011a). There is an approximate 24% prevalence rate of MetS in adults in the United States (Toalson et al., 2004), with variability that is dependent upon the MetS definition and ethnic group, as well as gender.

Diagnostic criteria for MetS can vary, although most consider similar risk factors, including increased central obesity as measured by waist circumference, increased glucose (insulin resistance), triglyceride levels and blood pressure, as well as lowered high density lipoprotein (HDL) cholesterol (HDL-C) (Grundy et al., 2005). The International Diabetes Foundation (IDF) diagnostic MetS criteria requires at least three out of the following five criteria to be present: 1) abdominal obesity using population and country-specific definitions, 2) hypertriglyceridemia: ≥ 150 mg/dL or on hypolipidemic agent, 3) low HDL-c: ≤ 40 mg/dL in men and ≤ 50 mg/dL in women or on hypolipidemic agent, 4) average blood pressure $\geq 130/85$ mmHg or currently taking antihypertensive medication, 5) elevated fasting glucose ≥ 100 mg/dL or on oral antidiabetic medication (Alberti et al., 2009, 2005). Thus, the IDF clinical definition makes the presence of abdominal obesity necessary for diagnosis. When present, two additional factors, such as raised blood pressure, dyslipidemia with raised triglycerides and lowered HDL-C or raised fasting glucose, must also be present. It should be noted that ethnicity-specific criteria for abdominal obesity have been proposed (Alberti et al., 2009, 2005). Although a number of differences in MetS criteria have emerged, such as variations in abdominal obesity, the IDF criteria emphasize insulin resistance (Alberti et al., 2009, 2005). The American Heart Association (and the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) criteria for MetS seem to have the highest associations with CVD, although all MetS criteria show a positive association with CVD (Khosravi-Boroujeni et al., 2015).

3.2. Principal components of the metabolic syndrome

As discussed above, the MetS is the clustering of an increased atherogenic lipid profile (e.g. hypertriglyceridemia and decreased HDL-c), insulin resistance, abdominal obesity and elevated blood pressure (Jamshidi et al., 2014). MetS is thus, by definition, accompanied by increased indices of atherogenicity and insulin resistance and increased abdominal circumference or body mass index (BMI). Commonly used indices to measure the atherogenic component of MetS are the atherogenic index of plasma (AIP; computed as $[\log_{10} \text{triglycerides}] / [\text{HDL-c}]$), and Castelli risk index 1 and 2 (computed as $[\text{total cholesterol}] / [\text{HDL-c}]$ and $[\text{LDL-c}] / [\text{HDL-c}]$, respectively). These indices significantly predict vascular risk with a predictive value greater than single lipid measures (Millan et al., 2009; Nunes et al., 2015; Vargas et al., 2014a,b). AIP also reflects the presence of atherogenic LDL-c and HDL-c particles in plasma, and it is a sensitive predictor of coronary atherosclerosis and CVD risk (Onyedum et al., 2014).

Insulin resistance is the condition in which the sensitivity of insulin in target tissues is compromised (Laakso and Kuusisto, 2014). Insulin resistance can be measured by the homeostasis model assessment (HOMA) or the updated HOMA2 model, which is based on fasting plasma levels of glucose and insulin. This method allows to measure insulin resistance using HOMA2IR index, insulin sensitivity using HOMA2S% and beta-cell function using HOMA2B% (Matthews et al.,

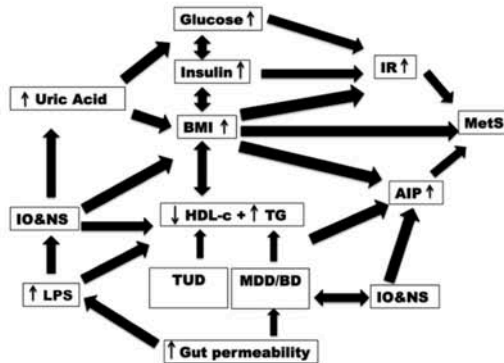


Fig. 1. Associations between the MetS, increased atherogenicity, insulin resistance, and BMI and their associations with mood disorders.

1985).

Body mass index (BMI) is defined as the weight in kilograms divided by the square of the height in meters (kg/m^2). A BMI over $30 \text{ kg}/\text{m}^2$, denoted as obesity, is linked with alterations in lipoprotein particle profile and insulin resistance, which may influence CVD and/or T2DM risk (Solomon and Manson, 1997; WHO, 2000).

In order to examine the principal metabolic components that delineate MetS in mood disorders we have examined the associations between MetS and atherogenicity (as measured with the AIP and Castelli risk indices), insulin resistance and sensitivity (as measured with HOMA2IR, HOMA2S and HOMA2B indices), BMI and body circumference, and blood pressure (Bortolasci et al., 2015). We established that in healthy controls and patients with mood disorders MetS is associated with three main components contributing independently to MetS, i.e. increased AIP, HOMA2IR and BMI, whereas Castelli indices, abdominal circumference and blood pressure were not significant predictors of the MetS in this logistic regression analysis after considering the effects of AIP, HOMA2RI and BMI (Bortolasci et al., 2015). BMI was additionally significantly associated with the AIP and HOMA2IR index. Fig. 1 shows the associations between the MetS, increased atherogenicity, insulin resistance and BMI. The latter was associated with increased atherogenicity and insulin resistance and thus directly (that is independently from atherogenicity and insulin resistance) and indirectly (via effects on atherogenicity and insulin resistance) with MetS (He et al., 2015). MetS may be described to reflect different pathophysiological processes comprising increased insulin resistance, atherogenicity and an increased BMI (Bortolasci et al., 2015).

We have reported that changes in AIP in depression and BD were not affected by use of psychotropic medications (Nunes et al., 2015; Bortolasci et al., 2015). Thus, no differences in atherogenic indices were detected between medicated patients and patients who were free of psychotropic drugs, while the relationships between atherogenic indices and MDD/BD were also found in patients who were drug free (Nunes et al., 2015). In the study of Bortolasci et al. (2015) no significant effects of psychotropic drugs on AIP and insulin resistance were found. Nevertheless, in the latter study there was a significant although mild effect of use of statins suppressing the AIP index, although statin use did not have a significant effect on insulin resistance.

3.3. Mood disorders and the components of the MetS

One-third of BD patients using the Adult Treatment Panel III report (ATP III) definition meet criteria for MetS (Fagiolini et al., 2005;

Toalson et al., 2004; Vancampfort et al., 2013a). Several clinical studies have provided empirical evidence for the relationship between MetS and MDD and BD (Baptista et al., 2004; Herva et al., 2006; Kinder et al., 2004; Lett et al., 2004; Skilton et al., 2007; Vancampfort et al., 2013c). MDD is accompanied by typical changes in lipid metabolism including a lowered degree of esterification of serum cholesterol indicating changes in reverse cholesterol transport (Maes et al., 1994; Parikh et al., 2014) and lowered HDL-c in acute and chronic phases of MDD (Maes et al., 1997a). In our studies, there was no evidence that treatment with antidepressants could explain these findings (Maes et al., 1997a). For example, a prospective study showed that 5 weeks treatment with antidepressants did not affect serum HDL-c and other lipid concentrations (Maes et al., 1997a). Statins, the mainstay treatment for dyslipidemia in MetS, not only decreases AIP, but may also increase HDL-c levels (Bortolasci et al., 2015). Nevertheless, the specific lipid profile in MDD/BD was also detected in patients free of antidepressants and statins (Bortolasci et al., 2015). On the other hand, mood stabilizers and antipsychotics, undoubtedly contribute to weight gain in BD patients (Creta et al., 2015).

Therefore, shared metabolic risk factors between MDD and CVD are lowered serum levels of HDL-c and disorders in reverse transport of cholesterol (Maes et al., 1994; 1999b, 1997b). One study suggests that MDD, but not BD, is accompanied by increased Castelli risk indices 1 and 2 (Vargas et al., 2014a,b). On the other hand, AIP is increased in both MDD and BD, and can provide a mechanistic explanation for the links between mood disorders and atherogenesis and thus MetS and CVD (Nunes et al., 2015). However, it should be noted that lipid dysregulation is not specific to mood disorders among psychiatric conditions, being also evident in schizophrenia, with the highest levels of lipid dysregulation across these psychiatric conditions being evident in women and those aged over 40 years (Wysokinski et al., 2015).

A systematic review and meta-analysis showed a small but significant association between insulin resistance and depressive symptoms (Kan et al., 2013), with the families of BD patients also showing increased insulin resistance, as well as other MetS indicants, suggesting a role for genetic factors in the association of insulin resistance with BD (Baptista et al., 2015). Significant relationships between depression and anthropometric measurements, including BMI, have not been observed in all studies (Maes et al., 1991). Recent data indicate higher levels of BMI and obesity in mood disorder patients versus healthy controls (Vargas et al., 2014a,b; Williams et al., 2009). Being overweight or obese is prevalent in over half of BD patients, independent of psychotropic medication (Kemp et al., 2010).

A recent study found that MDD and BD are closely related to increased atherogenicity (as measured with AIP), but not to insulin resistance (as measured with the HOMA2 indices) or BMI (Bortolasci et al., 2015). Such differences may be explained by the influence of small but numerous genetic and epigenetic differences across studies, as well as by distinct definitions of BD and MDD e.g. via structured interview versus self-report scales. But most importantly, the study of Bortolasci et al. (2015) statistically adjusted the data for effects of intercorrelations between atherogenicity, insulin resistance and BMI and thus examined the specific and cumulative effects of each predictor variable increasing risk of the MetS. Fig. 1 shows the associations between the MetS, increased atherogenicity, insulin resistance and BMI, and their associations with mood disorders. Thus, mood disorders are associated with lowered HDL-c levels and increased triglyceride levels and consequently with increased atherogenicity, but not with insulin resistance. As such, we established atherogenicity was the only shared factor between mood disorders and MetS, whereas insulin resistance and BMI were not relevant to mood disorders (Bortolasci et al., 2015).

As we will explain below, increased levels of uric acid, and activated IO&NS pathways, including those resulting from leaky gut, further contribute to different aspects of the atherogenicity and insulin resistance potential. Thus, BD and MDD, and BMI together with elevated levels of uric acid and IO&NS pathways independently,

contribute to increased atherogenic potential as measured by the AIP (Bortolaschi et al., 2015).

3.4. Role of uric acid in the metabolic syndrome

Increased uric acid is a highly significant risk factor for increased insulin resistance and atherogenic potential, and thus MetS. Firstly, epidemiological studies show a significant association between uric acid, insulin resistance and MetS (Feoli et al., 2014), with MetS being associated with a very high incidence of hyperuricemia (Choi and Ford, 2014; Facchini et al., 1991). Insulin resistance (and thus MetS) shows a significant positive correlation with uric acid (Bortolaschi et al., 2015; Feoli et al., 2014). Bortolaschi et al. (2015) reported that this association was independent from use of psychotropic drugs or statins. Uric acid elevation may be a risk factor for the onset phase of T2DM (Miyake et al., 2014). Some authors also reported positive correlations between uric acid, on the one hand, and BMI, obesity and insulin resistance, on the other (Fabbrini et al., 2014). Moreover, increased uric acid levels were associated with an increased AIP index (Baliarsingh et al., 2012; Lippi et al., 2010), while there were inverse relationships between uric acid and HDL-c levels (Chu et al., 2000; Lin et al., 2006; Onat et al., 2006).

Secondly, increased levels of uric acid may precede the onset of obesity, insulin resistance, diabetes, hypertension and inflammatory responses (Johnson et al., 2013), while lowering the levels of uric acid may improve insulin resistance (Ogino et al., 2010). Uric acid may cause insulin resistance via different mechanisms: a) Increased uric acid contributes to liver insulin resistance by enhancing mitochondria oxidative stress (Lanaspa et al., 2012), b) Uric acid causes oxidative stress in pancreatic islets cells and consequently islet cell dysfunction (Roncal-Jimenez et al., 2014), and c) Uric acid induces inflammatory responses in adipose cells and lowers adiponectin production (Baldwin et al., 2011). In animals, uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance via nucleotide-binding oligomerization domain (Nod), Nod-Like Receptors (NLR) family, pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome-dependent mechanisms (Wan et al., 2016). This gives the regulation of insulin resistance another link to IO & NS, given that reactive oxygen species (ROS) is a significant regulator/activator of the NLRP3 inflammasome (Han et al., 2015), with resultant pro-inflammatory cytokines produced, interleukin (IL-1 β) and IL-18, contributing to pro-inflammatory activation. The NLRP3 inflammasome may be at the interface of the interaction of inflammation and oxidative stress in MetS (Han et al., 2015).

Given that uric acid contributes to plasma free-radical scavenging capacity, it is suggested that increased uric acid in MetS is an adaptive mechanism preventing oxidative damage caused by free radicals (Fabbrini et al., 2014). However, this would not seem a bit simple as, although uric acid is a strong antioxidant in the plasma, it has pro-oxidant properties in many cells (Lanaspa et al., 2012; Sautin and Johnson, 2008). Increased levels of insulin also cause urate absorption in the proximal tubule and may contribute to hyperuricemia. Therefore, it may be concluded that there are reciprocal relationships between hyperinsulinemia and hyperuricemia in individuals with MetS.

Previous studies showed increased uric acid levels in BD (Albert et al., 2015) and lower uric acid in MDD (Chaudhari et al., 2010; Wen et al., 2012). Nevertheless, we were unable to find any changes in uric acid between patients with MDD and BD and normal controls (Bortolaschi et al., 2015). Allopurinol, the prototypical uric acid lowering agent, appears to have equivocal effects in mood disorders, with positive and negative trials published (Jahangard et al., 2014; Machado-Vieira et al., 2008; Weiser et al., 2014). Aging and increased microbial activity, both risk factors for MetS in mood disorders, trigger NLRP3 inflammasome activation, which can be alleviated by melatonin (Volt et al., 2016). Decreased melatonin is a genetic risk factor for mood disorders, especially BD (Anderson and Maes, 2015a,b), but also MDD, where it may act to modulate IL-6 trans-signaling (Anderson et al.,

2013), with IL-6 being highly produced by adipocytes and IL-6 trans-signaling causing recruitment of macrophages into adipose tissue (Kraakman et al., 2015).

3.5. IO & NS pathways in mood disorders

BD and MDD are associated with increased levels of acute phase proteins, including C-reactive protein (CRP) and haptoglobin, adhesion molecules and complement factors (Maes, 2008). The complement system has a significant function in innate and adaptive immune pathways and alterations in complement factor H (CFH), which acts as a regulator of the alternative pathway of the complement cascade (Zhang et al., 2016). Another interesting finding is that a polymorphism of CFH gene, rs1061170, has been associated with younger age at onset of MDD in a Chinese population showing the complexity interaction between the genome and mood disorders (Zhang et al., 2016).

Cytokines are soluble mediators released by a variety of cells, both at the periphery by macrophages and lymphocytes as well as centrally by astrocytes and microglia, which act either synergistically or antagonistically. Inflammation, as measured by pro-inflammatory cytokines and chemokines, is an important predictor of the course of BD, perhaps especially of depressive relapse (Bond et al., 2015). Excessive and/or prolonged activation of cytokine networks in the central nervous system (CNS) can promote an interconnected suite of abnormalities that are relevant to diminished neurotrophic support, decreased neurogenesis, increased glutamatergic activation, oxidative stress and astrocyte apoptosis as well as dysregulation of glial/neuronal interactions and cognitive dysfunction (Maes, 2009; Miller et al., 2009). The reduction in neuroprotective markers, which indicates an impaired neuroprotection, might play an important role in the pathophysiology of major depression (Myint et al., 2006).

Oxidative and nitrosative stress can result from either diminution of antioxidant defenses or increased production of reactive nitrogen species (RNS) or reactive oxygen species (ROS) that are constantly produced in the context of mitochondrial energy generation (Andreazza et al., 2008; Berk et al., 2008). An imbalance between oxidant and antioxidant mechanism contributes to accumulation of ROS/RNS, inducing damage to deoxyribonucleic acid (DNA), proteins, lipids and mitochondria which in turn may contribute to telomere shortening and neuronal degradation (Andreazza et al., 2008; Moylan et al., 2014).

Alterations in antioxidant enzymes in BD have been reported with increases in superoxide dismutase (SOD) activity during the manic and depressed phases of BD and decreased catalase (CAT) activity in euthymic patients with BD (Andreazza et al., 2007). Additionally, high SOD levels were evident in the prefrontal cortex (PFC), but not in the hippocampus, in postmortem MDD patients versus healthy controls (Michel et al., 2007). Patients during acute depressive episodes have significantly higher activity levels of antioxidant enzymes, such as SOD and CAT, than healthy controls (Galecki et al., 2009). This was in accordance with another study which found a significant increase in serum SOD in patients with MDD in comparison to healthy controls (Khanzode et al., 2003).

Antioxidant defenses, such as lowered HDL-c, zinc and coenzyme Q10 (Morris et al., 2013), as well as vitamin D and E levels were found in MDD patients and contribute to the detrimental effects of increased IO & NS (Maes et al., 2011b). Zinc, for example, is a trace element and an important co-factor for various enzymes as well as being necessary for DNA synthesis, protein conformation, membrane stabilization and membrane protection against lipid peroxidation (Maes et al., 1999d). There are different mechanisms that explain the role of zinc in promoting positive effects, including protection conferred by zinc against the production of inflammatory cytokines and IO & NS activation (Connell et al., 1997; Maes et al., 2011e). Paraoxonase 1 (PON1) is a potent antioxidant, which protects against lipid peroxidation (Bortolaschi et al., 2014a,b; 2015). Plasma PON1 activity is lower in patients with mood disorders, either BD or MDD (Bortolaschi et al.,

2014a,b).

A meta-analysis indicates that patients with BD have increased lipid peroxidation, as assessed by elevated levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) (Andreazza et al., 2008). Patients suffering from acute depressive episodes have significantly higher levels of MDA than healthy controls (Galecki et al., 2009; Khanzode et al., 2003; Maes et al., 2011d). Another indicant of increased lipid peroxidation in MDD is that serum oxidized LDL (OxLDL) antibodies are increased in MDD as compared to normal controls (Maes et al., 2010). Another study in patients with BD in remission did not find a correlation with cognitive impairment and O&NS biomarkers (MDA, SOD) and these findings suggest that O&NS levels may be more related to state than trait markers of this disease (Aydemir et al., 2014).

Depression is also accompanied by signs of nitrosative and nitro-oxidative stress. MDD is accompanied by signs of hypernitrosylation (that is nitric oxide (NO) or nitroso-binding to proteins) and auto-immune responses to NO adducts (Maes et al., 2013b; Maes et al., 2011c). NO is an important driver of many central processes, although high levels are associated with neuronal damage and apoptosis (Morris et al., 2016), with the increased levels of NO in MDD being linked to cognitive impairment (Talarowska et al., 2012). There is also evidence that MDD is accompanied by increased protein nitration (that is binding of a nitrogen dioxide (NO₂) molecule to proteins). For example, a comparison study of the early and late stages of BD with healthy controls, indicates that those in the late stage of illness showed increased activity of 3-nitrotyrosine with increased levels of 3-nitrotyrosine evident in the early stage of illness (Andreazza et al., 2009). Plasma nitric oxide by-products (NOx) levels are significantly higher in suicidal depressive patients than non-suicidal depressive patients or healthy controls (Kim et al., 2006). This is in accordance with another study, in which individuals with a history of suicide attempts had significantly higher levels of NOx and lipid hydroperoxides and lowered total radical trapping antioxidant parameter (TRAP), as compared to individuals without suicide attempts (Vargas et al., 2013b). Increased nitrosylation and nitration in MDD may be the consequence of an increased production of NO by increased production of inducible nitric oxide synthase (iNOS) (Galecki et al., 2012; Jankovic et al., 2016).

There is now also evidence that increased gut permeability (leaky gut) and the consequent increased translocation of gram-negative commensal bacteria may play a role in the pathophysiology of MDD (Maes, 2008). Thus, these authors detected that depression is accompanied by increased IgM and IgA responses to a number of gram-negative commensal bacteria suggesting increased bacterial antigens and endotoxin (lipopolysaccharide, LPS) in the peripheral blood and mesenteric lymph nodes. Moreover, the same authors reported that there are, in MDD, significant relationships between increased IgA/IgM responses to commensal bacteria (indicating leaky gut) and signs of immune activation and O&NS (Maes et al., 2013a). It is known that LPS may activate a signaling cascade that elicits pro-inflammatory responses through activation of the Toll-Like Receptor 4 (TLR4) complex (Lucas and Maes, 2013a).

Also life style factors, such as physical activity and diet, may be associated with activated IO & NS pathways in MDD and BD. Lack of physical activity has been recognized as a major health problem in many countries, especially for the population that are living in urban centers (WHO, 2003). In a community-based study, lower levels of physical activity in childhood were associated with depression in adulthood (Jacka et al., 2011). IO & NS pathways are activated in people with a sedentary lifestyle, possibly increasing the risk to develop mood disorders in this population (Gomes et al., 2012; Moylan et al., 2014). However, a healthy dietary pattern was associated with a reduced likelihood of depressive symptoms, especially for those comorbid with T2DM (Dipnall et al., 2015) with the consumption of nutrient-dense foods, modulating depression, although not anxiety disorders (Jacka et al., 2012). As such, variations in diet are likely to interact with factors such as physical inactivity that increased depres-

sion, at least in part, via IO & NS regulation.

3.6. Review of IO & NS pathways in MetS

Adipose tissue induces chronic latent inflammation via adipokines and pro-inflammatory cytokines. Adipokines influence satiety sensation and pancreatic insulin responses (Lemche et al., 2016). The chronic low-level inflammation in adipose tissue is based on T-cell and macrophage accumulation (Pavlov and Tracey, 2012). An activated HPA axis with increased cortisol levels can contribute to the development of obesity and insulin resistance in MetS subjects (Lemche et al., 2016; Pavlov and Tracey, 2012). Moreover, increased levels of acute phase proteins, including CRP (Hosseinzadeh-Attar et al., 2016) and haptoglobin (Hamalainen et al., 2012), adhesion molecules (Guarner and Rubio-Ruiz, 2014) and complement factors (Vlaicu et al., 2016) also are found in MetS patients. Interestingly, high levels of CRP are associated with cognitive dysfunction in subjects with MetS (Dik et al., 2007). Complement proteins can be synthesized by adipose tissue and can modulate lipid metabolism and hyperglycemia (Vlaicu et al., 2016). Furthermore, adipose tissue also produces pro-inflammatory cytokines like IL-6 and TNF α , and activated nuclear factor-kappa B (NF- κ B) pathways (Lemche et al., 2016).

Oxidative stress pathways have emerged as playing a central role in MetS (Hutcheson and Rocic, 2012; Rani et al., 2016). Increased levels of MDA have been described in subjects with MetS, obesity and MDD (He et al., 2009; Maes et al., 2011e; Sankhla et al., 2012). One of the main criteria found in different definitions of MetS are the dysfunctions in lipid metabolism evidenced by low levels of HDL-c and high levels of triglycerides (Alberti et al., 2009). It is also known that HDL-c has a significant antioxidant activity and therefore lowered levels of HDL-c in the MetS may be one of the several mechanisms explaining activated IO & NS pathways (Hutcheson and Rocic, 2012). In MetS subjects, PON1 activity is lowered and is associated with an increased lipid peroxidation (Senti et al., 2003). PON1 Q192R genotypes and interactions between genotypes X smoking are risk factors for MetS which together with lowered HDL-c and increased body mass and age may contribute to MetS (Bortolasci et al., 2014a,b). Patients with insulin resistance have high MDA levels and associated waist-to-hip ratio (Lee, 2001).

Obesity has been associated with an increased production of NO produced by increased iNOS (Jankovic et al., 2016). This process can be potentialized by impaired NOS activity in adipocytes following insulin resistance (Rani et al., 2016). NO has a key central regulator of energy metabolism responding to imbalances in insulin sensitivity in adipose tissue (Litvinova et al., 2015). There is also a significant association between MetS and increased NOx (Caimi et al., 2012; Ghasemi et al., 2013).

Dysfunctions in others antioxidant defenses include changes in SOD, catalase and glutathione peroxidase (GpX) activity (Baez-Duarte et al., 2016). Furthermore, decreased levels of glutathione (GSH) can occur in the MetS leading to enhanced ROS formation (Bonomini et al., 2015). In physiological conditions, pancreatic β -cells have relatively reduced antioxidant levels, including GpX and catalase, and due to a high metabolic activity are more vulnerable to oxidative stress leading to dysfunctions in insulin pathways (Keane et al., 2015). Furthermore, polymorphisms in genes that codify for antioxidant enzymes including superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione peroxidase (GpX1) are directly related to hypertension (Bonomini et al., 2015; Mansego et al., 2011).

The underlying stimulus for these metabolic derangements in obesity are not fully elucidated, however recent evidence in rodents and humans suggests that systemic, low level elevations of gut derived LPS may play an important role in obesity related, whole-body and tissue specific metabolic perturbations. Low-grade elevation in plasma LPS has been termed "metabolic endotoxemia" and this state is associated with a heightened pro-inflammatory and oxidant environ-

ment often observed in obesity. Given the role of inflammatory and oxidative stress in the etiology of obesity related cardio-metabolic disease risk, it has been suggested that metabolic endotoxemia may serve a key mediator of metabolic derangements observed in obesity (Boutagy et al., 2016).

4. Interconnections between IO & NS and metabolic pathways in the MetS and mood disorders

Activated IO & NS pathways and a pro-atherogenic lipid profile are found in mood disorders and the MetS. These conditions are accompanied by increased levels of pro-inflammatory cytokines, lipid peroxidation biomarkers, including MDA, and lowered levels of antioxidants, such as HDL-c, zinc and PON1, and increased atherogenic indices, including Castelli risk indices 1 and 2 and AIP (Nunes et al., 2015; Vargas et al., 2014a,b). We will now discuss some interconnected IO & NS and lipid pathways that may underpin the associations between MetS and mood disorders.

4.1. O & NS and lipid metabolism

As discussed above, shared metabolic risk factors between mood disorders with MetS and CVD include lowered serum levels of HDL-c, disorders in the reverse transport of cholesterol esters and lowered levels of n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (Maes et al., 1994, 1998, 2011e; Nunes et al., 2013a,b,c). The increased production of ROS by monocytes/macrophages, endothelial and vascular smooth muscle cells is an important factor in the early phases of CVD (Bortolasci et al., 2015; Fearon and Faux, 2009). Importantly, oxidative stress may oxidize HDL-c, which may have adverse consequences because HDL-c has anti-inflammatory, antioxidant and antithrombotic properties, as well as additionally transporting excess cholesterol to the liver (reverse cholesterol transport), thereby decreasing the cholesterol load and associated vascular inflammation (He et al., 2013a; Linsel-Nitschke and Tall, 2005). These oxidative processes, occurring in MetS and mood disorders, may modify LDL-c into oxidized-LDL due to prevalent oxidative conditions during both disorders. Increased levels of oxidized LDL-c in the blood circulation indicate higher risk for atherosclerosis and myocardial infarction (Bonomini et al., 2015). Increased oxidized-LDL antibodies are observed in atherosclerosis and depressed patients (Hulthe, 2004; Maes et al., 2010; Steinerova et al., 2001). By inference, depressed patients who have significantly increased serum oxidized-LDL antibodies (Maes et al., 2010) have increased lipid peroxidation and associated autoimmune responses directed against the neopeptides exposed when lipids are damaged. Increased serum oxidized LDL antibodies also indicate that those depressed patients are at risk for atherosclerosis or have already developed atherosclerotic lesions (Maes et al., 2010; Maes et al., 2011e). This is supported by data showing that youth with BD or MDD have increased risk of early CVD (Goldstein et al., 2015).

During LDL oxidation, neopeptides are formed that are strongly immunogenic and may result in the generation of IgG and IgM-mediated autoimmune responses (Mandal et al., 2005). IgG autoantibodies against oxidatively modified LDL reflect the effects of O & NS and lipid peroxidation *in vivo*. The oxidized LDL IgG autoantibodies are probably pro-atherogenic (Gounopoulos et al., 2007) and their presence predicts myocardial infarction and progression of carotid atherosclerosis (Maes et al., 2011e; Vaarala, 2000). Depression and CVD are additionally accompanied by increased oxidation of phospholipids which is another factor underpinning increased atherogenicity in mood disorders (Maes et al., 2011a).

MDA is a reactive aldehyde or reactive carbonyl compound that may modify proteins to generate advanced lipoxidation and ALE products. MDA is employed as a measure for lipid peroxidation and thus also for oxidative stress. ALEs have detrimental effects as they are pro-inflammatory, weaken the antioxidant defenses, and impair DNA

repair (Maes et al., 2011e). ALEs additionally play significant roles in atherosclerosis and neurodegenerative disorders (Maes et al., 2011e). Evidence is now accumulating that ALEs cause atherosclerosis progression, as they are pro-inflammatory, weaken the antioxidant defenses, and impair DNA repair (Aldini et al., 2007; Maes et al., 2011e). MDA is also capable of modifying LDL-c into MDA-LDL (malondialdehyde-modified-LDL), which is a chemical modification of LDL-c that reflects LDL-c peroxidation. MDA-LDL levels are significantly increased in atherosclerotic patients with elevated intima media thickness (Kametsu et al., 2005; Maes et al., 2011d). MDA-LDL may stimulate the accumulation of cholesterol esters in macrophages, which in turn can contribute to foam cell formation within atherosclerotic lesions (Gonen et al., 1987; Maes et al., 2011d). MDA has inhibitory effects on the nucleotide excision repair system through direct interactions with cellular repair proteins. This indicates that MDA sensitizes mutagenesis through DNA damage and inhibitory effects on DNA repair (Feng et al., 2006; Maes et al., 2011d).

In addition, MDD is accompanied by increased IgM-mediated autoimmune responses directed to MDA, indicating increased MDA formation and a natural autoimmune response to MDA aimed at counteracting the damage caused by lipid peroxidation (Moylan et al., 2014). Interestingly, there is also some evidence that T2DM and diabetes may be accompanied by autoimmune responses, including autoimmune responses directed against β cells and consequent accelerated β -cell death, the presence of self-reactive T cells and defects in regulatory T cells (Itariu and Stulnig, 2014). This condition is also labelled as autoimmune diabetes of the adult (LADA).

4.2. Antioxidants: zinc and PON1

Lowered serum zinc concentrations are detected in CVD patients and may be a risk factor for the development of CVD (Ghayour-Mobarhan et al., 2008; Maes et al., 2011e). Zinc deficiency plays a critical role in atherosclerosis particularly in patients who are genetically predisposed to develop activated IO & NS pathways. This may be explained as zinc is critical for the maintenance of vascular endothelial cell integrity during inflammation and because lower zinc may endanger the elongation of PUFAs thus causing lowered ω 3 PUFAs (Maes et al., 1999c, 2011e; Meerarani et al., 2000). Zinc also interferes with peroxisome proliferator activate receptors (PPAR) transactivation activity, which is important since PPAR can inhibit pro-inflammatory NF- κ B signaling (Maes et al., 2011e; Shen et al., 2008). Another mechanism whereby zinc reduces the atherogenic burden is by reducing iron-catalyzed free radical reactions (Jenner et al., 2007; Maes et al., 2011d). However, it should be noted that zinc when derived from red meat may increase CVD and depression (de Oliveira Otto et al., 2012), suggesting that the source of zinc may be relevant.

PON1 is an enzyme synthesized in the liver and secreted into plasma where it is bound to HDL particles. PON1 has strong antioxidant properties and is associated with HDL particles resulting in a PON1-HDL-c complex that protects HDL-c and LDL-c against oxidation (Ceron et al., 2014). By inference, PON1 protects against the key processes underpinning the pathophysiology of atherosclerosis (Bortolasci et al., 2014a,b). As described, plasma PON1 activity is lower in patients with BD, MDD and MetS especially when comorbid with nicotine dependence or tobacco use disorder (TUD). Lowered PON1 activity in both mood disorders and MetS may therefore result in decreased protection against oxidative damage of HDL-c and LDL-c which together with increased oxidative stress could lead to the increased oxidized-LDL and HDL-c and thus lowered HDL-c levels and increased atherogenicity (Bortolasci et al., 2014a,b). Recently, we observed that lowered PON1 activity in mood disorders is associated not only with lowered HDL-c levels and an increased Castelli risk 1 index but also with lowered quality of life, more disability and increased severity of depression and anxiety (Moreira et al., submitted).

4.3. Bacterial translocation and the TLR radical cycle

Under normal conditions the immune system is functionally and geographically separated from the gram-negative commensal gut bacteria by intact tight junctions binding gut epithelial cells. However, many factors can act to increase the permeability of the gut, by loosening tight junctions, including dietary factors such as saturated fats and alcohol, stress-induced cortisol (Martin-Subero et al., 2016), and neurodegenerative conditions such as Parkinson's disease (Anderson et al., 2017b, in press) and multiple sclerosis (Anderson et al., 2017a, in press). Also obesity is associated with altered gut microbiota composition (Konrad and Wueest, 2014). Diets rich in fat or low in fiber can change the microbiome and consequently impair gut barrier function (Konrad and Wueest, 2014).

Under conditions of increased gut permeability, gram-negative bacteria (and tiny partially digested food particles) can translocate over the gut into the mesenteric lymph nodes (MLNs) or the blood stream (Leonard and Maes, 2012). Once these bacteria are translocated, immunocytes can mount an IgA or IgM-mediated immune response directed against such foreign body invasion (Muraca et al., 2015). This alteration in the gut system, together with interrelated mesenteric adipose tissue inflammation can promote high levels of bacteria and bacteria-derived factors, pro-inflammatory cytokines and lipids into the portal circulation, resulting in the development of (hepatic) insulin resistance (Konrad and Wueest, 2014). Clinically depressed patients display higher IgM and IgA responses to LPS and antigens of gram-negative bacteria as a result of increased bacterial translocation, leading to the production of oxidative and nitrosative stress and pro-inflammatory cytokines (Lucas and Maes, 2013a). These processes in turn may disrupt the blood–brain barrier, leading to increased leukocyte infiltration into the central nervous system (Anderson et al., 2017b), which may contribute to processes of neuroprogression in mood disorders and other central conditions (Maes, 2008; Maes et al., 2012). Moreover, extracellular vesicles derived from gut commensal bacteria, called gut microbiota-derived outer membrane vesicles, can enter the blood and the brain thereby eliciting immune responses in the periphery and the brain as well (Muraca et al., 2015).

The activated inflammatory and oxidative pathways and increased bacterial translocation in both mood disorders and MetS may result in activation of a common pathway, i.e. the Toll-Like Receptor (TLR). Pattern recognition receptors (PRRs), which include TLR2 and TLR4, are an important part of the host defense system. PRRs recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage associated molecular patterns (DAMPs). TLRs recognize mycoplasma, fungus and viruses as well as LPS, a typical PAMP derived from gram-negative bacteria (Garate et al., 2013). Psychosocial stressors, also, may additionally upregulate TLR4 expression or activation (Lucas and Maes, 2013b).

The formation of redox-derived DAMPs, including MDA, oxidized LDL and oxidized phospholipids, may consequently activate the TLR4 complex, a phenomenon described as the TLR Radical cycle (Lucas and Maes, 2013a; Lucas et al., 2015). Through binding with the TLR2 and TLR4 complexes, LPS activates different intracellular signaling molecules, including NF- κ B and MAPK, thereby increasing expression of IO & NS genes (Lucas and Maes, 2013a; Lucas et al., 2015). LPS additionally activates the NOx family of NADPH oxidases, which, in turn, increases production of iNOS, NO, superoxide and peroxides as well as reducing the levels of CC16 and uteroglobin, an endogenous anti-inflammatory substance, which is lowered in depressed patients (Maes et al., 1999a). This is relevant to depression, as LPS administration increases nitrite, nitrate and MDA levels whilst decreasing brain GSH levels. Increased bacterial translocation also plays a role in the pathophysiology of congestive heart failure (CHF) and CVD (Maes et al., 2011d). Increased bacterial translocation is associated with CVD not only through activated IO & NS pathways as explained above, but also through direct modulation of cardiac cells, which express TLR2 and

TLR4 (Maes et al., 2011e). This explains that bacterial translocation may be accompanied by increased production of pro-inflammatory cytokines (Meng et al., 2008) and NF- κ B (Zang et al., 2007) in myocardial cells. Increased leaky gut and bacterial translocation may also trigger gut-derived inflammation which may become chronic and induce cardiostimulation, which subsequently worsens clinical symptoms of CVD and predicts increased mortality (Charalambous et al., 2007; Sandek et al., 2008). The attenuation of bacterial translocation, through antibiotic-induced intestinal decontamination can reduce stress-induced neuroinflammation, indicating that stress-induced neuroinflammation is at least partially caused by increased bacterial translocation (Anderson and Maes, 2015a,b; Moylan et al., 2014). Bacterial decontamination of the gut and thus the subsequent decrease in bacterial translocation improve also the condition of heart disease patients (Charalambous et al., 2007). Finally, activation of the TLR-Radical Cycle may cause chronic inflammation and especially chronic O & NS, which may further aggravate the immune pathophysiology of mood disorders and MetS.

4.4. BMI and adipocytes

Increased BMI can lead to a high atherogenic lipid profile and insulin resistance, which both strongly predict MetS (Bortolasci et al., 2015). In addition, elevated BMI is a significant contributor to activated immune-inflammatory pathways also in BD, more so even than recent mood illness severity (Bond et al., 2015). During obesity, enlarged mature adipocytes can activate macrophages in the expanded adipose tissue, leading to the release of pro-inflammatory cytokines that cause a chronic and low-grade inflammatory state. Those changes are metabolically toxic and thus, can interfere with the regulatory network of neural circuits, impair the differentiation of pre-adipocytes and contribute to excessive lipid storage in other tissues (Gustafson et al., 2009; Moylan et al., 2014). Enlarged adipocytes may prevent the adequate diffusion of oxygen from blood vessels, leading to adipose tissue hypoxia, which acts with low-grade inflammation, to mediate ethanol induced glucose intolerance (He et al., 2015). However, recent work in murine enlarged adipocytes shows such lipid-overload to provoke insulin resistance independent of inflammation (Kim et al., 2015).

Adipocytes produce biologically active molecules known as adipokines (or adipocytokines) that have pro-inflammatory or anti-inflammatory effects, including leptin and adiponectin. Leptin is a pro-inflammatory cytokine that plays a key role in regulating energy intake and expenditure and signals the brain when adipocytes become enlarged to modify appetite and behavior modifications (Jequier, 2002). Circulating levels of leptin and TNF- α are elevated in obesity and raised levels of both factors have been reported in depression (Pasco et al., 2008). As with insulin, raised levels of leptin can lead to leptin resistance, which is evident in BD and MDD with atypical features (Mansur et al., 2016; Milaneschi et al., 2015). By contrast, adiponectin levels, which have anti-inflammatory effects, may be reduced in obesity and depression (Leo et al., 2006; Ryo et al., 2004). Adipose tissue dysregulation is considered an important source of ROS (Furukawa et al., 2004), with overweight patients with MetS having elevated levels of advanced oxidation products (AOPP) and TRAP compared to healthy controls (Venturini et al., 2012). As such, the complexity of different genetic, epigenetic and environmental contributions to BMI and MetS are likely to partially overlap with MDD and BD, in turn contributing to variations in their associations with IO & NS (Anderson et al., 2016; Anderson and Maes, 2014). The above findings may explain that the relationship of BMI with MDD and BD, reported in some but not all studies, may be mediated, in part, by wider aspects of IO & NS (Bortolasci et al., 2015; Mokdad et al., 2003; Vargas et al., 2013a).

4.5. Sirtuins

Sirtuins (SIRT) influence a broad range of cellular metabolic processes and shows different subcellular localization (Song and Kim, 2016). Silent information regulator T1 (SIRT1) exists in the nucleus (Morris et al., 2011) and has mitochondrial regulatory, neuroprotective (Mallick and D'Mello, 2014) and anti-inflammatory functions (Ye et al., 2013). SIRT1 also has effects on neurotransmitter modulation by regulation of monoamine oxidases MAO-A (Libert et al., 2011) and contributes to the regulation of glucose (Mortuza et al., 2013) and lipid metabolism (Lomb et al., 2010), thereby linking SIRT1 to important pathways responsible for body metabolism (Song and Kim, 2016). Moreover, the circadian system controls important brain systems that regulate affective and metabolic functions (Barandas et al., 2015). Sleep disorders have been related to increasing risk of both metabolic and psychiatric disorders, including obesity, type 2 diabetes, depression and suicide (Depner et al., 2014; Robillard et al., 2013). Chronic cortisol levels and HPA axis dysfunction has been identified as a common pathway between diabetes, obesity, and mood disorders (Nicolaidis et al., 2014). The CLOCK and BMAL1, core components of the clock machinery, have important functions in the regulation of gluconeogenesis and lipid metabolism and can be modulated by SIRT1 (Barandas et al., 2015; Orozco-Solis and Sassone-Corsi, 2014).

5. Not only mood disorders but also the MetS may cause neuroprogression

Neuroprogression is the progressive process of IO & NS-related changes in increased neurotoxicity, excitotoxicity and apoptosis and reduced neurogenesis and neuronal plasticity (Berk et al., 2011; Bortolato et al., 2016a,b; Maes et al., 2013b; Moylan et al., 2013). Longer and more frequent mood episodes appear to increase vulnerability to further relapse, facilitating an accelerating and progressive illness course associated with functional decline (Berk et al., 2011; Moylan et al., 2013). Many pathways can contribute to the development of neuroprogression in mood disorders, like the increased levels of pro-inflammatory cytokines and cell-mediated immune (CMI) cytokines, which lead to the increased HPA axis activation and triggering of the indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) pathway (Maes et al., 2007). TRYCATs exert direct effects on mitochondria increasing oxidative stress and impairing mitochondrial energy production, leading to decreased synthesis of serotonin and neurotrophins (Moylan et al., 2013). These effects increase the individual's vulnerability to develop further episodes characterized by progressive neuro-cognitive and functional decline (Talarowska et al., 2016). MetS has been associated with an enhanced risk of stroke and deficits in many cognitive domains (Arenillas et al., 2007; Yates et al., 2012). For example, in hypertensive elderly subjects, MetS predicts an accelerated decline in cognitive function after one year (Viscogliosi et al., 2016). Older adults with MetS and a history of depression appear to have adverse impacts on cognition probably induced by activated IO & NS pathways (Chang et al., 2014; Viscogliosi et al., 2013). However, inconsistent results have been shown for the association between MetS and dementia (Trevino et al., 2015). Age appears to be a confounding factor in the association between the MetS and cognitive decline with regards to activated IO & NS pathways (Siervo et al., 2014; Tucek et al., 2013). It is important to add that high calorie intake can contribute to the development of a neurodegenerative process with cognitive failure in animals, suggesting complex interactions between the different factors involved (Trevino et al., 2015).

6. Comorbid mood disorders, tobacco use disorder (TUD) and MetS

The co-occurrence BD/MDD and MetS with TUD is common and these diseases share genetic, inflammatory and oxidative stress path-

ways (Bortolasci et al., 2014a,b; Nunes et al., 2013a; Nunes et al., 2015). The prevalence of current smoking in BD is 68.8% and in MDD is 36.6%; however, the lifetime prevalence of smokers is about 82.5% in BD and 59% in MDD (Lasser et al., 2000). The mortality from tobacco-related diseases is about 50% in patients diagnosed with MDD and 48% in BD (Callaghan et al., 2014). MetS has been reported to be more frequent in active smokers than in those who had never smoked or had quit smoking (Chen et al., 2008). The co-occurrence of TUD and BD is considered to exemplify gene-environment interactions, where most traits fall on a continuum between genetic and environmental factors (Heffner et al., 2011).

As to the lipid profile, it is well known that cigarette smoking increases plasma levels of LDL-c, total cholesterol, and triglycerides, but decreases HDL-c (Takata et al., 2014). Cigarette smoking can alter the critical enzymes of lipid transport, lowering lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) activity and changing cholesterol ester transfer protein (CETP) and hepatic lipase activity, which attributes to its impact on HDL-c metabolism and HDL-c subfractions distribution (He et al., 2013b). Also, HDL-c is susceptible to oxidative modifications by cigarette smoking, which makes HDL-c become dysfunctional and lose its atheroprotective properties in smokers (He et al., 2013b).

Also, in our studies we found that comorbid TUD and mood disorders was accompanied by significantly increased atherogenicity (as measured with AIP) as compared with TUD or mood disorders, alone (Nunes et al., 2015). These effects are attributable to the combined and cumulative effects of mood disorders and TUD lowering HDL-c levels. Fig. 1 shows the cumulative effects of TUD and mood disorders lowering HDL-c levels and thus increasing atherogenicity in comorbid TUD and mood disorders.

Patients with comorbid mood disorders and TUD exhibit alterations in levels of IO & NS biomarkers, including increased NOx, lipid hydroperoxides, AOPP and lower levels of TRAP compared to non-depressed never smokers (Vargas et al., 2013a). Plasma PON1 activity is significantly lower in patients with mood disorders comorbid with TUD than in mood disorders or TUD alone, while smoking significantly lowers PON1 activity (Bortolasci et al., 2014a,b).

Regarding shared genetic risks, several overlapping candidate genes for TUD and mood disorders have been identified, including genes that encode: 1) catechol-O-methyltransferase (COMT); 2) the dopamine transporter; and 3) the serotonin transporter (McEachin et al., 2010). Genetic polymorphisms of the glutathione-S-transferase theta-1 (*GSTT1*) and glutathione-S-transferase μ -1 (*GSTM1*) can lead to a lack of these enzymes that play a key role in cellular detoxification (Hayes and Pulford, 1995). Some genetic polymorphisms in TUD and BD and MDD are associated with glutathione S-transferase, such as *GSTM1* and *GSTT1*, and the *STin2VNTR* polymorphism of the serotonin transporter (5-HTT), involving a variable number of tandem repeats in the functional 5-HTT intron (Nunes et al., 2015). Gene variants of 5-HTT have been associated with TUD comorbid with mood disorders, either BD or MDD. The *STin2VNTR* has been associated with mood disorders and TUD (Pizzo de Castro et al., 2015). The *STin2.12* allele was described as positively associated with the co-occurrence of TUD and DD and BD while the *STin2.10/10* genotype was described as negatively associated with it (Pizzo de Castro et al., 2015).

7. New drug targets in comorbid MDD/BD and the MetS

Fig. 2 shows the complex inter-relationships of MetS with BD/MDD and IO & NS pathways. Based on our review we conclude that shared pathways underpinning the MetS and mood disorders are activated IO & NS pathways together with increased atherogenicity, which is strongly associated with lowered HDL-c levels. These findings suggest that the association between IO & NS and metabolic pathways may be new drug targets that may contribute to the development of novel treatments for comorbid mood disorders and MetS. This may highlight new opportunities for combinatorial treatments with antidepressants in

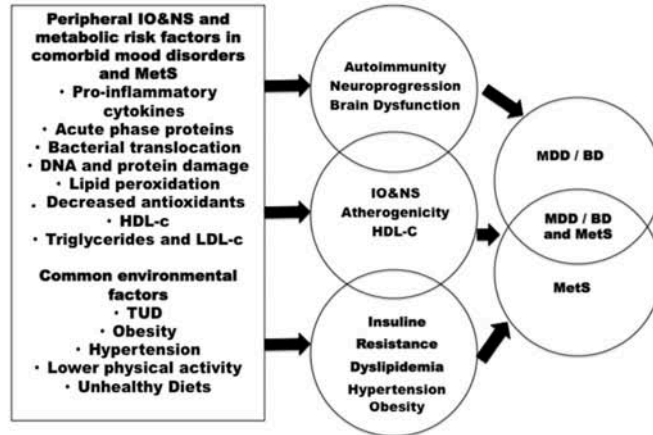


Fig. 2. Relationship between IO & NS and metabolism that contribute to BD and MDD.

preventing or reducing atherogenicity in comorbid MetS and mood disorders. For example, statins used to prevent heart disease by reducing cholesterol, also reduce inflammation and protect against oxidative damage, with potential as MDD treatment (Gougol et al., 2015; Redlich et al., 2014), while antidepressants have anti-IO & NS effects (Maes et al., 2012).

Fig. 3 shows new possible add-on treatments of comorbid MetS and MDD/BD and of increased atherogenicity in MDD/BD. This figure and following discussion are based on those of a previous paper reviewing new drug targets in depression, e.g. inflammatory pathways, immune pathways, oxidative pathways and lowered antioxidant levels (Maes et al., 2012). In addition to immune-inflammatory targeted treatments (e.g. acetylsalicylic acid, statins, cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors, omega-3 polyunsaturated fatty acids, etc) and antioxidant treatments, such as N-Acetyl cysteine (NAC) also lifestyle interventions (e.g. diets and physical activities) may serve as adjunctive treatment in comorbid MetS and MDD/BD.

A first possible add on treatment for comorbid mood disorders and MetS targeting inflammatory and oxidative pathways is curcumin, a food additive commonly used in Indian culinary, which has an antidepressive effect by modulating IO & NS pathways and neuroprogression as well (Kulkarni et al., 2009). Curcumin also inhibits the

cyclooxygenase-2 (COX-2) isoenzyme, transcription of NF-κB and blocks the synthesis of inducible nitric oxide synthase (iNOS) enzyme (Song and Wang, 2011). The antioxidant effects of curcumin have been shown to attenuate adriamycin-induced cardiotoxicity (Venkatesan, 1998) and prevent diabetic cardiovascular complications (Ghosh et al., 2015). Furthermore, curcumin can protect against the pathological changes seen in atherosclerosis (Wongcharoen and Phrommintikul, 2009) by decreasing serum cholesterol levels and by its anti-thrombotic (Srivastava et al., 1985), anti-proliferative (Huang et al., 1992), and anti-inflammatory (Jurenka, 2009) effects.

Resveratrol, another strong antioxidant and polyphenol, exerts antidepressant-like effects in rats exposed to chronic unpredictable mild stress (Liu et al., 2016). These antidepressant effects can in part be explained by its antioxidant actions and up-regulation of the phospho-Akt and mTOR pathway in the hippocampus (Liu et al., 2016). Resveratrol exhibits cardioprotective properties, which involve antioxidant and anti-inflammatory effects by targeting AMP-activated protein kinase (AMPK), SIRT1 and NO (Kuno et al., 2015; Raj et al., 2015). Resveratrol also has antihypertensive effects and can decrease plasma triglyceride and LDL-c levels, while increasing HDL-c (Bonnefont-Rousselot, 2016).

Accumulating pre-clinical evidence provides support for the concept

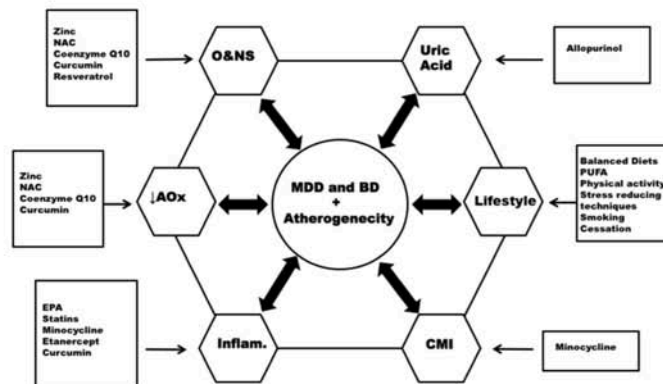


Fig. 3. New drug targets to treat comorbid MetS and MDD/BD. Possible adjunctive treatments targeting anti-inflammatory, antioxidant and oxidative pathways.

that TNF- α inhibition may alleviate depressive-like behavior (Bortolato et al., 2015) and exert pro-cognitive effects (Rafferty et al., 2012). TNF- α antagonism has a cardioprotective effect by alleviating myocardial ischemia-reperfusion injury via downregulation of adiponectin in animals and partly via Notch1 signaling-mediated promoting suppression of IO & NS pathways (Gao et al., 2015; Pei et al., 2015). Etanercept, a TNF- α antagonist, reduces the cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis (Di Minno et al., 2016). Etanercept decreases microglial activation and prevent neuronal damage in animal models of ischemic and traumatic brain injury (Tuttolomondo et al., 2014).

Minocycline, an anti-inflammatory tetracycline derivative, has antidepressant-like effects in rats as shown by positive forced swimming test (Molina-Hernandez et al., 2008). Minocycline exerts very promising neuroprotective effects such as inhibition of microglial activity, glutamate toxicity and caspase 1-dependent apoptosis produced by ischemic insults (Kikuchi et al., 2012; Liao et al., 2013). In rats, after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation, administration of minocycline significantly decreases microglial responses, TNF- α levels and neuronal death (Wang et al., 2015). The administration of minocycline significantly reduces the expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and matrix metalloproteinase (MMP)-9 and enhances stability of atherosclerotic plaques in animal models having an equally effect as Atorvastatin (Gao et al., 2013).

Eicosapentaenoic acid (EPA), one of the ω 3 PUFAs, has a significant antidepressant activity (Lin and Su, 2007), probably due to suppression of pro-inflammatory products and Th-1-like cytokines and enhancing neurogenesis (Song and Wang, 2011). Many studies have indicated that ω 3 PUFA consumption may lower cardiovascular risk (Kakoti et al., 2015). The suggested mechanisms associated with the benefits of ω 3 PUFAs are stabilization of plaque formation, normalizing blood pressure, and anti-inflammatory properties (Chaddha and Eagle, 2015; Kakoti et al., 2015). Furthermore, ω 3 PUFAs lower triglyceride levels and may increase HDL-c levels (Chaddha and Eagle, 2015).

Coenzyme Q10 has important anti-IO & NS properties via the suppression of NF- κ B and through the modulation of the transcription of genes governing the pro-inflammatory JAK/STAT pathway (Bortolato et al., 2016a,b). In rats, treatment with coenzyme Q10 has antidepressant activity in part by maintaining mitochondrial function and its well documented antioxidant properties (Aboul-Fotouh, 2013). Coenzyme Q10 may be recommended to patients at risk for cardiovascular disease as an adjunct to conventional treatment (Yang et al., 2015). Coenzyme Q10 can help prevent the development of endothelial dysfunction by preventing IO & NS, for example in hypertension patients with lowered coenzyme Q10 levels (Gao et al., 2011; Yang et al., 2015). Moreover, in animal models, coenzyme Q10 can have anti-diabetic effects showing a promising effect as dietary supplement in the management of diabetic encephalopathy (Motawi et al., 2016).

Clinical studies show a significant benefit of zinc supplementation as an antidepressant (Nowak et al., 2005). The potential antidepressant effect of zinc may be explained by anti-IO & NS activities and effects on neuroprogression, including neuroplasticity, N-methyl-D-aspartate (NMDA)-receptors and neurogenesis (Szewczyk et al., 2011). Inadequate zinc nutritional status has been associated with an increase in risk for coronary heart disease (Lee et al., 2015). This could be explained by effects on acute redox stress in cardiomyocytes and prevention of inflammatory processes triggered during myocardial damage (Lee et al., 2015). A systematic review showed that lowered zinc is associated with increased cardiovascular risk in 6 case-control studies but not in 2 cohort studies (Hashemian et al., 2015).

N-Acetylcysteine (NAC) has been successfully used in the management of BD and MDD patients (Berk et al., 2013; Deepmala et al., 2015; Fernandes et al., 2016). Interestingly, NAC has been shown to have a significant impact on blood pressure in patients with type 2 diabetes (Goszcz et al., 2015; Martina et al., 2008). NAC also reduces platelet-monocyte interactions, a marker and potential mediator of cardiovascular disease, in patients with type 2 diabetes (Goszcz et al., 2015;

Treweeke et al., 2012). Intravenous infusion of NAC during thrombolysis was associated with a decrease in infarct size and better preservation of left ventricular function and reduction of thrombotic propensity. Therefore, it was concluded that NAC might be an alternative therapy to aspirin in type-2 diabetes patients (Gibson et al., 2011; Marchetti et al., 1999).

Allopurinol is widely used in the treatment of hyperuricemia and gout, but it is also a strong antioxidant by inhibiting xanthine oxidase, which catalyzes the conversion of hypoxanthine, via xanthine, to uric acid (Goszcz et al., 2015). Importantly, studies with depression subjects have found high levels of xanthine oxidase (Herken et al., 2007). Allopurinol might have antidepressant effects by increasing serotonin due to inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase (Becking and Johnson, 1967; Gurbuz Ozgur et al., 2015; Karve et al., 2013). Allopurinol also has been used in acute mania showing benefits as adjuvant therapy but not as monotherapy (Akhondzadeh et al., 2006; Jahangard et al., 2014; Machado-Vieira et al., 2008; Weiser et al., 2014). Allopurinol has been studied as a potential adjunct therapy for cardiovascular disease in pre-clinical studies showing a decrease in mortality and increase in left ventricular function in animal models of heart failure (Naumova et al., 2005; Stull et al., 2004). However, randomized clinical trials have failed to replicate these beneficial findings (Givertz et al., 2015; Nasr and Maurice, 2010).

Statins have been used as an important drug in the treatment of atherosclerosis (Bragg and Walling, 2015; Menon et al., 2015). A recent meta-analysis suggests that statins could be useful as an adjunctive treatment of depressive symptoms (Kohler et al., 2016; Salagre et al., 2016). The antidepressive effect of simvastatin may be explained by targeting neurotransmitters, such as dopamine, IO & NS pathways including the TRYPATs pathway and NMDA receptor activity (Mabuchi et al., 2007b). However, simvastatin could reduce levels of coenzyme Q10 by around 40% showing the importance of medical interactions in the treatment of mood disorders (Anderson and Maes, 2014; Mabuchi et al., 2007a).

8. Conclusions

Mood disorders and the MetS show a high degree of comorbidity, which is closely related to activated IO & NS pathways, increased atherogenicity (increased AIP, Castelli indices) and lower levels of endogenous anti-inflammatory agents and antioxidants. Given the IO & NS and metabolic dysregulations both peripherally and centrally, BD and MDD may be viewed as systemic disorders including metabolism and brain. Measuring these IO & NS and metabolic biomarkers may be useful to delineate MDD/BD patients at risk for comorbid CVD. Moreover, these pathways may be targeted to treat and prevent MDD/BD comorbid with MetS. We review new treatments, e.g. drugs and antioxidant supplements and lifestyle modifications, which may be used to target those pathways.

List of abbreviations

BD	Bipolar Disorder
MDD	Major Depressive Disorder
BMI	Body Mass Index
HOMA	homeostasis model assessment
HOMA2	updated homeostasis model assessment
HOMA2IR	Insulin Resistance Homeostasis Model Assessment
HOMA2S	insulin sensitivity homeostasis model assessment
HOMA2B%	beta-cell function homeostasis model assessment
NLR	Nucleotide-binding oligomerization domain (Nod)-Like Receptors
NLRP3	Nod-Like Receptors pyrin domain containing 3
CFH	complement factor H
DNA	Deoxyribonucleic acid
NF- κ B	nuclear factor-kappa B

GSH glutathione
 PUFAs polyunsaturated fatty acids
 PPAR peroxisome proliferator activate receptors
 SIRT6 Sirtuins
 SIRT1 Silent information regulator T1
 COX-2 inhibitors cyclooxygenase-2
 5-HTT *STn2VNTR* polymorphism of the serotonin transporter
 AMPK AMP-activated protein kinase
 NMDA *N*-methyl-D-aspartate
 IO & NS Oxidative And Nitrosative Stress
 AIP Atherogenic Index Of Plasma
 HDL-c High-Density Lipoprotein Cholesterol
 LDL-c low density lipoprotein cholesterol
 OxLDL serum oxidized LDL
 BDNF Brain-Derived Neurotrophic Factor
 IDF International Diabetes Foundation
 HPA Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis
 PICs Pro-inflammatory Cytokines
 TNF- α Tumor Necrosis Factor-Alpha
 IL-6 Interleukin-6
 IL-6R Interleukin 6 Receptor
 IL-1 β Interleukin-1 Beta
 IL-18 Interleukin-18
 CRP C-Reactive Protein
 TRYCAT Tryptophan Catabolites
 O & NS Oxidative and Nitrosative Stress
 Mets Metabolic Syndrome
 MeSH Medical Subject Headings
 CNS Central Nervous System
 IFN- γ Interferon-Gamma
 TGF- β Transforming Growth Factor Beta-1
 IL-1Ra IL-1 Receptor Antagonist
 G-CSF Granulocyte Colony-Stimulating Factor
 Stnfr1 Soluble TNF Receptor-1
 Stnfr2 Soluble TNF Receptor-2
 CXCL10 C-X-C motif cytokine ligand 10
 CREB Calcium/Cyclic AMP Responsive-Element-Binding Protein
 IDO Indoleamine 2,3-Dioxygenase
 TDO Tryptophan 2,3-Dioxygenase
 MAPK Mitogen Activated Protein Kinases
 RNS Reactive Nitrogen Species
 ROS Reactive Oxygen Species
 SOD Superoxide Dismutase
 CAT Catalase
 PFC Prefrontal Cortex
 TBARS Thiobarbituric Acidic Reactive Substances
 NO Nitric Oxide
 NOx nitric oxide by-products
 iNOS inducible nitric oxide synthase
 Gpx Glutathione Peroxidase
 GST Glutathione S-Transferases
 MDA Malonylaldehyde
 AOOP Advanced Oxidation Protein Products
 TRAP Total Radical Trapping Antioxidant Parameter
 MLNs Mesenteric Lymph Nodes
 LPS Lipopolysaccharides
 PRR Pattern Recognition Receptors
 TLR Toll-Like Receptor
 TLR4 Toll-Like Receptor 4
 PAMP Pathogen-Associated Molecular Patterns
 DAMP Damage-Associated Molecular Patterns
 CVD Cardiovascular Disease
 ATP III Adult Treatment Panel III Report
 T2DM Diabetes Mellitus Type 2
 NAC *N*-acetylcysteine
 TUD Tobacco Use Disorder

PON1 Paraoxonase 1
 GSTT1 Glutathione-S-Transferase Theta-1
 GSTM1 Glutathione-S-Transferase M-1

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest with any commercial or other association in connection with the submitted article.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge gratefully the Health Sciences Postgraduate Program at the State University of Londrina, Brazil. This work was supported by CNPq (grants numbers: 470344/2013-0 and 465928/2014-5). AFC is supported by a research fellowship from CNPq (level II; Brazil).

References

- Aboul-Fotouh, S., 2013. Coenzyme Q10 displays antidepressant-like activity with reduction of hippocampal oxidative/nitrosative DNA damage in chronically stressed rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 104, 105–112.
- Akhondzadeh, S., Milajerd, M.R., Amini, H., Tehrani-Dooost, M., 2006. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disord.* 8 (5 Pt 1), 485–489.
- Albert, U., De Cori, D., Aguglia, A., Barbaro, F., Bogetto, F., Maina, G., 2015. Increased uric acid levels in bipolar disorder subjects during different phases of illness. *J. Affect. Disord.* 173, 170–175.
- Alberti, K.G., Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., Cleeman, J.I., Donato, K.A., Fruchart, J.C., James, W.P., Loria, C.M., Smith Jr., S.C., International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; Hational Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity, 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120 (16), 1640–1645.
- Alberti, K.G., Zimmet, P., Shaw, J., Group, I.D.F.E.T.F.C., 2005. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 366 (9491), 1059–1062.
- Aldini, G., Dalle-Donne, I., Facino, R.M., Milzani, A., Milzani, A., Carini, M., 2007. Intervention strategies to inhibit protein carbonylation by lipoxidation-derived reactive carbonyls. *Med. Res. Rev.* 27 (6), 817–868.
- Anderson, G., Maes, M., 2014. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Curr. Pharm. Des.* 20 (23), 3812–3847.
- Anderson, G., Jacob, A., Bellivier, F., Geoffroy, P.A., 2016. Bipolar disorder: the role of the kynurenine and melatonergic pathways. *Curr. Pharm. Des.* 22 (8), 987–1012.
- Anderson, G., Kubera, M., Duda, W., Lason, W., Berk, M., Maes, M., 2013. Increased IL-6 trans-signaling in depression: focus on the tryptophan catabolite pathway, melatonin and neuroprogression. *Pharmacol. Rep.* 65 (6), 1647–1654.
- Anderson, G., Maes, M., 2015a. Bipolar disorder: role of immune-inflammatory cytokines, oxidative and nitrosative stress and tryptophan catabolites. (1535-1645 (Electronic)).
- Anderson, G., Maes, M., 2015b. The gut-brain axis: the role of melatonin in linking psychiatric, inflammatory and neurodegenerative conditions. *Adv. Integr. Med.* 2 (1), 31–37.
- Anderson, G., R.M., Maes, M., 2017a. Multiple sclerosis: the role of increased gut permeability. *Curr. Pharm. Des.* (in press).
- Anderson, G., S.M., Carvalho, A., Berk, M., Maes, M., 2017b. Gut permeability and Parkinson's disease. *Curr. Pharm. Des.* (in press).
- Andreazza, A.C., Cassini, C., Rosa, A.R., Leite, M.C., Almeida, L.M.V., Nardin, P., Cunha, A.B.N., Cereser, K.M., Santin, A., Gottfried, C., Salvador, M., Kapczinski, F., Goncalves, C.A., 2007. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *J. Psychiatr. Res.* 41 (6), 523–529.
- Andreazza, A.C., Kapczinski, F., Kauer-Sant'Anna, M., Walz, J.C., Bond, D.J., Goncalves, C.A., Young, L.T., Yatham, L.N., 2009. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J. Psychiatry Neurosci.* 34 (4), 263–271.
- Andreazza, A.C., Kauer-Sant'anna, M., Frey, B.N., Bond, D.J., Kapczinski, F., Young, L.T., Yatham, L.N., 2008. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 111 (2–3), 135–144.
- Arenillas, J.F., Moro, M.A., Davalos, A., 2007. The metabolic syndrome and stroke: potential treatment approaches. *Stroke* 38 (7), 2196–2203.
- Aydemir, O., Cubukcuoglu, Z., Erdin, S., Tas, C., Onur, E., Berk, M., 2014. Oxidative stress markers, cognitive functions, and psychosocial functioning in bipolar disorder: an empirical cross-sectional study. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 36 (4), 293–297.
- Baez-Duarte, B.G., Zamora-Ginez, I., De Jesus, K.L., Torres-Rasgado, E., Gonzalez-Mejia, M.E., Porchia, L., Ruiz-Vivanco, G., Perez-Fuentes, R., 2016. Association of the

- metabolic syndrome with antioxidant defense and outstanding superoxide dismutase activity in Mexican subjects. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 14 (3), 154–160.
- Baldwin, W., McRae, S., Marek, G., Wymer, D., Pannu, V., Baylis, C., Johnson, R.J., Sautin, Y.Y., 2011. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* 60 (4), 1258–1269.
- Ballarín, S., Sharma, N., Mukherjee, R., 2012. Serum uric acid: marker for atherosclerosis as it is positively associated with “atherogenic index of plasma”. *Arch. Physiol. Biochem.* 119 (1), 27–31.
- Baptista, T., De Mendoza, S., Beaulieu, S., Bermúdez, A., Martínez, M., 2004. The metabolic syndrome during atypical antipsychotic drug treatment: mechanisms and management. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2 (4), 290–307.
- Baptista, T., Sandia, I., Fernandez, E., Balzan, L., Connell, L., Uzcategui, E., Serrano, A., Pabon, A., Angeles, F., Araque, Y., Delgado, H., Gonzalez, A., Alvarez, Y., Piao, J., de Baptista, E.A., 2015. Metabolic syndrome and related variables, insulin resistance, leptin levels, and PPAR-gamma2 and leptin gene polymorphisms in a pedigree of subjects with bipolar disorder. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 37 (2), 106–112.
- Barandas, R., Landgraf, D., McCarthy, M.J., Welsh, D.K., 2015. Circadian clocks as modulators of metabolic comorbidity in psychiatric disorders. *Curr. Psychiatr. Rep.* 17 (12), 98.
- Becking, G.C., Johnson, W.J., 1967. The inhibition of tryptophan pyrrolase by allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. *Can. J. Biochem.* 45 (11), 1667–1672.
- Belvederi Murri, M., Prestia, D., Mondelli, V., Pariante, C., Patti, S., Olivieri, B., Arzani, C., Masotti, M., Respingo, M., Antonelli, M., Vassallo, L., Serafini, G., Perna, G., Pompili, M., Amore, M., 2016. The HPA axis in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63, 327–342.
- Benton, T., Staab, J., Evans, D.L., 2007. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Ann. Clin. Psychiatry* 19 (4), 289–303.
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreatza, A.C., Dean, O.M., Giorlando, F., Maes, M., Yücel, M., Gama, C.S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P.V., Amming, P., McGorry, P., Malhi, G.S., 2011. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35 (3), 804–817.
- Berk, M., Malhi, G.S., Gray, L.J., Dean, O.M., 2013. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. *Trends Pharmacol. Sci.* 34 (3), 167–177.
- Berk, M., Ng, F., Dean, O., Dodd, S., Bush, A.L., 2008. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. *Trends Pharmacol. Sci.* 29 (7), 346–351.
- Bond, D.J., Andreatza, A.C., Hughes, J., Dhanoa, T., Torres, L.J., Kozlcyk, J.M., Young, L.T., Lam, R.W., Yatham, L.N., 2015. Association of peripheral inflammation with body mass index and depressive relapse in bipolar disorder. *Psychoneuroendocrinology* 65, 76–83.
- Bonnefont-Rousselot, D., 2016. Resveratrol and cardiovascular diseases. *Nutrients* 8 (5). <http://dx.doi.org/10.3390/nu8050250>. (E250 [pii]).
- Bonomini, F., Rodella, L.F., Rezzani, R., 2015. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging Dis.* 6 (2), 109–120.
- Bortolasci, C.C., Vargas, H.O., Souza-Nogueira, A., Gastaldello Moreira, E., Vargas Nunes, S.O., Berk, M., Dodd, S., Barbosa, D.S., Maes, M., 2014a. Paraoxonase (PON1) Q192R functional genotypes and PON1 Q192R genotype by smoking interactions are risk factors for the metabolic syndrome, but not overweight or obesity. *Redox Rep.* 19 (6), 232–241.
- Bortolasci, C.C., Vargas, H.O., Souza-Nogueira, A., Gastaldello Moreira, E., Vargas Nunes, S.O., Berk, M., Dodd, S., Barbosa, D.S., Maes, M., 2014b. Paraoxonase (PON1) Q192R functional genotypes and PON1 Q192R genotype by smoking interactions are risk factors for the metabolic syndrome, but not overweight or obesity. *Redox Rep.* 19 (6), 232–241.
- Bortolasci, C.C., Vargas, H.O., Vargas Nunes, S.O., de Melo, L.G., de Castro, M.R., Moreira, E.G., Dodd, S., Barbosa, D.S., Berk, M., Maes, M., 2015. Factors influencing insulin resistance in relation to atherogenicity in mood disorders, the metabolic syndrome and tobacco use disorder. *J. Affect. Disord.* 179, 148–155.
- Bortolasci, B., Berk, M., Maes, M., RS, McIntyre, Carvalho, A.F., 2016a. Fibromyalgia and bipolar disorder: emerging epidemiological associations and shared pathophysiology. *Curr. Mol. Med.* 16 (2), 119–136.
- Bortolasci, B., Carvalho, A.F., Soczynska, J.K., Perini, G.I., McIntyre, R.S., 2015. The involvement of TNF-alpha in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr. Neuropharmacol.* 13 (5), 558–576.
- Bortolasci, B., Miskowiak, K.W., Kohler, C.A., Maes, M., Fernandes, B.S., Berk, M., Carvalho, A.F., 2016b. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med.* 14, 9.
- Boutagy, N.E., McMillan, R.P., Frisard, M.I., Hulver, M.W., 2016. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? *Biochimie* 124, 11–20.
- Bragg, D.A., Walling, A., 2015. Metabolic syndrome: hyperlipidemia. *FP Essent* 435, 17–23.
- Caimi, G., Hopps, E., Montana, M., Noto, D., Canino, B., Lo Presti, R., Averna, M.R., 2012. Evaluation of nitric oxide metabolites in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabet. Metab. Syndr.* 6 (3), 132–135.
- Callaghan, R.C., Veldhuizen, S., Jaysingh, T., Orlan, C., Graham, C., Kakouris, G., Remington, G., Gately, J., 2014. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J. Psychiatr. Res.* 48 (1), 102–110.
- Capuron, L., Su, S., Miller, A.H., Bremner, J.D., Goldberg, J., Vogt, G.J., Maisano, C., Jones, L., Murrain, N.V., Vaccaro, V., 2008. Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? *Biol. Psychiatry* 64 (10), 896–900.
- Ceron, J.J., Teclis, F., Tvarizjanovicute, A., 2014. Serum paraoxonase 1 (PON1) measurement: an update. *BMC Vet. Res.* 10, 74.
- Chaddha, A., Eagle, K.A., 2015. Cardiology patient page. Omega-3 fatty acids and heart health. *Circulation* 132 (22), e350–e352.
- Chang, T., Lung, F., Yen, Y.-C., 2014. Depressive symptoms, cognitive impairment, and metabolic syndrome in community-dwelling elderly in Southern Taiwan. *Psychogeriatrics*. <http://dx.doi.org/10.1111/psyg.12080>. (1479-8301 (Electronic)).
- Charalambous, B.M., Stephens, R.C., Feavers, I.M., Montgomery, H.E., 2007. Role of bacterial endotoxin in chronic heart failure: the gut of the matter. *Shock* 28 (1), 15–23.
- Chaudhari, K., Khanzode, S., Khanzode, S., Dakhale, G., Saoji, A., Sarode, S., 2010. Clinical correlation of alteration of endogenous antioxidant-uric acid level in major depressive disorder. *Indian J. Clin. Biochem.* 25 (1), 77–81.
- Chen, C.C., Li, T.C., Chang, P.C., Liu, C.S., Lin, W.Y., Wu, M.T., Li, C.I., Lai, M.M., Lin, C.C., 2008. Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metab. Clin. Exp.* 57 (4), 544–548.
- Choi, H.K., Ford, E.S., 2014. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am. J. Med.* 120 (5), 442–447.
- Chu, N.F., Wang, D.J., Liou, S.H., Shieh, S.M., 2000. Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adult males in Taiwan. *Eur. J. Epidemiol.* 16 (1), 13–17.
- Connell, P., Young, V.M., Toborek, M., Cohen, D.A., Barve, S., CJ, McClain, Hennig, B., 1997. Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *J. Am. Coll. Nutr.* 0731-5724 (Print).
- Creta, E., Fabbri, C., Serretti, A., 2015. Genetics of second-generation antipsychotic and mood stabilizer-induced weight gain in bipolar disorder: common and specific effects of key regulators of fat-mass homeostasis genes. *Pharmacogenet. Genomics* 25 (7), 354–362.
- de Oliveira Otto, M.C., Alonso, A., Lee, D.H., Delclous, G.L., Bertoni, A.G., Jiang, R., Lima, J.A., Symanski, E., Jacobs Jr., D.R., Nettleton, J.A., 2012. Dietary intakes of zinc and heme iron from red meat, but not from other sources, are associated with greater risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease. *J. Nutr.* 142 (3), 526–533.
- Deepmala, Slattery, J., Kumar, N., Delhey, L., Berk, M., Dean, O., Spielholz, C., Frye, R., 2015. Clinical trials of N-acetylcysteine in psychiatry and neurology: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 55, 294–321.
- Depner, C.M., Stothard, E.R., Wright Jr., K.P., 2014. Metabolic consequences of sleep and circadian disorders. *Curr. Diab. Rep.* 14 (7), 507.
- Di Minno, M.N., Iervolino, S., Zicarelli, C., Lupoli, R., Ambrosino, P., Pizzicato, P., Di Minno, A., Pappone, N., Peluso, R., 2016. Cardiovascular effects of Etanercept in patients with psoriatic arthritis: evidence from the cardiovascular risk in rheumatic diseases database. *Expert Opin. Drug Saf.* 14 (2), 1905–1913.
- Dik, M.G., Jonker, C., Comijs, H.C., Deeg, D.J., Kok, A., Yaffe, K., Penninx, B.W., 2007. Contribution of metabolic syndrome components to cognition in older individuals. *Diabetes Care* 30 (10), 2655–2660.
- Dipnall, J.F., Pasco, J.A., Meyer, D., Berk, M., Williams, L.J., Dodd, S., Jacka, F.N., 2015. The association between dietary patterns, diabetes and depression. *J. Affect. Disord.* 174, 215–224.
- Dixon, J.B., Hayden, M.J., Lambert, G.W., Dawood, T., Anderson, M.L., Dixon, M.E., O'Brien, P.E., 2008. Raised CRP levels in obese patients: symptoms of depression have an independent positive association. *Obesity (Silver Spring)* 16 (9), 2010–2015.
- Fabbrini, E., Serafini, M., Colic Baric, I., Hazen, S.L., Klein, S., 2014. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* 63 (3), 976–981.
- Facchini, F., Chen, Y.D., Hollenbeck, C.B., Reaven, G.M., 1991. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 266 (21), 3008–3011.
- Fagioli, A., Frank, E., Scott, J.A., Turkin, S., Kupfer, D.R., 2005. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians. *Bipolar Disord.* 7 (5), 424–430.
- Fearon, L.M., Faux, S.P., 2009. Oxidative stress and cardiovascular disease: novel tools give (free) radical insight. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 47 (3), 372–381.
- Feng, Z., Hu, W., Marnett, L.J., Tang, M.-s., 2006. Malondialdehyde, a major endogenous lipid peroxidation product, sensitizes human cells to UV- and BPDE-induced killing and mutagenesis through inhibition of nucleotide excision repair. *Mutat. Res.* 601 (1–2), 125–136.
- Feoli, A.M., Macagnan, F.E., Piovesan, C.H., Bodanese, L.C., Siqueira, I.R., 2014. Xanthine oxidase activity is associated with risk factors for cardiovascular disease and inflammatory and oxidative status markers in metabolic syndrome: effects of a single exercise session. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2014, 587083.
- Fernandes, B.S., Dean, O.M., Dodd, S., Malhi, G.S., Berk, M., 2016. N-Acetylcysteine in depressive symptoms and functionality: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 77 (4), e457–e466.
- Fries, G.R., Pfaffenseller, B., Stertz, L., Paz, A.V., Dargél, A.A., Kunz, M., Kapczinski, F., 2012. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 14 (2), 117–130.
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., Shimomura, I., 2004. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 114 (12), 1752–1761.
- Galecki, P., Galecka, E., Maes, M., Chamielc, M., Orzechowska, A., Bobińska, K., Lewiński, A., Szemraj, J., 2012. The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 138 (3), 360–366.
- Galecki, P., Szemraj, J., Biełkiewicz, M., Florkowski, A., Galecka, E., 2009. Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment. *Patient Educ. Couns.* 61 (3), 436–447.
- Gao, C., Liu, Y., Yu, Q., Yang, Q., Li, B., Sun, L., Yan, W., Cai, X., Gao, E., Xiong, L., Wang, H., Tao, L., 2015. TNF-alpha antagonist ameliorates myocardial ischemia-

- reperfusion injury in mice by upregulating adiponectin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 308 (12), H1583–H1591.
- Gao, J., Gao, X., Pan, S., 2013. Effect of minocycline on carotid atherosclerotic plaques. *Neurol. Res.* 35 (8), 844–850.
- Gao, L., Mao, Q., Cao, J., Wang, Y., Zhou, X., Fan, L., 2011. Effects of coenzyme Q10 on vascular endothelial function in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 221 (2), 311–316.
- Garate, I., Garcia-Bueno, B., Madrigal, J.L., Caso, J.R., Alou, L., Gomez-Lus, M.L., Micó, J.A., Leza, J.C., 2013. Stress-induced neuroinflammation: role of the Toll-like receptor-4 pathway. *Biol. Psychiatry* 73 (1), 32–43.
- Ghasemi, A., Zahediasl, S., Azizi, F., 2013. Elevated nitric oxide metabolites are associated with obesity in women. *Arch. Iran. Med.* 16 (9), 521–525.
- Ghayour-Mobarhan, M., Taylor, A., Kazemi-Bajestani, S.M., Lanham-New, S., Lamb, D.J., Vaidya, N., Livingstone, C., Wang, T., Ferns, G.A., 2008. Serum zinc and copper status in dyslipidaemic patients with and without established coronary artery disease. *Clin. Lab.* 54 (9–10), 321–329.
- Ghosh, S., Banerjee, S., Sil, P.C., 2015. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: a recent update. *Food Chem. Toxicol.* 83, 111–124.
- Gibson, K.R., Winterburn, T.J., Barrett, F., Sharma, S., SM, MacRury, Megson, LL., 2011. Therapeutic potential of N-acetylcysteine as an antiplatelet agent in patients with type-2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 10, 43.
- Givertz, M.M., Anstrom, K.J., Redfield, M.M., Deswal, A., Haddad, H., Butler, J., Tang, W.H., Dunlap, M.E., LeWinter, M.M., Mann, D.L., Felker, G.M., O'Connor, C.M., Goldsmith, S.R., Ofili, E.O., Saltzberg, M.T., Margulies, K.B., Cappola, T.P., Konstam, M.A., Semigran, M.J., McNulty, S.E., Lee, K.L., Shah, M.R., Hernandez, A.F., 2015. Effects of xanthine oxidase inhibition in hyperuricemic heart failure patients: the xanthine oxidase inhibition for hyperuricemic heart failure patients (EXACT-HF) study. *Circulation* 131 (20), 1763–1771.
- Goldsmith, D.R., Rapaport, M.H., Miller, B.J., 2016. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol. Psychiatry*. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.3>. (1476-5578) (Electronic).
- Goldstein, B.L., Carnethon, M.R., Matthews, K.A., RS, McIntyre, Miller, G.E., Raghuvver, G., Stoney, C.M., Wastak, H., BW, McRindle, 2015. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. (1524-4539) (Electronic).
- Goldstein, B.L., Kemp, D.E., Soczynska, J.K., RS, McIntyre, 2009. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. *J. Clin. Psychiatry* 70 (8), 1078–1090.
- Gomes, E.C., Silva, A.N., de Oliveira, M.R., 2012. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2012, 756132.
- Gonen, B., Fallon, J.J., Baker, S.A., 1987. Immunogenicity of malondialdehyde-modified low density lipoproteins. Studies with monoclonal antibodies. *Atherosclerosis* 65 (3), 265–272.
- Goszcz, K., Deakin, S.J., Duthie, G.G., Stewart, D., Leslie, S.J., Megson, LL., 2015. Antioxidants in cardiovascular therapy: panacea or false hope? *Front. Cardiovasc. Med.* 2, 29.
- Gougol, A., Zareh-Mohammadi, N., Raheb, S., Ferozkhan, M., Salimi, S., Iranpour, N., Yektaez, H., Akhondzadeh, S., 2015. Simvastatin as an adjuvant therapy to fluoxetine in patients with moderate to severe major depression: a double-blind placebo-controlled trial. *J. Psychopharmacol.* 29 (5), 575–581.
- Gounopoulos, P., Merki, E., Hansson, L.F., Choi, S.H., Tsimikas, S., 2007. Antibodies to oxidized low density lipoprotein: epidemiological studies and potential clinical applications in cardiovascular disease. *Minerva Cardioangiologica* 55 (6), 821–837.
- Grande, I., Magalhães, P.V., Kunz, M., Vieta, E., Kapczinski, F., 2012. Mediators of allostasis and systemic toxicity in bipolar disorder. *Physiol. Behav.* 106 (1), 46–50.
- Grundty, S.M., Cleeman, J.L., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith Jr., S.C., Spertus, J.A., Costa, F., American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: executive summary. *Crit. Pathw. Cardiol.* 4 (4), 198–203.
- Guarner, V., Rubio-Ruiz, M.E., 2014. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip. Top. Gerontol.* 40, 99–106.
- Gurbuz Ozgur, B., Aksu, H., Birincioğlu, M., Dost, T., 2015. Antidepressant-like effects of the xanthine oxidase enzyme inhibitor allopurinol in rats. A comparison with fluoxetine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 138, 91–95.
- Gustafson, B., Gogg, S., Hedjazifar, S., Jeendahl, L., Hammarstedt, A., Smith, U., 2009. Inflammation and impaired adipogenesis in hypertrophic obesity in man. (1522-1555) (Electronic).
- Hamalainen, P., Saltevo, J., Kautiainen, H., Mäntyselkä, P., Vanhala, M., 2012. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc. Diabetol.* 11, 116.
- Han, S., Cai, W., Yang, X., Jia, Y., Zheng, Z., Wang, H., Li, J., Li, Y., Gao, J., Fan, L., Hu, D., 2015. ROS-mediated NLRP3 inflammasome activity is essential for burn-induced acute lung injury. *Mediat. Inflamm.* 2015, 720457.
- Hashemian, M., Poustchi, H., Mohammadi-Nasrabi, F., Hekmatdoost, A., 2015. Systematic review of zinc biochemical indicators and risk of coronary heart disease. 1735-3955 (Print).
- Hayes, J.D., Purford, D.J., 1995. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 30 (6), 445–600.
- He, B.M., Zhao, S.P., Peng, Z.Y., 2013a. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. *J. Cell. Biochem.* 114 (11), 2431–2436.
- He, B.M., Zhao, S.P., Peng, Z.Y., 2013b. Effects of cigarette smoking on HDL quantity and function: implications for atherosclerosis. (1097-4644) (Electronic).
- He, Q.R., Yu, T., Li, P., 2009. Association of oxidative stress and serum adiponectin in patients with metabolic syndrome. (1672-173X) (Print).
- He, Z., Li, M., Zheng, D., Chen, Q., Liu, W., Feng, L., 2015. Adipose tissue hypoxia and low-grade inflammation: a possible mechanism for ethanol-related glucose intolerance? *Br. J. Nutr.* 113 (9), 1355–1364.
- Heffner, J.L., Strawn, J.R., DelBello, M.P., Strakowski, S.M., Athanelli, R.M., 2011. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord.* 13 (5–6), 439–453.
- Herken, H., Gurel, A., Selek, S., Armutcu, F., Ozen, M.E., Bulut, M., Kap, O., Yumru, M., Savas, H.A., Akyol, O., 2007. Adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, and xanthine oxidase in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. (0188-4409) (Print).
- Herva, A., Räsänen, P., Miettinen, J., Timonen, M., Läksy, K., Veijola, J., Laitinen, J., Ruokonen, A., Joukamaa, M., 2006. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Psychosom. Med.* 68 (2), 213–216.
- Hosseinzadeh-Attar, M.J., Golpaie, A., Foroughi, M., Hosseiniapanah, F., Zahediasl, S., Azizi, F., 2016. The relationship between visfatin and serum concentrations of C-reactive protein, interleukin 6 in patients with metabolic syndrome. *J. Endocrinol. Investig.* 39 (8), 917–922.
- Huang, H.C., Jan, T.R., Yeh, S.F., 1992. Inhibitory effect of curcumin, an anti-inflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur. J. Pharmacol.* 221 (2–3), 381–384.
- Hulthe, J., 2004. Antibodies to oxidized LDL in atherosclerosis development—clinical and animal studies. *Clin. Chim. Acta* 348 (1–2), 1–8.
- Hutcheson, R., Rocic, P., 2012. The metabolic syndrome, oxidative stress, environment, and cardiovascular disease: the great exploration. (1687-5303) (Electronic).
- Itariu, B.K., Stulnig, T.M., 2014. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - a mini-review. *Gerontology* 60 (3), 189–196.
- Jacka, F.N., Maes, M., Pasco, J.A., Williams, L.J., Berk, M., 2012. Nutrient intakes and the common mental disorders in women. *J. Affect. Disord.* 141 (1), 79–85.
- Jacka, F.N., Pasco, J.A., Williams, L.J., Leslie, E.R., Dodd, S., Nicholson, G.C., Kotowicz, M.A., Berk, M., 2011. Lower levels of physical activity in childhood associated with adult depression. *J. Sci. Med. Sport* 14 (3), 222–226.
- Jahangard, L., Soroush, S., Haghghi, M., Ghaleiha, A., Bajoghli, H., Holsboer-Trachsler, E., Brand, S., 2014. In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjunct allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 24 (8), 1210–1221.
- Jamshidi, L., Seif, A., Vazirigheysar, H., Branch, H., 2014. Comparison of indicators of metabolic syndrome in Iranian smokers. *Zahedan J. Res. Med. Sci.* 16, 55–58.
- Jankovic, A., Korac, A., Buzadic, B., Stancic, A., Oatesvic, V., Ferdinandy, P., Daiber, A., Korac, B., 2016. Targeting the nitric oxide/superoxide ratio in adipose tissue: relevance in obesity and diabetes management. *Br. J. Pharmacol.* <http://dx.doi.org/10.1111/bph.13498>. (1476-5381) (Electronic).
- Jenner, A., Ren, M., Rajendran, R., Ning, P., Huat, B.T., Watt, F., Halliwell, B., 2007. Zinc supplementation inhibits lipid peroxidation and the development of atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *Free Radic. Biol. Med.* 42 (4), 559–566.
- Jequier, E., 2002. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 967, 379–388 (0077-8923) (Print).
- Jiang, M., Qin, P., Yang, X., 2014. Comorbidity between depression and asthma via immune-inflammatory pathways: a meta-analysis. *J. Affect. Disord.* 166, 22–29.
- Johnson, R.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., Shafiq, M., Sundaram, S., Le, M., Ishimoto, T., Sautin, Y.Y., Lanaspa, M.A., 2013. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes* 62 (10), 3307–3315.
- Jurenka, J.S., 2009. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Altern. Med. Rev.* 14 (2), 141–153.
- Kakoti, B.B., Hernandez-Ontiveros, D.G., Katagi, M.S., Shah, K., Pathak, Y., Panguluri, S.K., 2015. Resveratrol and omega-3 fatty acid: its implications in cardiovascular diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 2, 38.
- Kametsu, Y., Kitagawa, Y., Sekiyama, S., Takagi, S., 2005. Increase in plasma malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in patients with atherothrombotic cerebral infarction. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* 30 (3), 171–176.
- Kan, C., Silva, N., Golden, S.H., Rajala, U., Timonen, M., Stahl, D., Ismail, K., 2013. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 36 (2), 480–489.
- Karve, A.V., Jagtiani, S.S., Chitnis, K.A., 2013. Evaluation of effect of allopurinol and febuxostat in behavioral model of depression in mice. *Indian J. Pharm.* 45 (3), 244–247.
- Keane, K.N., Cruzat, V.F., Carlessi, R., de Bittencourt Jr., P.L., Newsholme, P., 2015. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2015, 181643.
- Kemp, D.E., Gao, K., Chan, P.K., Ganocy, S.J., Findling, R.L., Calabrese, J.R., 2010. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord.* 12 (4), 404–413.
- Khanzode, S.D., Dakhaile, G.N., Khanzode, S.S., Saoji, A., Palasodkar, R., 2003. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep.* 8 (6), 365–370.
- Khosravi-Boroujeni, H., Ahmed, F., Sadeghi, M., Roohafza, H., Talaei, M., Dianatkhah, M., Pourmogaddas, A., Sarrafzadegan, N., 2015. Does the impact of metabolic syndrome on cardiovascular events vary by using different definitions? *BMC Public Health* 15,

- 1313.
- Kikuchi, K., Uchikado, H., Morioka, M., Murali, Y., Tanaka, E., 2012. Clinical neuroprotective drugs for treatment and prevention of stroke. *Int. J. Mol. Sci.* 13 (6), 7739–7761.
- Kim, J.L., Huh, J.Y., Sohn, J.H., Choe, S.S., Lee, Y.S., Lim, C.Y., Jo, A., Park, S.B., Han, W., Kim, J.B., 2015. Lipid-overloaded enlarged adipocytes provoke insulin resistance independent of inflammation. *Mol. Cell. Biol.* 35 (10), 1686–1699.
- Kim, Y.K., Paik, J.W., Lee, S.W., Yoon, D., Han, C., Lee, B.H., 2006. Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30 (6), 1091–1096.
- Kinder, L.S., Carmethon, M.R., Palaniappan, L.P., King, A.C., Fortmann, S.P., 2004. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosom. Med.* 66 (3), 316–322.
- Kohler, O., Gasse, C., Petersen, L., Ingstrup, K.G., Nierenberg, A.A., Mors, O., Ostergaard, S.D., 2016. The effect of concomitant treatment with SSRIs and statins: a population-based study. *Am. J. Psychiatry* 173 (8), 807–815.
- Konrad, D., Wueest, S., 2014. The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. *Physiology (Bethesda)* 29 (5), 304–313.
- Kraakman, M.J., Kammoun, H.L., Allen, T.L., Deswaerte, V., Henstridge, D.C., Estevez, E., Matthews, V.B., Neill, B., White, D.A., Murphy, A.J., Peijs, L., Yang, C., Risis, S., Bruce, C.R., Du, X.J., Bobik, A., Lee-Young, R.S., Kingwell, B.A., Vasanthakumar, A., Shi, W., Kallies, A., Lancaster, G.I., Rose-John, S., Febbraio, M.A., 2015. Blocking IL-6 trans-signaling prevents high-fat diet-induced adipose tissue macrophage recruitment but does not improve insulin resistance. *Cell Metab.* 21 (3), 403–416.
- Kulkarni, S., Dhir, A., Akula, K.K., 2009. Potentials of curcumin as an antidepressant. *Sci. World J.* 9, 1233–1241.
- Kuno, A., Tanno, M., Horio, Y., 2015. The effects of resveratrol and SIRT1 activation on dystrophic cardiomyopathy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1348 (1), 46–54.
- Kupfer, D.J., 2005. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 293 (20), 2528–2530.
- Laakso, M., Kuusisto, J., 2014. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10 (5), 293–302.
- Lakka, H.M., Laaksonen, D.E., Lakka, T.A., Niskanen, L.K., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., Salonen, J.T., 2002. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288 (21), 2709–2716.
- Lanaspa, M.A., Sanchez-Lezada, L.G., Choi, Y.-J., Cicerchi, C., Kanbay, M., Roncal-Jimenez, C.A., Ishimoto, T., Li, N., Marek, G., Duranay, M., Schreiner, G., Rodriguez-Turbe, B., Nakagawa, T., Kang, D.-H., Sautin, Y.Y., Johnson, R.J., 2012. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J. Biol. Chem.* 287 (48), 40732–40744.
- Lasser, K., Boyd, J.W., Woolhandler, S., Himmelstein, D.U., McCormick, D., Bor, D.H., 2000. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 284 (20), 2606–2610.
- Leboyer, M., Soreca, I., Scott, J., Frye, M., Henry, C., Tamouza, R., Kupfer, D.J., 2012. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J. Affect. Disord.* 141 (1), 1–10.
- Lee, K.U., 2001. Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 54 (Suppl. 2), S29–S33.
- Lee, S.R., Noh, S.J., Fronta, J.R., Jeong, Y.-J., Kim, H.K., Song, I.S., Xu, Z., Kwon, H.Y., Kang, S.C., Sohn, E.H., Ko, K.S., Rhee, B.D., Kim, N., Han, J., 2015. The critical roles of zinc: beyond impact on myocardial signaling. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 19 (5), 389–399.
- Lemche, E., Chaban, O.S., Lemche, A.V., 2016. Neuroendocrine and Epigenetic mechanisms Subverting autonomic imbalance and HPA dysfunction in the metabolic syndrome. *Front. Neurosci.* 10.
- Leo, R., Di Lorenzo, G., Tesaro, M., Cola, C., Fortuna, E., Zanasi, M., Troisi, A., Siracusano, A., Lauro, R., Romeo, F., 2006. Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. *Neurosci. Lett.* 407 (3), 211–213.
- Leonard, B., Maes, M., 2012. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36 (2), 764–785.
- Lett, H.S., Blumenthal, J.A., Babyak, M.A., Sherwood, A., Strauman, T., Robins, C., Newman, M.F., 2004. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom. Med.* 66 (3), 305–315.
- Liao, T.V., Forehand, C.C., Hess, D.C., Fagan, S.C., 2013. Minocycline repurposing in critical illness: focus on stroke. *Curr. Top. Med. Chem.* 13 (18), 2283–2290.
- Libert, S., Pointier, K., Bell, E.L., Das, A., Cohen, D.E., Asara, J.M., Kapur, K., Bergmann, S., Preisig, M., Otowa, T., Kendler, K.S., Chen, X., Hettema, J.M., van den Oord, E.J., Rubio, J.P., Guarente, L., 2011. SIRT1 activates MAO-A in the brain to mediate anxiety and exploratory drive. *Cell* 147 (7), 1459–1472.
- Lin, P.Y., Su, K.P., 2007. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J. Clin. Psychiatry* 68 (7), 1056–1061.
- Lin, S.D., Tsai, D.H., Hsu, S.-R., 2006. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome. *J. Diabet. Metab. Disord.* 14, 70.
- Linsel-Nitschke, P., Tall, A.R., 2005. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat. Rev. Drug Discov.* 4 (3), 193–205.
- Lippi, G., Montagnana, M., Luca Salvagno, G., Targher, G., Cesare Guidi, G., 2010. Epidemiological association between uric acid concentration in plasma, lipoprotein (a), and the traditional lipid profile. *Clin. Cardiol.* 33 (2), E76–E80.
- Litvinova, L., Atochin, D.N., Fattakhov, N., Vasilenko, M., Zatulokin, P., Kirienkova, E., 2015. Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. *Front. Physiol.* 6, 20.
- Liu, C.S., Carvalho, A.F., Mansur, R.B., RS, McIntyre, 2013. Obesity and bipolar disorder: synergistic neurotoxic effects? *Adv. Ther.* 30 (11), 987–1006.
- Liu, C.S., Carvalho, A.F., McIntyre, R.S., 2014. Towards a “metabolic” subtype of major depressive disorder: shared pathophysiological mechanisms may contribute to cognitive dysfunction. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 13 (10), 1693–1707.
- Liu, S., Li, T., Liu, H., Wang, X., Bo, S., Xie, Y., Bai, X., Wu, L., Wang, Z., Liu, D., 2016. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex. *Behav. Brain Res.* 302, 191–199.
- Lomb, D.J., Laurent, G., Haigis, M.C., 2010. Sirtuins regulate key aspects of lipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* 1804 (8), 1652–1657.
- Lucas, K., Morris, G., Anderson, G., Maes, M., 2015. The Toll-like receptor radical cycle pathway: a new drug target in immune-related chronic fatigue. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 14 (7), 838–854.
- Lucas, K., Maes, M., 2013a. Role of the Toll like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. (1559-1182 (electronic)).
- Lucas, K., Maes, M., 2013b. Role of the Toll like receptor (TLR) radical cycle in chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. *Mol. Neurobiol.* 48 (1), 190–204.
- Mabuchi, H., Nohara, A., Kobayashi, J., Kawashiri, M.-a., Katsuda, S., Inazu, A., Koizumi, J., 2007a. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. *Atherosclerosis* 195 (2), e182–e189.
- Mabuchi, H., Nohara, A., Kobayashi, J., Kawashiri, M.-a., Katsuda, S., Inazu, A., Koizumi, J., 2007b. Effects of CoQ10 supplementation on plasma lipoprotein lipid, CoQ10 and liver and muscle enzyme levels in hypercholesterolemic patients treated with atorvastatin: a randomized double-blind study. (1879-1484 (Electronic)).
- Machado-Vieira, R., Soares, J.C., Lara, D.R., Luckenbaugh, D.A., Busnello, J.V., Marca, G., Cunha, A., Souza, D.O., Zarate Jr., C.A., Kapczinski, F., 2008. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyrindamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J. Clin. Psychiatry* 69 (8), 1237–1245.
- Maes, M., 2008. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO & NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* 29 (3), 287–291.
- Maes, M., 2009. Inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways underpinning chronic fatigue, somatization and psychosomatic symptoms. *Curr. Opin. Psychiatry* 22 (1), 75–83.
- Maes, M., Delange, J., Scharpe, S., Meltzer, H.Y., Cosyns, P., Suy, E., Bosmans, E., 1994. Haptoglobin phenotypes and gene frequencies in unipolar major depression. *Am. J. Psychiatry* 151 (1), 112–116.
- Maes, M., Kubera, M., Leunis, J.C., Berk, M., Geffard, M., Bosmans, E., 2013a. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O & NS), and autoimmune responses directed against O & NS-damaged neopeptides. *Acta Psychiatr. Scand.* 127 (5), 344–354.
- Maes, M., Kubera, M., Mihaylova, I., Geffard, M., Galecki, P., Leunis, J.C., Berk, M., 2013b. Increased autoimmune responses against auto-epitopes modified by oxidative and nitrosative damage in depression: implications for the pathways to chronic depression and neuroprogression. *J. Affect. Disord.* 149 (1–3), 23–29.
- Maes, M., Kubera, M., Obuchowiczwa, E., Goehler, L., Brzeszcz, J., 2011a. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol. Lett.* 32 (1), 7–24.
- Maes, M., Leonard, B., Fernandez, A., Kubera, M., Nowak, G., Veerhuis, R., Gardner, A., Ruckoanich, P., Geffard, M., Altamura, C., Galecki, P., Berk, M., 2011d. (Neuro) inflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (3), 659–663.
- Maes, M., Libbrecht, I., Van Hunsel, F., Lin, A.H., De Clerck, L., Stevens, W., Kenis, G., de Jongh, R., Bosmans, E., Neels, H., 1999a. The immune-inflammatory pathophysiology of fibromyalgia: increased serum soluble gp130, the common signal transducer protein of various neurotrophic cytokines. *Psychoneuroendocrinology* 24 (4), 371–383.
- Maes, M., Lin, A., Bonaccorso, S., van Hunsel, F., Van Gastel, A., Delmeire, L., Biondi, M., Bosmans, E., Kenis, G., Scharpe, S., 1998. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr. Scand.* 98 (4), 328–335.
- Maes, M., Lin, A.H., Delmeire, L., Van Gastel, A., Kenis, G., De Jongh, R., Bosmans, E., 1999b. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. *Biol. Psychiatry* 45 (7), 833–839.
- Maes, M., Lin, A.H., Verkerk, R., Delmeire, L., Van Gastel, A., Van der Planken, M., Scharpe, S., 1999c. Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without major depression. *Neuropsychopharmacology* 20 (2), 188–197.
- Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., Uytterhoeven, M., Vrydags, N., Bosmans, E., 2010. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *J. Affect. Disord.* 125 (1–3), 287–294.
- Maes, M., Mihaylova, I., Kubera, M., Uytterhoeven, M., Vrydags, N., Bosmans, E., 2011e. Lower whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity in depression, but not in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: another pathway that may be associated with coronary artery disease and neuroprogression in depression. *Neuro Endocrinol. Lett.* 32 (2), 133–140.
- Maes, M., Ruckoanich, P., Chang, Y.S., Mahanonda, N., Berk, M., 2011b. Multiple

- aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO & NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (3), 769–783.
- Maes, M., Ruckoanich, P., Chang, Y.S., Mahanonda, N., Berk, M., 2011c. Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO & NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (3), 769–783.
- Maes, M., Smith, R., Christophe, A., Vandoolaeghe, E., Van Gastel, A., Neels, H., Demedts, P., Wauters, A., Meltzer, H.Y., 1997a. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr. Scand.* 95 (3), 212–221.
- Maes, M., Smith, R., Scharpe, S., 1995. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. *Psychoneuroendocrinology* 20 (2), 111–116.
- Maes, M., Song, C., Lin, A.H., Pioli, R., Kenis, G., Kubera, M., Bosmans, E., 1999d. In vitro immunoregulatory effects of lithium in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 143 (4), 401–407.
- Maes, M., Song, C., Yirmiya, R., 2012. Targeting IL-1 in depression. *Expert Opin. Ther. Targets* 16 (11), 1097–1112.
- Maes, M., Vandeweghe, M., Du Caju, M., Ernould, C., Bourguignon, J.P., Massa, G., 1997b. A valuable improvement of adult height prediction methods in short normal children. *Horm. Res.* 48 (4), 184–190.
- Maes, M., Vandeweghe, M., Scharpe, S., De Clercq, L., Stevens, W., Lepoutre, L., Schotte, C., 1991. Anthropometric and biochemical assessment of the nutritional state in depression: evidence for lower visceral protein plasma levels in depression. *J. Affect. Disord.* 23 (1), 25–33.
- Maes, M.B., Scharpe, S., De Meester, I., 2007. Dipeptidyl peptidase II (DPPII), a review. *Clin. Chim. Acta* 380 (1–2), 31–49.
- Mallik, S., D'Mello, S.R., 2014. JAZ (Znf346), a SIRT1-interacting protein, protects neurons by stimulating p21 (WAF/CIP1) protein expression. *J. Biol. Chem.* 289 (51), 35409–35420.
- Mandal, K., Jahangiri, M., Xu, Q., 2005. Autoimmune mechanisms of atherosclerosis. *Handb. Exp. Pharmacol.* 170, 723–743.
- Mansego, M.L., Solar Gde, M., Alonso, M.P., Martínez, F., Sáez, G.T., Escudero, J.C., Redón, J., Chaves, F.J., 2011. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension. *J. Hypertens.* 29 (3), 492–500.
- Mansur, R.B., Brietzke, E., McIntyre, R.S., 2015. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 52, 89–104.
- Mansur, R.B., Rizzo, L.B., Santos, C.M., Asevedo, E., Cunha, G.R., Noto, M.N., Pedrini, M., Zeni, M., Cordeiro, Q., McIntyre, R.S., Brietzke, E., 2016. Adipokines, metabolic dysfunction and illness course in bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 74, 63–69.
- Marchetti, G., Lodola, E., Licciardello, L., Colombo, A., 1999. Use of N-acetylcysteine in the management of coronary artery diseases. *Cardiologia* 44 (7), 633–637.
- Martin-Subero, M., Anderson, G., Kanchanatawan, B., Berk, M., Maes, M., 2016. Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut-brain pathways. *CNS Spectr.* 21 (2), 184–198.
- Martina, V., Masha, A., Gigliardi, V.R., Brocato, L., Manzato, E., Berchio, A., Massarelli, P., Setzani, F., Della Casa, I., Bergamini, S., Iannone, A., 2008. Long-term N-acetylcysteine and L-arginine administration reduces endothelial activation and systolic blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 31 (5), 940–944.
- Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C., 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 (7), 412–419.
- McEachin, R.C., Saccone, N.L., Saccone, S.F., Kleyman-Smith, Y.D., Kar, T., Kare, R.K., Ade, A.S., Sartor, M.A., Cavalcoli, J.D., McInnis, M.G., 2010. Modeling complex genetic and environmental influences on comorbid bipolar disorder with tobacco use disorder. *BMC Med. Genet.* 11, 14.
- McElroy, S.L., Keck Jr., P.E., 2014. Metabolic syndrome in bipolar disorder: a review with a focus on bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* 75 (1), 46–61.
- McIntyre, R.S., Alsuwaidan, M., Goldstein, B.I., Taylor, V.H., Schaffer, A., Beaulieu, S., Kemp, D.E., 2012a. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann. Clin. Psychiatry* 24 (1), 69–81.
- McIntyre, R.S., Park, K.Y., Law, C.W., Sultan, F., Adams, A., Lourenco, M.T., Lo, A.K., Soczynska, J.K., Woldeyohannes, H., Alsuwaidan, M., Yoon, J., Kennedy, S.H., 2010. The association between conventional antidepressants and the metabolic syndrome: a review of the evidence and clinical implications. *CNS Drugs* 24 (9), 741–753.
- McIntyre, R.S., Rasgon, N.L., Kemp, D.E., Nguyen, H.T., Law, C.W., Taylor, V.H., Woldeyohannes, H.O., Alsuwaidan, M.T., Soczynska, J.K., Kim, B., Lourenco, M.T., Kahn, L.S., Goldstein, B.I., 2012b. Metabolic syndrome and major depressive disorder: co-occurrence and pathophysiologic overlap. *Curr. Diabet. Rep.* 9 (1), 51–59.
- Meerarani, P., Ramadass, P., Toborek, M., Bauer, H.C., Bauer, H., Hennig, B., 2000. Zinc protects against apoptosis of endothelial cells induced by linoleic acid and tumor necrosis factor alpha. (0002-9165 (Print)).
- Meng, X., Ao, L., Song, Y., Babu, A., Yang, X., Wang, M., Weyant, M.J., Dinarello, C.A., Cleveland Jr., J.C., Fullerton, D.A., 2008. Expression of functional Toll-like receptors 2 and 4 in human aortic valve interstitial cells: potential roles in aortic valve inflammation and stenosis. *Am. J. Phys. Cell Physiol.* 294 (1), C29–C35.
- Menon, A.S., Kotwal, N., Singh, Y., Girish, R., 2015. Statins: cholesterol guidelines and Indian perspective. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 19 (5), 546–553.
- Michel, T.M., Frangou, S., Thiemeyer, D., Camara, S., Jecel, J., Nara, K., Brunklaus, A., Zoehling, R., Riederer, P., 2007. Evidence for oxidative stress in the frontal cortex in patients with recurrent depressive disorder—a postmortem study. *Psychiatry Res.* 151 (1–2), 145–150.
- Milaneschi, Y., Lamers, F., Bot, M., Drent, M.L., Penninx, B.W., 2015. Leptin dysregulation is specifically associated with major depression with atypical features: evidence for a mechanism connecting obesity and depression. *Biol. Psychiatry* (1873–2402 (Electronic)).
- Millan, J., Pinto, X., Munoz, A., Zuniga, M., Rubies-Prat, J., Pallardo, L.F., Masana, L., Mangas, A., Hernandez-Mijares, A., Gonzalez-Santos, P., Ascaso, J.F., Pedro-Botet, J., 2009. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* 5, 757–765.
- Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L., 2009. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol. Psychiatry* 65 (9), 732–741.
- Miyake, T., Kumagi, T., Furukawa, S., Hirooka, M., Kawasaki, K., Koizumi, M., Todo, Y., Yamamoto, S., Abe, M., Kital, K., Matsuura, B., Hiasa, Y., 2014. Hyperuricemia is a risk factor for the onset of impaired fasting glucose in men with a high plasma glucose level: a community-based study. *PLoS One* 9 (9), e107882.
- Mokdad, A.H., Ford, E.S., Bowman, B.A., Dietz, W.H., Vinicor, F., Bales, V.S., Marks, J.S., 2003. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *J. Affect. Disord.* 289 (1), 76–79.
- Molina-Hernandez, M., Téllez-Alcántara, N.P., Pérez-García, J., Olivera-Lopez, J.I., Jaramillo-Jaimes, M.T., 2008. Desipramine or glutamate antagonists synergized the antidepressant-like actions of intra-nucleus accumbens infusions of minocycline in male Wistar rats. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32 (7), 1660–1666.
- Moreno-Indias, I., Oliva-Olivera, W., Omiste, A., Castellano-Castillo, D., Lhamyani, S., Camargo, A., Tinahones, F.J., 2016. Adipose tissue infiltration in normal-weight subjects and its impact on metabolic function. *Transl. Res.* 172, 6–17. S1931-5244(16)00021-9 [pii]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2016.01.002>.
- Morris, G., Anderson, G., Berk, M., Maes, M., 2013. Coenzyme Q10 depletion in medical and neuropsychiatric disorders: potential repercussions and therapeutic implications. *Mol. Neurobiol.* 48 (3), 883–903.
- Morris, G., Berk, M., 2015. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. *BMC Med.* 13, 68.
- Morris, G., Berk, M., Galecki, P., Walder, K., Maes, M., 2016. The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuro-immune diseases. (1559-1182 (Electronic)).
- Morris, K.C., Lin, H.W., Thompson, J.W., Perez-Pinzon, M.A., 2011. Pathways for ischemic cytoprotection: role of sirtuins in caloric restriction, resveratrol, and ischemic preconditioning. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 31 (4), 1003–1019.
- Mortuza, R., Chen, S., Feng, B., Sen, S., Chakrabarti, S., 2013. High glucose induced alteration of SIRT6 in endothelial cells causes rapid aging in a p300 and FOXO regulated pathway. *PLoS One* 8 (1), e54514.
- Motawi, T.K., Darwish, H.A., Hamed, M.A., El-Rigal, N.S., Naser, A.F., 2016. A therapeutic insight of niacin and coenzyme Q10 against diabetic encephalopathy in rats. *Mol. Neurobiol.* (1559-1182 (Electronic)).
- Moylan, S., Berk, M., Dean, O.M., Samuni, Y., Williams, L.J., O'Neil, A., Hayley, A.C., Pasco, J.A., Anderson, G., Jacka, F.N., Maes, M., 2014. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 45 (0), 46–62.
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N.R., Berk, M., 2013. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol. Psychiatry* 18 (5), 595–606.
- Muraca, M., Putignano, L., Fierabracci, A., Teti, A., Perilongo, G., 2015. Gut microbiota-derived outer membrane vesicles: under-recognized major players in health and disease? *Discov. Med.* 19 (106), 343–348.
- Murphy, J.M., Monson, R.R., Olivier, D.C., Sobol, A.M., Leighton, A.H., 1987. Affective disorders and mortality. A general population study. *Arch. Gen. Psychiatry* 44 (5), 473–480.
- Myint, A.M., Kim, Y.K., Verkerk, R., Scharpe, S., Steinbusch, H., Leonard, B., 2006. Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection. *J. Affect. Disord.* 98 (1–2), 143–151.
- Nasr, G., Maurice, C., 2010. Allopurinol and global left myocardial function in heart failure patients. *J. Cardiovasc. Dis. Res.* 1 (4), 191–195.
- Naumova, A.V., Chacko, V.P., Ouwerkerk, R., Stull, L., Marban, E., Weiss, R.G., 2005. Xanthine oxidase inhibitors improve energetics and function after infarction in failing mouse hearts. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 290 (2), H837–H843.
- Nicolaides, N.C., Charmandari, E., Chrousos, G.P., Kino, T., 2014. Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1318, 71–80.
- Nowak, G., Szczyrk, B., Pilc, A., 2005. Zinc and depression. An update. *Pharmacol. Rep.* 57 (6), 713–718.
- Nunes, S.O., Vargas, H.O., Prado, E., Barbosa, D.S., de Melo, L.P., Moylan, S., Dodd, S., Berk, M., 2013b. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37 (8), 1336–1345.
- Nunes, S.O.V., de Castro, Márcia Regina Pizzo, Vargasa, Heber Odebrecht, Vargas, Mateus Mendonça, de Batista Fonseca, Inês Cristina, Dodd, Seetal, Berk, Michael, 2013a. Clinical characteristics and smoking cessation: an analysis of sex and depressive disorders differences. *Addict. Disord. Treat.* 12 (3), 158–165.
- Nunes, S.O.V., de Melo, L.G.P., de Castro, M.R.P., Barbosa, D.S., Vargas, H.O., Berk, M., Maes, M., 2015. 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.* 0.
- Nunes, S.O.V., Vargas, H.O., Prado, E., Barbosa, D.S., de Melo, L.P., Moylan, S., Dodd, S.,

- Berk, M., 2013c. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37 (8), 1336–1345.
- Ogino, K., Kato, M., Furuse, Y., Kinugasa, Y., Ishida, K., Osaki, S., Kinugawa, T., Igawa, O., Hisatome, I., Shigemasa, C., Anker, S.D., Doehner, W., 2010. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ. Heart Fail.* 3 (1), 73–81.
- Onat, A., Uyarel, H., Hergenc, G., Karabulut, A., Albayrak, S., Sari, I., Yazici, M., Keles, I., 2006. Serum uric acid is a determinant of metabolic syndrome in a population-based study. *Am. J. Hypertens.* 19 (10), 1055–1062.
- Onyedum, C.C., Young, E.E., Iroezindu, M.O., Chukwuka, C.J., Nwagha, U.I., 2014. Atherogenic index of plasma in highly active antiretroviral therapy-naive patients with human immunodeficiency virus infection in Southeast Nigeria. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 18 (5), 631–636.
- Orozco-Solis, R., Sassone-Corsi, P., 2014. Epigenetic control and the circadian clock: linking metabolism to neuronal responses. *Neuroscience* 264, 76–87.
- Parikh, N.I., Geschenson, M., Bennett, K., Gangcuango, L.M., Lopez, M.S., Mehta, N.N., Playford, M.P., Nakamoto, B.K., Seto, T.B., Chow, D.C., Shikuma, C.M., 2014. Lipoprotein concentration, particle number, size and cholesterol efflux capacity are associated with mitochondrial oxidative stress and function in an HIV positive cohort. *Atherosclerosis* 239 (1), 50–54.
- Pasco, J.A., Jacka, F.N., Williams, L.J., Henry, M.J., Nicholson, G.C., Kotowicz, M.A., Berk, M., 2008. Leptin in depressed women: cross-sectional and longitudinal data from an epidemiological study. *J. Affect. Disord.* 107 (1–3), 221–225.
- Pavlov, V.A., Tracey, K.J., 2012. The vagus nerve and the inflammatory reflex—linking immunity and metabolism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8 (12), 743–754.
- Pei, H., Song, X., Peng, C., Tan, Y., Li, Y., Li, X., Ma, S., Wang, Q., Huang, R., Yang, D., Li, D., Gao, E., Yang, Y., 2015. TNF- α inhibitor protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via Notch1-mediated suppression of oxidative/nitrosative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 82, 114–121.
- Pena, C.J., Bagot, R.C., Labonte, B., Nestler, E.J., 2014. Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 16 (3), 281–295.
- Pizzo de Castro, M.R., Vargas Nunes, S.O., Guembarovski, R.L., Ariza, C.B., Oda, J.M., Vargas, H.O., Piccoli de Melo, L.G., Watanabe, M.A., Berk, M., Maes, M., 2015. STIN2 VNTR polymorphism is associated with comorbid tobacco use and mood disorders. *J. Affect. Disord.* 172, 347–354.
- Raftery, G., He, J., Pearce, R., Birchall, D., Newton, J.L., Blamire, A.M., Isaacs, J.D., 2012. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Res. Ther.* 14 (6), B263.
- Raj, P., Zieroth, S., Netticadan, T., 2015. An overview of the efficacy of resveratrol in the management of ischemic heart disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1348 (1), 55–67.
- Rani, V., Deep, G., Singh, R.K., Palle, K., Yadav, U.C., 2016. Oxidative stress and metabolic disorders: pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 148, 183–193.
- Redlich, C., Berk, M., Williams, L.J., Sundquist, J., Sundquist, K., Li, X., 2014. Statin use and risk of depression: a Swedish national cohort study. *BMC Psychiatr.* 14, 348.
- Robillard, R., Nalmsith, S.L., Hickie, L.B., 2013. Recent advances in sleep-wake cycle and biological rhythms in bipolar disorder. *Curr. Psychiatr. Rep.* 15 (10), 402.
- Roncal-Jimenez, C.A., Lanasa, M.A., Rivard, C.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., Jalal, D., Andres-Hernando, A., Tanabe, K., Madero, M., Li, N., Ciccerchi, C., Mc Fann, K., Sautin, Y.Y., Johnson, R.J., 2014. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metab. Clin. Exp.* 60 (9), 1259–1270.
- Ryo, M., Nakamura, T., Kihara, S., Kumada, M., Shibazaki, S., Takahashi, M., Nagai, M., Matsuzawa, Y., Funahashi, T., 2004. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ. J.* 68 (11), 975–981.
- Salagre, E., Fernandes, B.S., Dodd, S., Brownstein, D.J., Berk, M., 2016. Statins for the treatment of depression: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J. Affect. Disord.* 200, 235–242.
- Sandek, A., Rauchhaus, M., Anker, S.D., von Haehling, S., 2008. The emerging role of the gut in chronic heart failure. *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care* 11 (5), 632–639.
- Sankhla, M., Sharma, T.K., Mathur, K., Rathor, J.S., Butolia, V., Gadhol, A.K., Vardey, S.K., Sinha, M., Kaushik, G.G., 2012. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clin. Lab.* 58 (5–6), 385–392.
- Sautin, Y.Y., Johnson, R.J., 2008. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27 (6), 608–619.
- Senti, M., Tomás, M., Fitó, M., Weinbrenner, T., Covas, M.I., Sala, J., Masía, R., Marrugat, J., 2003. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (11), 5422–5426.
- Shen, H., Oesterling, E., Stromberg, A., Toborek, M., MacDonald, R., Hennig, B., 2008. Zinc deficiency induces vascular pro-inflammatory parameters associated with NF- κ B and PPAR signaling. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 27 (5), 577–587.
- Shi, J., Zhang, X., Wang, S., Wang, J., Du, B., Wang, Z., Liu, M., Jiang, W., Qian, M., Ren, H., 2016. Gpr97 is dispensable for metabolic syndrome but is involved in macrophage inflammation in high-fat diet-induced obesity in mice. *Sci. Rep.* 19, 24649.
- Stervo, M., Harrison, S.L., Jagger, C., Robinson, L., Stephan, B.C., 2014. Metabolic syndrome and longitudinal changes in cognitive function: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 41 (1), 151–161.
- Skilton, M.R., Moulin, P., Terra, J.-L., Bonnet, F., 2007. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. *Biol. Psychiatry* 62 (11), 1251–1257.
- Solomon, C.G., Manson, J.E., 1997. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am. J. Clin. Nutr.* 66 (4 Suppl), 1044S–1050S.
- Song, C., Wang, H., 2011. Cytokines mediated inflammation and decreased neurogenesis in animal models of depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (3), 760–768.
- Song, J., Kim, J., 2016. Role of Sirtuins in linking metabolic syndrome with depression. *Front. Cell. Neurosci.* 10, 86.
- Srivastava, R., Dikshit, M., Srimal, R.C., Dhawan, B.N., 1985. Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thromb. Res. Nov.* 1 (3), 413–417.
- Steineroova, A., Racek, J., Stozický, F., Zima, T., Fialová, L., Lapin, A., 2001. Antibodies against oxidized LDL—theory and clinical use. *Physiol. Res.* 50 (2), 131–141.
- Stetler, C., Miller, G.E., 2011. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom. Med.* 73 (2), 114–126.
- Stull, L.B., Leppo, M.K., Seweda, L., Gao, W.D., Marban, E., 2004. Chronic treatment with allopurinol boosts survival and cardiac contractility in murine posts ischemic cardiomyopathy. *Circ. Res.* 95 (10), 1005–1011.
- Szewczyk, B., Kubera, M., Nowak, G., 2011. The role of zinc in neurodegenerative inflammatory pathways in depression. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35 (3), 693–701.
- Takata, K., Imaizumi, S., Kawachi, E., Suematsu, Y., Shimizu, T., Abe, S., Matsuo, Y., Tsukahara, H., Noda, K., Yahiro, E., Zhang, B., Uehara, Y., Miura, S., Saku, K., 2014. Impact of cigarette smoking cessation on high-density lipoprotein functionality. *Circ. J.* 78 (12), 2955–2962.
- Talarowska, M., Berk, M., Maes, M., Galecki, P., 2016. Autobiographical memory dysfunctions in depressive disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 70 (2), 100–108.
- Talarowska, M., Galecki, P., Maes, M., Orzechowska, A., Chmielec, M., Bartosz, G., Kowalczyk, E., 2012. Nitric oxide plasma concentration associated with cognitive impairment in patients with recurrent depressive disorder. *Neurosci. Lett.* 510 (2), 127–131.
- Thomas, C., Hypponen, E., Power, C., 2008. Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. *Pediatrics* 121 (5), e1240–e1249.
- Toalson, P., Ahmed, S., Hardy, T., Kabinoff, G., 2004. The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry* 6 (4), 152–158.
- Trevino, S., Aguilar-Alonso, P., Flores Hernandez, J.A., Brambila, E., Guevara, J., Flores, G., Lopez-Lopez, G., Munoz-Arenas, G., Morales-Medina, J.C., Toxqui, V., Venegas, B., Diaz, A., 2015. A high calorie diet causes memory loss, metabolic syndrome and oxidative stress into hippocampus and temporal cortex of rats. *Synapse* 69 (9), 421–433.
- Treweeke, A.T., Winterburn, T.J., Mackenzie, I., Barrett, F., Barr, C., Rushworth, G.F., Dransfield, I., SM, MacRury, Megson, L.L., 2012. N-Acetylcysteine inhibits platelet-monocyte conjugation in patients with type 2 diabetes with depleted intraplatelet glutathione: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 55 (11), 2920–2928.
- Tu, K.Y., Wu, M.K., Chen, Y.-W., Lin, P.-Y., Wang, H.-Y., Wu, C.-K., Tseng, P.-T., 2016. Significantly higher peripheral insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder or bipolar disorder than in healthy controls: a meta-analysis and review under guideline of PRISMA. *Medicine (Baltimore)* 95 (4), e2411.
- Tusek, Z., Toth, P., Sosnowska, D., Gautam, T., Mitschelen, M., Koller, A., Szalai, G., Sonntag, W.E., Ungvari, Z., Csizsar, A., 2013. Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 69 (10), 1212–1226.
- Tuttolomondo, A., Pecoraro, R., Pinto, A., 2014. Studies of selective TNF inhibitors in the treatment of brain injury from stroke and trauma: a review of the evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther.* 8, 2221–2238.
- Vaaraola, O., 2000. Antibodies to oxidized LDL. *Lupus* 9 (3), 202–205.
- Valkanova, V., Elmeyer, K.P., Allan, C.L., 2013. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 150 (3), 736–744.
- Vancampfort, D., Correll, C.U., Wampers, M., Sienart, P., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Probst, M., Scheewe, T.W., De Hert, M., 2013a. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol. Med.* 44 (10), 2017–2028.
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A.J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Correll, C.U., 2015. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry* 14 (3), 339–347.
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C.U., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Sienart, P., Probst, M., De Hert, M., 2013b. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am. J. Psychiatry* 170 (3), 265–274.
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C.U., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Sienart, P., Probst, M., De Hert, M., 2013c. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *Am. J. Psychiatry* 170 (3), 265–274.
- Vargas, H.O., Nunes, S.O., Barbosa, D.S., Vargas, M.M., Cestari, A., Dodd, S., Venugopal, K., Maes, M., Berk, M., 2014a. Castellí 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.* 102 (1), 65–71.
- Vargas, H.O., Nunes, S.O., de Castro, M.R., Vargas, M.M., Barbosa, D.S., Bortolasci, C.C., Venugopal, K., Dodd, S., Berk, M., 2013a. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neurosci. Lett.* 544, 136–140.
- Vargas, H.O., Nunes, S.O., Pizzo de Castro, M., Cristina Bortolasci, C., Sabbatini Barbosa, D., Kaminami Morimoto, H., Venugopal, K., Dodd, S., Maes, M., Berk, M., 2013b. Oxidative stress and lowered total antioxidant status are associated with a history of suicide attempts. *J. Affect. Disord.* 150 (3), 923–930.
- Vargas, H.O., Nunes, S.O.V., Barbosa, D.S., Vargas, M.M., Cestari, A., Dodd, S., Venugopal, K., Maes, M., Berk, M., 2014b. Castellí 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.* 102 (1), 65–71.
- Venkatesan, N., 1998. Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in

- rats. *Br. J. Pharmacol.* 124 (3), 425–427.
- Venturini, D., Simao, A.N., Sripes, N.A., Bahls, L.D., Melo, P.A.S., Belinetti, F.M., Lozovoy, M.A.B., Dichi, I., 2012. Evaluation of oxidative stress in overweight subjects with or without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 20 (12), 2361–2366.
- Viscogliosi, G., Andreozzi, P., Chiriari, I.M., Cipriani, E., Servello, A., Marigliano, B., Ettorre, E., Marigliano, V., 2013. Depressive symptoms in older people with metabolic syndrome: is there a relationship with inflammation? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 28 (3), 242–247.
- Viscogliosi, G., Chiriari, I.M., Andreozzi, P., Ettorre, E., 2016. The metabolic syndrome predicts longitudinal changes in clock drawing test performance in older nondemented hypertensive individuals. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 24 (5), 359–363.
- Vlaicu, S.I., Tatomir, A., Boodhoo, D., Vesa, S., Mircea, P.A., Rus, H., 2016. The role of complement system in adipose tissue-related inflammation. *Immunol. Res.* 64 (3), 653–664.
- Vogelzangs, N., Beekman, A.T., Boelhouwer, I.G., Bandinelli, S., Milaneschi, Y., Ferrucci, L., Penninx, B.W., 2011. Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *J. Clin. Psychiatry* 72 (5), 598–604.
- Volt, H., Garcia, J.A., Doerrier, C., Diaz-Casado, M.E., Guerra-Librero, A., Lopez, L.C., Escames, G., Tresguerres, J.A., Acuna-Castroviejo, D., 2016. Same molecule but different expression: aging and sepsis trigger NLRP3 inflammasome activation, a target of melatonin. *J. Pineal Res.* 60 (2), 193–205.
- Walker, E.R., McGee, R.E., Druss, B.G., 2015. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 72 (4), 334–341.
- Wan, X., Xu, C., Lin, Y., Lu, C., Li, D., Sang, J., He, H., Liu, X., Li, Y., Yu, C., 2016. Uric acid regulates hepatic steatosis and insulin resistance through the NLRP3 inflammasome-dependent mechanism. *J. Hepatol.* 64 (4), 925–932.
- Wang, Q.Y., Sun, P., Zhang, Q., Yao, S.L., 2015. Minocycline attenuates microglial response and reduces neuronal death after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 35 (2), 225–229.
- Weiser, M., Burshten, S., Gershon, A.A., Marian, G., Vlad, N., Grecu, I.G., Tocari, E., Tiugan, A., Hotineanu, M., Davis, J.M., 2014. Allopurinol for mania: a randomized trial of allopurinol versus placebo as add-on treatment to mood stabilizers and/or antipsychotic agents in manic patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 16 (4), 441–447.
- Wen, S., Cheng, M., Wang, H., Yue, J., Wang, H., Li, G., Zheng, L., Zhong, Z., Peng, F., 2012. Serum uric acid levels and the clinical characteristics of depression. *Clin. Biochem.* 45 (1–2), 49–53.
- WHO, 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 894 (i–xi), 1–253.
- WHO, 2003. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 797, 1–204.
- Williams, L.J., Pasco, J.A., Henry, M.J., Jacka, F.N., Dodd, S., Nicholson, G.C., Kotowicz, M.A., Berk, M., 2009. Lifetime psychiatric disorders and body composition: a population-based study. *J. Affect. Disord.* 118 (1–3), 173–179.
- Wium-Andersen, M.K., Orsted, D.D., Nordestgaard, B.G., 2016. Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population. *Br. J. Psychiatry* 208 (2), 138–145.
- Wongcharoen, W., Phrommintikul, A., 2009. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Int. J. Cardiol.* 133 (2), 145–151.
- Wysokinski, A., Strzelecki, D., Kloszewska, I., 2015. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabet. Metab. Syndr.* 9 (3), 168–176.
- Yang, Y.K., Wang, L.P., Chen, L., Yao, X.P., Yang, K.Q., Gao, L.G., Zhou, X.L., 2015. Coenzyme Q10 treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction. *Clin. Chim. Acta* 450, 83–89.
- Yates, K.F., Sweat, V., Yau, P.L., Turchiano, M.M., Convit, A., 2012. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 32 (9), 2060–2067.
- Ye, J., Liu, Z., Wei, J., Lu, L., Huang, Y., Luo, L., Xie, H., 2013. Protective effect of SIRT1 on toxicity of microglial-derived factors induced by LPS to PC12 cells via the p53-caspase-3-dependent apoptotic pathway. *Neurosci. Lett.* 553, 72–77.
- Zang, Q., Maass, D.L., Tsai, S.J., Horton, J.W., 2007. Cardiac mitochondrial damage and inflammation responses in sepsis. *Surg. Infect.* 8 (1), 41–54.
- Zhang, C., Zhang, D.F., Wu, Z.G., Peng, D.H., Chen, J., Ni, J., Tang, W., Xu, L., Yao, Y.G., Fang, Y.R., 2016. Complement factor H and susceptibility to major depressive disorder in Han Chinese. *Br. J. Psychiatry* 208 (5), 446–452.

5.3 ARTIGO 3:

Título: Obese-Bipolar Syndrome: is early childhood maltreatment a key factor?

Autores: Luiz Gustavo Piccoli-Melo, MD; Ivana Beatrice Mânica da Cruz, PhD; Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima, MD, PhD; Heber Odebrecht Vargas, MD, PhD; Waldiceu A. Verri Jr, PhD; Sandra Odebrecht Vargas Nunes, MD, PhD.

Submetido na *The lancet Psychiatry* com índice de impacto: 15.23.

Os maus-tratos na infância podem predispor ao desenvolvimento de problemas de saúde física e mental na idade adulta como, por exemplo, a obesidade (HEMMINGSSON, JOHANSSON; REYNISDOTTIR, 2014), as DCV (BLACKMORE; OZANNE, 2015) e os transtornos psiquiátricos, como é o caso do BD (ETAIN et al., 2010) e do MDD (CARR et al., 2013). Além disso, várias linhas de evidência indicam que os transtornos do humor (MDD e BD) também podem predispor indivíduos, mesmo em idade precoce, ao desenvolvimento de anormalidades metabólicas como a aterosclerose, levando, dessa forma, ao aumento do risco de DCV na vida adulta (GOLDSTEIN et al., 2015). A associação entre a MetS, a obesidade e os transtornos do humor também esteve associada com maior gravidade dos sintomas afetivos, menor probabilidade de recuperação dos episódios depressivos e maior número de tentativas de suicídio (MANSUR; BRIETZKE; MCINTYRE, 2015 e MCINTYRE et al., 2009).

Nusslock e Miller (2016) sugeriram que as anormalidades das vias neuroimunológicas poderiam explicar o importante impacto dos maus-tratos da infância na saúde física e emocional desses indivíduos ao longo da vida (HOSTINAR; NUSSLOCK; MILLER, 2017; NUSSLOCK; MILLER, 2016). Esses autores argumentam que os maus-tratos na infância poderiam amplificar a interconectividade entre as vias inflamatórias periféricas e centrais, contribuindo para o surgimento de alterações dos circuitos neuronais. Por exemplo, os mediadores pró-inflamatórios crônicos poderiam atuar na modulação do sistema de recompensa cerebral e predispor esses indivíduos a manifestarem comportamentos prejudiciais para sua saúde incluindo: o consumo de dietas ricas em gordura, a inatividade física e o abuso de substâncias, comportamentos estes que podem piorar ainda mais as suas condições físicas e emocionais (NUSSLOCK; MILLER, 2016).

Ademais, a associação entre a MetS e os transtornos do humor é tão importante clinicamente que, recentemente, foram criados termos como a “Síndrome do Humor Metabólico” (MANSUR, BRIETZKE; MCINTYRE, 2015; MCINTYRE et al., 2009 e VOGELZANGS et al., 2011). Os mecanismos subjacentes a essa associação ainda não são bem compreendidos, entretanto as anormalidades das vias metabólicas, como o

desenvolvimento da resistência à insulina, o aumento da aterogenicidade plasmática e as alterações das vias inflamatórias, de estresse oxidativo e da biossíntese energética podem explicar, em parte, a associação entre essas comorbidades clínicas (MELO et al., 2017; MCINTYRE et al., 2009).

Assim, considerando a teoria de Nusslock e Miller, as alterações desencadeadas pelo abuso na infância poderiam contribuir para o surgimento e a manutenção de um estado inflamatório crônico de baixo grau causando alterações periféricas e centrais. Dessa maneira, essas mudanças poderiam aumentar o risco de desenvolvimento distúrbios neuro-metabólico-inflamatórios como a obesidade e os transtornos do humor (NUSSLOCK; MILLER, 2016). Entretanto, dois importantes tópicos ainda não foram totalmente elucidados. O primeiro tópico seria compreender se o abuso na infância pode estar associado ao surgimento de processos inflamatórios que poderiam culminar em uma entidade clínica específica ou em um subtipo de transtorno do humor que combinaria, concomitantemente, anormalidades metabólicas e afetivas. Outro importante tópico a se esclarecer seria se esta associação ocorre tanto no BD quanto no MDD. Diante disso, o presente estudo busca testar essas hipóteses comparando a prevalência de maus-tratos na infância com as alterações de marcadores metabólicos e inflamatórios entre indivíduos com ou sem transtornos do humor.

Bipolar disorder and obesity: is childhood maltreatment a base of an obese-bipolar syndrome?

Luiz Gustavo Piccoli-Melo, M.D.^{1,2,3}; Ivana Beatrice Mânica da Cruz, Ph.D.⁴; Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima, M.D., Ph.D.⁵; Heber Odebrecht Vargas, M.D., Ph.D.^{1,2,3}; Waldiceu A. Verri Jr, Ph.D.²; Sandra Odebrecht Vargas Nunes, M.D., Ph.D.^{2,3}

¹ Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, State University of Londrina, Paraná, Brazil.

² Health Sciences Graduation Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

³ Center of Approach and Treatment for Smokers, University Hospital, Londrina State University, Londrina, Paraná, Brazil

⁴ Postgraduate Program of Pharmacology, Federal University of Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil

⁵ BraInS, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUC-RS), Porto Alegre, RS, Brazil

Corresponding author: Luiz Gustavo Piccoli-Melo, MD

Center of Approach and Treatment for Smokers, University Hospital, Londrina State University, University Campus / Post Office Box 6001/ ZIP 86051-990- Londrina- Paraná- Brazil.

Phone: 55-43-99223222;

e-mail: luiz_piccoli@uel.br

Abstract:

Background: The intersection between childhood maltreatment (CM), mood, and metabolic disorders were associated with abnormalities in the physiology of the neuro-immune-metabolic systems that could indicate a mood subtype diagnostic. The present investigation tested this hypothesis.

Methods: A retrospective case-control analysis included 151 subjects. The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was used to categorize into two groups: CM and Controls. Bipolar disorder (BD), major depressive disorder (MDD) and other psychiatric comorbidities were diagnosed by the semi-structured DSM-IV interview (SCID). The socioeconomic, cultural, lifestyle, clinical variables, and inflammatory and metabolic biomarkers were also collected and compared between groups by univariate and multivariate analyses.

Findings: CM subjects had a higher prevalence of females, BD, Lifetime Suicide Attempt, Self-injury and obesity, elevated levels of CRP > 3mg/L, leptin and insulin than controls. A complimentary multivariate analysis of the association between CM and the obese-bipolar syndrome (OBS) independently of age and gender.

Interpretation: Despite methodological limitations, results suggest evidence of OBS as a BD subtype strongly associated with CM history. This association could be explained since CM may chronically activate the HPA axis disrupting the inflammatory and metabolic pathways and alter the neural circuitry leading to increasing the risk of concomitant obesity and BD.

Keywords: child abuse; metabolic syndrome; cardiovascular disease; mood disorders; inflammation.

Introduction

Adverse childhood experiences, including abuse and negligence, predispose the developments of physical and mental health problems in adulthood, such as obesity¹, cardiovascular diseases (CVD)² and psychiatric conditions, as the case of bipolar disorder (BD)³ and major depressive disorder (MDD)⁴. Besides, several lines of evidence indicated that mood disorders (MDD and BD) might also predispose individuals, even at an early age, to metabolic abnormalities, accelerated atherosclerosis and increase the risk of CVD⁵. Furthermore, the association between obesity and mood disorders were related with greater severity of mood symptoms, lower probability of recovery and more suicide attempts^{6,7}.

The intersection among childhood abuse, obesity, and mood disorders may lead to abnormalities in the physiology of the neuro-immune systems. Nusslock and Miller (2016) suggested a neuro-immune network hypothesis to explain the impact of early-life adversity on physical and emotional health across the lifespan^{8,9}. These authors argued that early-life adversity could amplify crosstalk between peripheral inflammation and neural circuitries. For example, inflammatory mediators could act on cortico-amygdala and cortico-basal ganglia reward network and predispose individuals to harmful behaviors, including consumption of high-fat diets, physical inactivity, and drugs abuse, which could accelerate the pathogenesis of emotional and physical conditions^{8,9}.

Currently, the associations between metabolic syndrome (MetS) and mood disorders has created the concept of 'metabolic-mood syndrome'^{6,7}. The mechanisms underlying these associations is not well understood, however, the overlapping abnormalities in metabolic pathways such as insulin resistance, changes in immune and oxidative stress, elevated levels of glucocorticoids, and abnormal energy biosynthesis might explain in part these comorbidities⁷. Considering Nusslock and Miller's theory, alterations triggered by child abuse could contribute to emergence and maintenance of a low-grade inflammatory state causing peripheral and central impairments that could increase the risk to develop metabolic disorders, like obesity or mood disorders, such as BP⁹.

However, an important topic that has not yet fully elucidated is whether childhood abuse could be related to inflammatory processes that could culminate in the emergence of a specific clinical entity or a mood subtype diagnostic that would concomitantly combine metabolic abnormalities and mood disorders. Another important topic to clarify would be whether this association among child abuse, neuro-immunometabolic dysfunctions and mood disorders occurs in both BD and MDD. This hypothesis is

plausible if it is considered that child abuse could alter the HPA axis, creating a chronic low-grade inflammatory state, which would subsequently act on eating behavior, metabolism and mood modulation, thereby establishing a set of "the metabolic-mood syndrome" (**Figure 1**). The present investigation tested this hypothesis comparing the prevalence of child abuse, metabolic and inflammatory markers among subjects with or without mood disorders.

Figure 1 here

Methods

Study design

The present study is based a retrospective analysis was performed using databank information obtained from a project developed in Psychiatric Ambulatory Clinic and the Center of Cigarette Smoking Cessation Service, State University of Londrina (UEL), Brazil¹⁰. Ethical Board of Londrina State University previously approved this project (UEL), Brazil, (number CAAE 34935814.2.0000.5231) and all subjects signed consent term. This investigation included 151 subjects (BD=80, MDD=36, and no mood disorders, controls=76) correct to sex and age variables. The socioeconomic, cultural, lifestyle and clinical variables were collected by a structured interview applied to all participants. BD, MDD and others comorbidities (Tobacco use Disorder, **TUD**; Panic Disorder; Post-Traumatic Stress Disorder, **PTSD** and Generalized Anxiety Disorder, **GAD**) were diagnosed by a trained psychiatrist using the semi-structured DSM-IV interview (**SCID**)¹¹, and by the 10th edition of the International Classification of Diseases (**ICD-10**)¹². We also assessed pharmacological treatments (i.e., atypical antipsychotic drugs and lithium).

The assessment of the severity of depression among participants was carried out based on the Hamilton Depression Rating Scale-17 items (**HDRS₁₇**)¹³. As the same way, the assessment of the severity of anxiety symptoms among participants was carried out based on the Hamilton Anxiety Rating Scale (**HAM-A**)¹³. Smoking status, alcohol abuse, medical history, lifetime suicide attempts, a suicide attempt in last month and lifetime suicide ideation were also assessed in this interview. The family history

was available as reported by first-degree relatives (sibling, parents, sons, and daughters) for alcohol, illegal drugs, MDD, BD, suicidal behavior and TUD.

Obesity was determined by body mass index (BMI) calculated as body weight in kilograms (Kg) divided by the squared height in meters (Kg/m²)¹⁴. Subjects with BMI \geq 30 Kg/m² were considered obese. Although only the BMI criteria was used as an indicator of obesity, waist circumference (WC) was also measured in the subjects during expiration, in standing and relaxed position, at the midline between the lower coastal margins and the iliac crest parallel to the floor¹⁵.

The MetS was determined according to National Cholesterol Education Program—Third Adult Treatment Panel (**NCEP-ATP III**) criteria by the presence of three or more of the following: 1) abdominal obesity according to abdominal circumferences \geq 102cm (men) or \geq 88cm (women) 2) hypertriglyceridemia \geq 150 mg/dL or hypolipidemic drugs use; 3) High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-c) \leq 40 mg/dl (men) or \leq 50 mg/dL (women) or hypolipidemic drugs use; 4) average blood pressure \geq 130/85 mmHg or antihypertensive drugs use, and 5) fasting glucose \geq 100 mg/dL or antidiabetic medications use¹⁶.

Before groups categorization were excluded any subjects with present following health conditions: a) neurodegenerative disorders; b) cognitive disorders that would compromise the understanding of the study terms and conditions; c) cancer; d) autoimmune disorders; e) immunodeficiency syndrome and hepatitis; f) pregnancy, g) the use of immune-modulatory drugs and antioxidant supplements, and h) secondary mood disorders, e.g., induced by drug treatments (e.g., interferon-based immunotherapy).

Child abuse diagnosis

The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was used to document the history of childhood maltreatment in 5 domains: sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, emotional neglect and physical neglect¹⁷. From scores of each domain the patients were classified according to manual's cut-off scores for the severity of abuse and neglect: “none to minimal,” “low to moderate,” “moderate to severe,” and “severe to extreme”. However, to perform a binary logistic regression, it was created a new category that included all subjects who suffer any child maltreatment (emotional, physical, sexual abuses and, emotional and physical neglected) and had CTQ score moderate to severe into two groups

(**Child Abuse** and **No Child Abuse**). After that, it was compared child abuse risk, metabolic and inflammatory markers among groups using a sample corrected to sex, age, TUD, type 2 diabetes, since these variables could present influence in the further analysis.

Biochemical markers

Blood samples from volunteers were collected after 12-14 h overnight fasting, stored in aliquots at - 80°C, and centrifugated at 2500 rpm for 10 minutes in order to obtain serum or plasma to measure of some biochemical markers. The follow analyses were quantified in an automated biochemical system Dimension® RXL Max (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, DE, USA): total cholesterol (CT; mg/dL), low-density lipoprotein Cholesterol (LDL-c, mg/dL), HDL-c (mg/dL), triglycerides (mg/dL) and glucose (mg/dL). Friedewald's equation calculated the LDL-c. Plasma insulin ($\mu\text{U/mL}$) levels were determined by microparticle enzyme immunoassay (MEIA) (AXSYM, Abbotts Laboratory, Germany). The insulin resistance was calculated according to Homeostatic model assessment (HOMA-R) index¹⁸.

The leptin, interleukin (IL) 1, IL-2, IL-6, IL-10, Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α), soluble Tumor Necrosis Factor receptor I (sTNFR-I) and soluble Tumor Necrosis Factor receptor II (sTNFR-II) levels were measured (pg/mL) by flow cytometry-based method utilizing Luminex MAGPIX® Kit. The high sensibility C-reactive protein (CRP; mg/L), an important inflammatory marker, was also quantified since CRP seems to be a peripheral biomarker that reflects peripheral and central inflammation¹⁹. Moreover, this biomarker was chosen considering previous studies that described an association with some psychiatric disorders²⁰. The hs-CRP quantification was performed by the immunonephelometric system on a BNII analyzer (Siemens ® System BNTM II, Deerfield, IL, USA). Individuals with the CRP levels > 3 mg/L were considered with high cardiovascular risk²¹.

Statistics analysis

Statistics software version 21. The statistical significance level (p) used was ≤ 0.05 . The groups were compared using parametric test and non-parametric methods. Exact p-values were estimated by simulation of over 100,000 replicates (Monte Carlo significances). For the qualitative variables, the Z-test was used when there were some significant results to compare the percentages between the

groups. When the p-value was ≤ 0.05 , the means (for the quantitative variables) or the percentages (for the qualitative variables) were followed by letters. Equal letters for the same variable indicated no differences in the means or percentages between the groups, while different letters for the same variable suggested differences in the means or the percentages between the groups. It was performed a Binary Logistic regression analysis (Enter Wald method) to evaluate the influence of sex, age, child abuse, related metabolic diseases (Metabolic Syndrome; Obesity; Hypertension; Dyslipidemia; Type 2 Diabetes mellitus), high inflammatory state (CRP > 3mg/L) and mood disorders (BD and MDD).

Results

Table 1 here

The prevalence of each subtype of childhood trauma were given for MDD, BD, and controls in **Table 1**. Frequency distributions for moderate to severe scores of sexual, physical and emotional abuses were significantly higher in BD patients than MDD and controls groups. Physical and emotional neglect were also higher in the BD group than others. After these analyses, it was created a new category (**Child Abuse**) that included all subjects who suffer any child maltreatment (emotional, physical, sexual abuses and, emotional and physical neglected) and had CTQ score more-over moderate to severe.

Table 2 shows general baseline characteristics of subjects who suffer from any kind of abuse (**Child Abuse**) and those who do not suffer any kind of child Abuse (**No Child Abuse**). Individuals who suffer child abuse were mostly **female**; more diagnosis of **BD, Lifetime Suicide Attempt and Suicide Attempt in the last month, Lifetime Suicide Ideation, Lifetime Self-injury and Self-injury in the last month, PTSD, Panic Disorder** and **Obesity**; Higher intensity of **depressive (HDRS₁₇), mania (Young)** and **anxiety (HAM-A) symptoms**; uses of **Antidepressive, Antipsychotic, Lithium** and **Mood Stabilizer**; Higher levels of **BMI, CRP and CRP > 3 mg/L, leptin, and insulin**. The group of child abuse also showed less diagnosis of **MDD** compared with those who do not suffer child abuse.

Table 3 here

From results showing significant differences between child abuse and non-child abuse groups, a multivariate analysis was performed to evaluate the potential influence of sex, age, child abuse, related metabolic diseases (Metabolic Syndrome; Obesity; Hypertension; Dyslipidemia; Type 2 Diabetes mellitus), high inflammatory state (hs-CRP > 3mg/L) and mood disorders (BD and MDD) **Table 4**. The **Equation 1** showed that the high **inflammatory state** (CRP > 3mg/L) may be significantly predict by **female gender** (OR=3.012, p=0.025), **child abuse** (OR=3.261, p=0.031), **obesity** (OR=2.446, p=0.042) and **metabolic syndrome** (OR=4.198, p=0.003), independently. The **Equation 2** showed that **BD** might be significantly predicted by **child abuse** (OR=2.849, p=0.000). However, the **equation 3** showed that **MDD did not suffer influences of the following variables**: age, gender, child abuse, high inflammatory state, obesity, type 2 diabetes and dyslipidemia and metabolic syndrome. The **equation 4** showed that obesity might be significantly predicted by child abuse (OR=3.112, p=0.006). The **equation 5** showed that **-Obese-Bipolar Syndrome** (OBS) may be significantly predicted by child abuse (OR=1.730, p=0.003). Finally, the **equation 6** showed that the **leptin** levels may be significantly predicted by **Obesity** (OR=2.274, p=0.027) and **BD** (OR=4.435, p=0.000)

Table 4 here

Clinical characteristics in individuals with Bipolar-Metabolic Syndrome was shown in **Table 4**. The **OBS group** had higher levels of **BMI, Waist circumferences, triglycerides, insulin resistance (HOMA-R) and leptin**; more **inflammatory state** (CRP > 3mg/mL), **family history of alcoholism**; moderate-high rates of **emotional and physical abuse and emotional and physical neglect**, and diagnosis of **dyslipidemia** than the BD group.

Discussion

Figure 2 here

The most significant find in this study was provided evidence of the association between the **OBS** and childhood abuse (**Figure 2**). Firstly, child abuse and obesity, strong pervasive stress environmental factors, were associated with BD, but not with MDD. Secondly, the association between BD and childhood maltreatment might be directed, across the trauma, and indirectly, through elevated inflammatory levels, and the development of obesity. Therefore, these results are following the previous hypothesis that child abuse could alter the HPA axis, creating a low-grade inflammatory state, which would subsequently act on metabolism and mood modulation⁹.

Another critical find of the present investigation was that the **OBS** group had a high inflammatory state (CRP > 3mg/L), which was associated with the increase of cardiovascular risk²¹. This elevated risk is vital because the CVD is one of the most important cause of death in individuals with BD²² and the prevalence of Obesity was substantially higher among individuals with BD. Moreover, these findings were consistent with other studies that suggest an association between higher levels of CRP with BD²³, MetS²⁴ and Obesity²⁵.

Furthermore, the OBS group had high levels of leptin and triglycerides. Leptin, a hormone secreted by adipose tissue, was initially discovered to regulate body weight²⁶. Higher leptin levels were common in obesity, which was associated with signaling regulators in the hypothalamus. Leptin resistance, which occurs in obesity, was supposed to influence neurocognitive functions, anxiety, and depression²⁸ also has been associated with elevated levels of triglycerides²⁹. The localization of the leptin receptor in limbic structures, mostly into the hippocampus, suggests a potential role for leptin in modulating the emotional processes, representing a novel approach for treatments²⁸. The leptin levels were associated with BD just when both age and BMI were higher²⁷. Meanwhile, in this study, we have shown that leptin was associated independently to BD and obesity disrupting as a possible biomarker of this comorbid.

However, an important issue when the OBS was compared with the BD group, was the significative relationship with emotional and physical abuse, and with emotional and physical neglect, but not with sexual abuse. Moreover, just the family history of alcoholism was associated with the OBS.

Previously, it was shown that the presence of multiple trauma and emotional child abuse was significantly more frequent in subjects with BD³. Additionally, a family history of drug and alcohol use was strongly associated with childhood maltreatment, establishing a set for an earlier initiation to illicit drug injection³⁰. Therefore, specific clinical data should be taken into consideration to a better understanding of the complexity of these comorbidities.

In this study, several methodological limitations should be addressed. Firstly, this is an exploratory study considering the limitation of patient number included in these analyses. Therefore, replication of this investigation using a larger size sample is recommended due to the possibility of type I statistical errors. Secondly, this is a retrospective study, and therefore, some clinical and childhood trauma data might have a recall bias. However, this study performed the mood disorders diagnosis (BD and MDD) using a structured interview and appraise the association of different subtypes of childhood trauma from a clinical data.

Despite limitations constrains, the whole of results described here corroborate the model presented in the Figure 1 that suggest an association between early childhood with BD and Obesity. Child maltreatment may activate the HPA axis and disrupt the hs-CRP and leptin pathways, as well as increases the vulnerability to Obesity and BD. This knowledge could have critical implications for public health through the help to a better understanding of the neurobiological mechanisms that link child abuse, Obesity, and BD, contributing to prevent the vulnerability to the development of these severe chronic disability diseases in adulthood.

Conflicts of Interest

The authors report no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge gratefully the outpatients at Psychiatric Unit at UEL, the Health Sciences Postgraduate Program at the State University of Londrina, Brazil.

Role of funding source

This work was supported by Ministry for Science and Technology of Brazil (CNPq) (grants numbers: 470344/2013-0 and 465928/2014).

REFERENCES

1. HEMMINGSSON, E.; JOHANSSON, K.; REYNISDOTTIR, S. Effects of childhood abuse on adult obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 15, n. 11, p. 882-893, 2014.
2. BLACKMORE, H. L.; OZANNE, S. E. Programming of cardiovascular disease across the life-course. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, London, v. 83, p. 122-130, 2015.
3. ETAIN, B. *et al.* Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. **Journal of Traumatic Stress**, New York, v. 23, n. 3, p. 376-383, 2010.
4. CARR, C. P, *et al.* The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, Hagerstown, v. 201, n. 12, p. 1007-1020, 2013.
5. GOLDSTEIN, B. I. *et al.* Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, Hagerstown, v. 132, n. 10, p. 965-986, 2015.
6. MANSUR, R. B.; BRIETZKE, E.; MCINTYRE, R. S. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 52, p. 89-104, 2015.
7. MCINTYRE, R. S, *et al.* The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. **International Journal of Psychiatry Medicine**, Los Angeles, v. 43, n. 2, p. 165-177, 2012.
8. HOSTINAR, C. E.; NUSSLOCK, R.; MILLER, G. E. Future directions in the study of early-life stress and physical and emotional health: implications of the neuroimmune network hypothesis. **Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology**, London, v. 47, n. 1, p. 142-156, 2018.
9. NUSSLOCK, R.; MILLER, G. E. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: a neuroimmune network hypothesis. **Biological Psychiatry**, New York, v. 80, n. 1, p. 23-32, 2016.
10. PORCU, M. *et al.* Depressed female smokers have higher levels of soluble tumor necrosis factor receptor 1. **Addictive Behaviors Reports**, Amsterdam, v. 7. p. 90-95, 2018.
11. DEL-BEN, C. M, *et al.* Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, p. 156-159, 2001.
12. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
13. HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, London, v. 23, p. 56-62, 1960.
14. QUETELET, L. A. A treatise on man and the development of his faculties. 1842. **Obesity Research**, Baton Rouge, v. 2, n. 1, p. 72-85, 1994.

15. NISHIDA, C.; KO, G.T.; KUMANYIKA, S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 64, n. 1, p. 2-5, 2010.
16. EXPERT PANEL ON DETECTION E, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). **Journal of the American Association**, Chicago, v. 285, n.19, p. 2486-2497, 2001.
17. BERNSTEIN, D. P. et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child Abuse and Neglect**, Oxford, v. 27, n. 2, p. 169-190, 2003.
18. MATTHEWS, D. R, *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. **Diabetologia**, Berlin, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.
19. FELGER, J. C, *et al.* What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? **Molecular Psychiatry**, Houdmillus, 2018. DOI: 10.1038/s41380-018-0096-3.
20. HORN, S. R. *et al.* Replication and reproducibility issues in the relationship between C-reactive protein and depression: A systematic review and focused meta-analysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, Amsterdam, v. 73, n. 85-114, 2018.
21. PEARSON, T. A. *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. **Circulation**, Hagerstown, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.
22. GOMES, F. A. *et al.* Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder: a report from the Brazilian Research Network in Bipolar Disorder. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 35. n. 2, p. 126-130, 2013.
23. FERNANDES, B. S. *et al.* C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, Kindlinton, v. 3, n. 12, p. 1147-1156, 2016.
24. RIDKER, P. M. *et al.* C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. **Circulation**, Hagerstown, v. 107, v. n. 3, p. 391-397, 2003.
25. ARONSON, D, *et al.* Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**, London, v. 28, n. 5, 674-669, 2004.
26. PAN, W. W.; MYERS JR, M. G. Leptin and the maintenance of elevated body weight. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 19, n. 2, p. 95-105, 2018.
27. FERNANDES, B. S, *et al.* Leptin in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **European Psychiatry**, Paris, v. 35, p. 1-7, 2016.

28. LU, XY. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? **Current Opinion in Pharmacology**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 648-652, 2007.

29. BANKS, W. A. *et al.* Triglycerides cross the blood-brain barrier and induce central leptin and insulin receptor resistance. **International Journal of Obesity**, London, v. 42, n. 3 391-397, 2018.

30. TAPLIN, C. *et al.* Family history of alcohol and drug abuse, childhood trauma, and age of first drug injection. **Substance Use & Misuse**, London, v. 49, n. 10, p. 1311-1316, 2014.

Table 1: Comparison Between Bipolar Patients, **BD** (n =80), Major Depressive Disorder, **MDD** (n =36) and **Controls** (n =76) for the Prevalence of Each Childhood Trauma Subtype Categorized Along a Gradient of Four Severity Levels

Trauma Subtype	Group	CTQ Score Categorization				p
		Severe%(n)	Moderate%	Low%	None%	
Sexual Abuse	Controls	5.6 (1) _b	22.7 (5) _{a, b}	18.2 (2) _{a, b}	48.2 (68) _a	0.000*
	BD	83.3 (15) _b	63.6 (14) _b	36.4 (4) _{a, b}	33.3 (47) _a	
	MDD	11.1 (2) _b	13.6 (3) _a	45.5 (5) _a	18.4 (26) _a	
Physical Abuse	Controls	18.4 (7) _{b, c}	7.4 (2) _c	41.2 (7) _{a, b}	54.5 (60) _a	0.000*
	BD	57.9 (22) _b	66.7 (18) _b	41.2 (7) _{a, b}	30.0 (33) _a	
	MDD	23.7 (9) _a	25.9 (7) _a	17.6 (3) _a	15.5 (17) _a	
Emotional Abuse	Controls	10.0 (4) _b	19.0 (4) _b	30.0 (12) _b	61.5 (56) _a	0.000*
	BD	60.0 (24) _b	66.7 (14) _b	52.5 (21) _b	23.1 (21) _a	
	MDD	30.0 (12) _a	14.3 (3) _a	17.5 (7) _a	15.4 (14) _a	
Physical Neglect	Controls	26.5 (13) _b	30.3 (10) _{a, b}	40.0 (12) _{a, b}	51.3 (41) _a	0.042*
	BD	55.1 (27) _a	48.5 (16) _a	30.0 (9) _a	35.0 (28) _a	
	MDD	18.4 (9) _a	21.2 (7) _a	30.0 (9) _a	13.8 (11) _a	
Emotional Neglect	Controls	29.1 (16) _b	21.1 (7) _{a, b}	21.1 (8) _b	55.6 (45) _a	0.003*
	BD	52.7 (29) _b	50.0 (9) _{a, b}	55.3 (21) _b	25.9 (21) _a	
	MDD	18.2 (10) _a	11.1 (2) _a	23.7 (9) _a	18.5 (15) _a	

*Fisher's Exact Test (Monte Carlo Sig.); **CTQ:** Childhood Trauma Questioner categorized scores

Table 2: General baseline characteristics of subjects who suffer from any kind of abuse (**Child Abuse**) and those who do not suffer any kind of child Abuse (**No Child Abuse**)

Variables	Child Abuse (n=41)	No Child Abuse (n=154)	p
	Mean (\pm SD) / %(n)	Mean (\pm SD) / %(n)	
Age (years)	40.1 (11.7)	41.7 (11.3)	0.467
Gender	Female (n=147; 75.4%)	71.4% (110)	0.013*
	Male (n=48; 24.6%)	28.6% (44)	
Less than 8 years of study	22.5% (9)	25.2% (38)	0.728
BD	61% (25)	28.6% (44)	0.000*
MDD	3.1% (1)	21.2% (28)	0.016*
HAMD ₁₇	10.9 (7.4)	5.9 (6.3)	0.000*
Mania Young Scale	3.1 (7.2)	1.4 (3.0)	0.021*
Lifetime Suicide Attempt	48.8% (20)	20.7% (31)	0.000*
Lifetime Suicide Attempt in the last month	24.4% (10)	9.4% (14)	0.010*
Lifetime Suicide Ideation	76.3% (29)	38.4% (58)	0.000*
Lifetime Self-injury	20.0% (8)	8.9% (13)	0.049*
Lifetime Self-injury in the last month	17.1% (7)	4.1% (6)	0.004*
HAM-A	15.7 (11.7)	11.3 (14.9)	0.006*
GAD	42.1% (16)	28.1% (41)	0.096
PTSD	52.5% (21)	25% (38)	0.001*
Panic Disorder	42.5% (17)	21.6% (33)	0.007*
Antidepressive Use	43.9% (18)	24.3% (35)	0.019*
Antipsychotic Use	37.5% (15)	17.4% (25)	0.006*
Lithium Use	29.3% (12)	12.0% (17)	0.008
Mood Stabilizer	46.3% (19)	57.8% (26)	0.000*
Type 2 Diabetes	7.3% (3)	7.8% (12)	0.911
Hypertension	24.4% (10)	18.3% (28)	0.383
Dyslipidemia	29.3% (12)	21.6% (33)	0.300
CVD	5.0% (2)	7.2% (11)	0.623
Obesity	48.6% (18)	24.5% (36)	0.004*
BMI (Kg/m ²)	29.7 (5.9)	26.2 (5.9)	0.002*
Waist circumference (cm)	97.5 (13.8)	92.4 (13.7)	0.072
Metabolic Syndrome (NCEP-ATPIII)	28.1% (9)	36.8% (49)	0.354
TUD	48.8% (20)	52.3% (80)	0.690
Cigarettes/day	18.2 (13.2)	20.8 (14.4)	0.469
Pack-years	27.1 (24.6)	32.9 (42.8)	0.541
FTND	2.8 (3.5)	3.1 (3.5)	0.628
hs-CRP (mg/L)	5.9 (5.0)	4.9 (9.3)	0.006*
hs-CRP > 3 (mg/L)	64.9% (24)	39.6% (59)	0.006*
IL-1 (pg/mL)	7.6 (14.8)	10.7 (15.4)	0.057
IL-2 (pg/mL)	1.3 (2.7)	1.3 (2.8)	0.663
IL-6 (pg/mL)	33.2 (167.8)	30.0 (286.2)	0.239
IL-10 (pg/mL)	1.0 (0.0)	1.2 (1.5)	0.420
TNF- α (pg/mL)	1.5 (2.5)	3.7 (18.3)	0.679
sTNF-RI (pg/mL)	404.7 (317.8)	329.9 (281.3)	0.185
sTNF-RII (pg/mL)	10351.8 (6136.8)	8114.4 (4861.5)	0.085
Total Cholesterol (mg/dL)	198.3 (33.3)	189.4 (41.9)	0.998
HDL-c (mg/dL)	47.7 (9.9)	47.6 (16.4)	0.735
LDL-c (mg/dL)	123.3 (30.2)	116.5 (33.8)	0.928
Triglycerides (mg/dL)	135.2 (81.9)	127.01 (84.4)	0.073
Leptin (pg/mL)	3992.0 (2975.3)	1961.4 (1943.5)	0.000*
Insulin (μ U/mL)	9.9 (5.7)	9.7 (6.5)	0.023*
Glucose (mg/dL)	91.0 (14.9)	95.2 (19.8)	0.962

* $p \leq 0.05$, Kruskal-Wallis and Chi-Square test (Monte Carlo Sig.); **SD**= standard Deviation; **BD**: Bipolar Disorder; **MDD**: Major Depressive Disorder; **HDRS₁₇**: Hamilton Depression Rating Scale - 17 items; **HAM-A**: Hamilton Anxiety Rating Scale; **GAD**: Generalized Anxiety Disorder; **PTSD**: Post-Traumatic Stress Disorder; **CVD**: Cardiovascular Disease; **BMI**: body mass index; **NCEP-ATPIII**: National Cholesterol Education Program—Third Adult Treatment Panel; **TUD**: Tobacco Use disorder; **FTND**: Fagerstron Test for Nicotine Dependence; **Cigarettes/Day**: the number of cigarettes smoked per day; **hs-CRP**: high sensibility C-reactive protein (mg/L); **TUD**: Tobacco use Disorders; **hs-CRP**: high sensibility C-reactive protein (mg/L); **IL**: Interleukin; **TNF- α** : Tumor Necrosis Factor alpha; **sTNF-RI**: soluble receptor of Tumor Necrosis Factor I; **sTNF-RII**: soluble receptor of Tumor Necrosis Factor II; **HDL-c**: High-Density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL); **LDL-c** (mg/dL): Low-Density Lipoprotein Cholesterol;

Table 3: Binary logistic regression analyses

<i>Equation 1: Inflammatory State (hs-CRP > 3mg/L) as depend variable (-2 log Likelihood = 164,303, Nagelkerke R Square =0.288)</i>						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				<i>lower</i>	<i>Upper</i>	
Female Gender	1.103	5.032	3.012	1.149	7.895	0.025*
Age	-0.014	0.556	0.986	0.951	1.023	0.456
Child Abuse	1.182	4.666	3.261	1.116	9.529	0.031*
BD	0.406	0.787	1.501	0.612	3.682	0.375
MDD	0.651	1.371	1.918	0.645	5.706	0.242
Type 2 Diabetes	0.391	0.266	1.478	0.335	6.524	0.606
Dyslipidemia	-0.843	2.557	0.431	0.153	1.209	0.110
Obesity	0.895	4.136	2.446	1.033	5.793	0.042*
Metabolic Syndrome	1.435	8.911	4.198	1.637	10.767	0.003*
<i>Equation 2: BD as depend variable (-2 log Likelihood =165,550, Nagelkerke R Square = 0.268)</i>						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				<i>lower</i>	<i>Upper</i>	
Female Gender	0.789	2.696	2.201	0.858	5.644	0.101
Age	0.034	3.366	1.035	0.998	1.073	0.067
Child Abuse	2.119	15.014	8.320	2.849	24.298	0.000*
Type 2 Diabetes	1.068	2.029	2.910	0.669	12.658	0.154
Dyslipidemia	0.007	0.000	1.007	0.359	2.825	0.990
Obesity	0.240	0.282	1.271	0.525	3.079	0.595
Metabolic Syndrome	0.777	2.588	2.176	0.844	5.610	0.108
Inflammatory State (CRP > 3mg/L)	-0.213	0.240	0.808	0.345	1.893	0.624
<i>Equation 3: MDD as depend variable (-2 log Likelihood = 128,398, Nagelkerke R Square = 0.157)</i>						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				<i>lower</i>	<i>Upper</i>	
Female Gender	0.060	0.013	1.062	0.383	2.945	0.908
Age	-0.031	1.994	0.969	0.928	1.012	0.158
Child Abuse	-1.796	2.826	0.166	0.020	1.347	0.093
Type 2 Diabetes	0.102	0.012	1.108	0.183	6.696	0.911
Dyslipidemia	0.475	0.614	1.608	0.490	5.278	0.433
Obesity	-0.904	2.127	0.405	0.120	1.365	0.145
Metabolic Syndrome	-0.271	0.204	0.763	0.235	2.474	0.652
Inflammatory State (CRP > 3mg/L)	-0.507	0.915	0.602	0.213	1.703	0.339
<i>Equation 4: Obesity as depend variable (-2 log Likelihood = 211, 05; Nagelkerke R Square = 0.088)</i>						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				<i>lower</i>	<i>Upper</i>	
Female Gender	-0.596	2.264	0.551	0.253	1.198	0.132
Age	-0.018	1.453	0.982	0.953	1.011	0.228
BD	0.364	0.973	1.439	0.698	2.966	0.324*
Child Abuse	1.135	7.545	3.112	1.384	6.994	0.006*
<i>Equation 5: OBS as depend variable (-2 log Likelihood = 210,675, Nagelkerke R Square = 0.079)</i>						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				<i>lower</i>	<i>Upper</i>	
Female Gender	0.120	0.029	1.127	0.287	4.418	0.864
Age	-0.001	0.001	0.999	0.959	1.042	0.980
Inflammatory State (CRP > 3mg/L)	0.851	2.628	2.343	0.837	6.557	0.105
Child Abuse	1.562	9.122	4.769	1.730	13.142	0.003*
<i>Equation 6: Leptin as depend variable (-2 log Likelihood = 184.943, Nagelkerke R Square = 0.180)</i>						
	B	Wald	Exp(B)	95% C.I. for Expo (B)		p
				<i>lower</i>	<i>Upper</i>	
BD	0.821	4.876	2.274	1.097	4.714	0.027*
Obesity	1.490	12.539	4.435	1.945	10.116	0.000*

*p ≤ 0.05; hs-CRP: high sensibility C-reactive protein (mg/L); BD: Bipolar Disorder; MDD: Major Depressive Disorder; OBS: Obese-Bipolar Syndrome

Table 4. Comparison Between Bipolar Patients, BD and Obese-Bipolar Syndrome, OBS

Variables Total (n=59)		OBS (n=22)	BD (n=38)	Odds-Ratio	95%Confidence Interval (Lower-Upper)	p
		Mean (SD)/ % (n)	Mean (SD)/ % (n)			
Clinical characteristics						
Age [¶]		41.1 (10.5)	38.8 (11.6)	-	-	0.461
Gender ^{¶¶}	Female	86.4 (19) _a	84.2 (32) _a	1.18	(0.26-5.31)	0.822
	Male	13.6 (3) _a	15.8(6) _a			
Stable union ^{¶¶¶}		59.1 (13) _a	50.0(19) _a	1.44	(0.50-4.17)	0.595
Job ^{¶¶}		63.6(14) _a	65.8 (25) _a	0.91	(0.30-2.72)	0.866
Years of study less than 8 years ^{¶¶¶}		63.6 (14) _a	83.8 (31) _a	0.33	(0.09-1.16)	0.144
Polarity of first mood episode ^{¶¶¶}	Mania	18.2 (4) _a	13.5 (5) _a	1.42	(0.33-5.97)	0.715
	Depression	81.8 (18) _a	86.5 (32) _a			
HAM-D ₁₇ [¶]		11.8 (6.6)	10.2 (6.8)	-	-	0.252
HAM-A [¶]		19.6 (11.7)	14.9 (11.3)	-	-	0.643
Family history of MDD ^{¶¶}		81.8 (18) _a	65.8 (25) _a	2.34	(0.65-8.36)	0.184
Family history of BD ^{¶¶¶}		63.6 (14) _a	39.5 (15) _a	2.68	(0.09-7.94)	0.071
Lifetime suicide attempt ^{¶¶}		50.0 (11) _a	31.6 (12) _a	2.16	(0.73-6.38)	0.179
Lifetime suicide ideation ^{¶¶}		77.3 (17) _a	78.4 (29) _a	0.93	(0.26-3.33)	0.921
Family history of suicide ^{¶¶}		50.0 (11) _a	28.9 (11) _a	2.45	(0.82-7.30)	0.103
Lifetime self-injury ^{¶¶}		18.2 (4) _a	18.9 (7) _a	0.95	(0.24-3.71)	0.944
Loss of pleasure ^{¶¶}		77.3 (17) _a	68.4 (26) _a	1.57	(0.47-5.25)	0.463
Sleep difficulties ^{¶¶}		81.8 (18) _a	92.1 (35) _a	0.39	(0.08-1.91)	0.232
Fatigue ^{¶¶}		81.8 (18) _a	92.1 (35) _a	0.38	(0.08-1.91)	0.232
Problems of focusing ^{¶¶}		72.7 (16) _a	86.8 (33) _a	0.40	(0.11-1.52)	0.173
Excessive guilt ^{¶¶}		81.8 (18) _a	92.1 (35) _a	0.38	(0.08-1.91)	0.232
TUD ^{¶¶}		31.8 (7) _a	37.8 (14) _a	0.77	(0.25-0.23)	0.641
Family history of TUD ^{¶¶}		77.3 (17) _a	71.1 (27) _a	1.35	(0.49-4.68)	0.600
Alcohol abuse ^{¶¶¶}		28.6 (6) _a	14.7 (5) _a	2.32	(0.60-8.86)	0.300
Family history of drug use ^{¶¶}		31.8 (7) _a	13.2 (5) _a	3.08	(0.84-11.30)	0.082
Family history of alcoholism ^{¶¶}		72.7 (16) _a	42.1 (16) _b	3.66	(1.17-11.44)	0.022*
Atypical Antipsychotics Use ^{¶¶}		50.0 (11) _a	36.8 (14) _a	1.71	(0.59-4.97)	0.319
Lithium Use ^{¶¶}		45.5(10) _a	27.0(10) _a	2.25	(0.74-6.82)	0.148
High inflammatory State (hsCRP≥3mg/L) ^{¶¶}		68.2(15) _a	34.3(12) _b	4.10	(1.31-12.79)	0.013*
Comorbidities						
T2DM ^{¶¶¶}		22.7 (5) _a	7.9 (3) _a	3.43	(0.73-16.07)	0.129
Hypertension ^{¶¶¶}		31.8 (7) _a	10.5 (4) _b	3.96	(1.00-15.61)	0.080
Dyslipidemia ^{¶¶}		36.4(8)	13.2(5) _b	3.77	(1.04-13.56)	0.036*
Panic Disorders ^{¶¶}		50.0 (11) _a	36.8 (14) _a	1.71	(0.59-4.97)	0.319
PTSD ^{¶¶}		36.4 (8) _a	44.7 (17) _a	0.70	(0.24-2.07)	0.526
GAD ^{¶¶}		42.9 (9) _a	34.2 (13) _a	1.44	(0.48-4.30)	0.511
Social Phobia ^{¶¶¶}		14.3 (3) _a	15.8 (6) _a	0.89	(0.20-3.98)	0.878
Specific Phobia ^{¶¶}		28.6 (6) _a	39.5 (15) _a	0.61	(0.19-1.93)	0.402
Moderate-high CTQ scores						
Sexual Abuse ^{¶¶}		50.0 (11) _a	28.9 (11) _a	2.45	(0.82-7.30)	0.164
Emotional Abuse ^{¶¶}		36.4(8) _a	7.9(3) _b	6.66	(1.54-28.83)	0.012*
Physical Abuse ^{¶¶}		50.0 (11) _a	15.8 (6) _b	5.33	(1.59-17.84)	0.007*
Emotional Neglect ^{¶¶}		31.8 (7) _a	7.9(3) _b	5.44	(1.23-23.95)	0.029*
Physical Neglect ^{¶¶}		50.0 (11) _a	15.8 (6) _b	5.33	(1.59-17.84)	0.007*
Metabolic-Inflammatory markers						
BMI (Kg/m ²) [¶]		33.8 (3.6)	24.7 (3.0)	-	-	0.000*
Waist circumference (cm) [¶]		107.7 (10.1)	89.8 (10.3)	-	-	0.000*
Total Cholesterol (mg/dL) [¶]		193.4 (39.3)	177.8 (51.2)	-	-	0.222
HDL-c (mg/dL) [¶]		44.7 (16.0)	45.3 (15.9)	-	-	0.538
LDL-c (mg/dL) [¶]		116.8 (30.9)	111.2 (34.4)	-	-	0.435
Tryglicerides (mg/dL) [¶]		157.8 (72.7)	123.0 (86.7)	-	-	0.032*
Leptin (pg/mL) [¶]		4389.1 (2041.0)	2316.1 (2415.2)	-	-	0.001*
Insulin(μU/mL) [¶]		14.7 (10.7)	9.2 (6.5)	-	-	0.160
Glucose (mg/dL) [¶]		98.3 (13.8)	89.2 (14.9)	-	-	0.455
HOMA-R index [¶]		3.7 (2.9)	2.0 (1.5)	-	-	0.003*

* $p \leq 0.05$ (Monte Carlo significance); [¶]Mann-Whitney U Test; ^{¶¶}Chi-square; ^{¶¶¶}Fisher's Exact test; **PTSD**: Post-Traumatic Stress Disorder; **GAD**: Generalized Anxiety Disorder; **TUD**: Tobacco use Disorders; **NCEP-ATPIII**: National Cholesterol Education Program—Third Adult Treatment Panel; **hs-CRP**: high sensibility C-reactive protein (mg/L); **BMI**: body mass index; **HDL-c**: High-Density Lipoprotein Cholesterol (mg/dL); **LDL-c** (mg/dL): Low-Density Lipoprotein Cholesterol;

6. DISCUSSÃO

O primeiro artigo mostrou evidências de que o histórico de maus-tratos na infância, um importante indicador de estresse psicossocial, está mais frequentemente associado ao diagnóstico de BD, do que ao MDD. Quando ambos os transtornos do humor foram analisados separadamente, o histórico de maus-tratos na infância foi associado ao BD, mas não ao MDD, mesmo após a correção de possíveis fatores confundidores como a idade, o sexo e a comorbidade com a síndrome do pânico. Esse dado é contra-intuitivo haja vista a noção amplamente aceita de que os maus-tratos na infância estão fortemente associados com quadros depressivos (NUSSLOCK; MILLER, 2016). Entretanto, como poucos estudos avaliaram sistematicamente os dois transtornos do humor e a sua associação com os maus-tratos na infância, portanto, essa lacuna poderia explicar, em parte, a surpresa desse achado (DARUY-FILHO et al., 2011). Além disso, esses resultados mostraram que o histórico de maus-tratos na infância podem ter diferentes impactos para o diagnóstico do BD. Por exemplo, o abuso físico e emocional, medido pela escala QUESI, tem boa acurácia e especificidade para o diagnóstico de BD. Porém, apenas o abuso emocional teve uma boa sensibilidade para o diagnóstico de BD. Os dados também mostraram que indivíduos com BD tiveram maior chance de ter o primeiro episódio de alteração do humor antes dos 25 anos de idade, apresentaram níveis mais elevados de sintomas ansiosos, maior prevalência de síndrome do pânico, ideação suicida ao longo da vida e maior probabilidade de terem histórico familiar de BD e Suicídio.

Pode ser que esses resultados estão expressando um clássico dilema de diagnóstico na psiquiatria, a saber, a diferenciação entre MDD e BD (FREDERICK K. GOODWIN, 2007). Dessa forma, tem sido evidenciado que os sintomas depressivos são frequentemente recorrentes e prevalentes sendo, portanto, considerados parte do “espectro bipolar”. Um episódio de mania/hipomania pode ocorrer somente após vários episódios depressivos. Desse modo, só podemos ter a certeza de que alguém tem o diagnóstico de BD, se esse indivíduo vier a desenvolver um episódio de mania/hipomania (FREDERICK K. GOODWIN, 2007). De modo que, o trauma na infância não estaria “transformando” pacientes MDD em BD. Mas, deve-se considerar a idéia de que as fronteiras entre MDD e BD precisam ser vistas como um “*continuum*”, dentro do qual as interações gene-ambiente poderiam ter poderosas implicações nas diferentes expressões desse espectro (FREDERICK K. GOODWIN, 2007). Esses dados, portanto, podem estar sugerindo que os abusos/negligências na infância estariam associados com o desenvolvimento de uma forma mais severa de alteração do humor como é o caso do BD, o qual, de outra forma, se manifestaria na forma do MDD.

Porém, uma outra possível hipótese para essa associação entre maus-tratos na infância e BD deve ser mencionada. Ou seja, como os indivíduos com BD têm maiores chances de ter, pelo menos, um dos pais com BD, o humor desses pais pode ter primordial importância. Se esses pais também possuem o diagnóstico de BD, estes poderiam ter maior probabilidade de maltratar seus filhos devido a grande dificuldade de regular as suas emoções apresentando, dessa maneira, níveis elevados de impulsividade, irritabilidade e imprudência. Nesse caso, o diagnóstico de BD nesses pais poderia ser considerado um fator de risco para o desenvolvimento do abuso/negligência em seus filhos. Seja qual for a explicação, os indivíduos com BD podem experimentar mais subtipos de maus-tratos na infância do que em outros transtornos do humor e isso, por conseguinte, sugere a necessidade de se incluir a avaliação dimensional do trauma infantil às classificações categóricas atuais.

O segundo estudo é uma revisão narrativa sobre a associação entre os marcadores de inflamação e estresse oxidativo, a MetS e os transtornos do humor. Tanto o BD, o MDD, quanto a MetS podem compartilhar de um aumento leve/moderado da atividade inflamatória e de estresse oxidativo tendo como exemplo: o aumento da CRP e de outras proteínas de fase aguda (MOYLAN et al., 2014 e LEONARD; MAES, 2012); aumento da peroxidação lipídica (MOYLAN et al., 2014); da oxidação de moléculas de LDL-c (MAES et al., 2011c); ao aumento, no intestino, da translocação de bactérias comensais gram-negativas, em virtude do desenvolvimento de uma barreira intestinal mais fina e frágil em função de uma alimentação não saudável levando, conseqüentemente, a elevação dos níveis de LPS no sangue (MAES et al., 2013); a redução dos níveis de moléculas de HDL-c e dos níveis de defesa antioxidantes (BORTOLASCI et al., 2014); e, por fim, a elevação do AIP e do índice Castelli evidenciando um aumento da aterogenicidade plasmática (BORTOLASCI et al., 2015).

A comorbidade entre os transtornos do humor e o T2DM é acompanhada, também, de um aumento da aterogenicidade plasmática, uma diminuição dos níveis de HDL-c e da atividade da antioxidante (BORTOLASCI et al., 2015). A resistência à insulina provavelmente não é o principal fator de interligação entre a MetS e os transtornos do humor, mas, sim, o aumento da aterogenicidade, que, por seu turno, está mais associada, diretamente, com o desenvolvimento das dislipidemias (aumento de TG e/ou diminuição do HDL-c) e, indiretamente, com o aumento do IMC (BORTOLASCI et al., 2015). Assim, dado aos altos índices de disfunção metabólica que levam a esse aumento da aterogenicidade plasmática, junto com o crônico aumento dos níveis de inflamação e estresse oxidativo, reforçam a ideia da qual os transtornos do humor devem ser vistos como uma doença sistêmica

neuroimunometabólica (BORTOLASCI et al., 2015). O uso das estatinas (KOHLENER, O. et al., 2016) e das moléculas de ômega-3 (LIN; SU, 2007), por exemplo, podem ter potenciais efeitos imunometabólicos. Já o uso, para via do estresse oxidativo, da N-acetil-cisteína (BERK et al., 2013b), da curcumina (KULKARNI; DHIR and AKULA, 2009) e, possivelmente, do alopurinol (KARVE; JAGTIANI and CHITNIS, 2013) podem ter possíveis potenciais antioxidantes. A avaliação dos marcadores imunometabólicos, dessarte, pode ter um importante valor prognóstico e pode auxiliar no desenvolvimento de tratamentos mais específicos para essa disfunção da via imunometabólica nesses indivíduos.

Já no terceiro artigo, destacam-se as evidências para a Síndrome Obeso Bipolar (SOB) e a sua associação com os maus-tratos na infância. De certa maneira, a associação entre BD e maus-tratos na infância ocorre através de efeitos diretos e indiretos do trauma infantil no cérebro, provavelmente devido ao aumento do estado pró-inflamatório crônico (NUSSLOCK and MILLER, 2016). Outro achado significativo foi o de que, em indivíduos com o diagnóstico de SOB, ocorre maior prevalência de histórico familiar de alcoolismo, diferentemente do que foi relatado, previamente, para a associação entre BD e Abuso infantil. Esse dado é importante porque o histórico familiar de abuso de substâncias está associado ao aumento do risco de maus-tratos na infância (TAPLIN, SADDICHHA, LI and KRAUSZ, 2014). Esse estudo também evidenciou que indivíduos com SOB possuíam mais frequentemente níveis de CRP maior que 3mg/L que, conforme citado previamente, é um importante marcador de inflamação tanto na periferia quanto no SNC, o qual também está associado ao aumento do risco cardiovascular por si só (PEARSON et al., 2003). Mais ainda, nesses indivíduos, o aumento dos níveis de leptina ocorreu tanto no grupo com BD, quanto nos obesos, independentemente. Esse foi o primeiro estudo que apontou essa associação conforme o nosso conhecimento. Ou seja, além de possuírem um maior estado pró-inflamatório crônico e de terem aumento do risco cardiovascular, esses indivíduos com SOB possuíam níveis elevados de leptina que, junto com os níveis de hs-CRP > 3mg/L, podem servir como possíveis biomarcadores dessa síndrome.

Conclui-se, portanto, que estas evidências corroboram com a hipótese neuroimunometabólica dos transtornos do humor. Dessarte que os maus-tratos na infância podem ser um importante marcador de estresse psicossocial que poderia levar a alterações do eixo HPA, e subsequentemente, a criação/manutenção de um processo pró-inflamatório crônico de baixo grau. Este, por sua vez, em longo prazo, auxiliaria na perpetuação de um estado de sobrecarga/falência alostática sendo manifestado fenotipicamente pelo BD e a pela obesidade aumentando, assim, o risco de desenvolvimento DCV.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com BD e MDD tiveram maior histórico de trauma na infância do que os controles. Porém, o histórico de maus-tratos na infância está mais frequentemente associado ao diagnóstico de BD, do que ao MDD. Pacientes com BD, principalmente, tiveram maior chance de ter o primeiro episódio de alteração do humor antes dos 25 anos de idade, apresentaram níveis mais elevados de sintomas ansiosos, maior prevalência de síndrome do pânico, ideação suicida ao longo da vida e maior probabilidade de ter histórico familiar de BD e Suicídio. Pacientes BD comórbidos com a obesidade (SOB), além de possuírem maior histórico de maus-tratos na infância e histórico familiar de alcoolismo podem, assim, estar associados a um subgrupo de pacientes com transtornos do humor que apresentam maior gravidade.

Tanto o BD quanto a obesidade são frequentes nos serviços públicos de saúde e apresentam altas taxas de associação com outras comorbidades clínicas. Deste modo, é indispensável para a prática da clínica tratar ambas as comorbidades precocemente. Por exemplo, no futuro, abordagens terapêuticas mais personalizadas e com uma visão mais holística que considera a falência/sobrecarga alostática do organismo, em indivíduos com SOB, pode incluir tratamentos mais específicos tanto o para o BD quanto para as doenças metabólicas (HAS, DMT2 e das dislipidemias) realizando-se possíveis associações medicamentosas e não medicamentosas com objetivo de diminuir o estresse crônico nesses indivíduos. Portanto, compreender essa comorbidade entre a obesidade e o BD, a saber o SOB, em indivíduos que experimentaram maus-tratos na infância pode permitir que relevantes informações sejam obtidas sobre o prognóstico desses indivíduos, incluindo o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais direcionadas para essa parcela da população.

8. REFERÊNCIAS

AAS, M. *et al.* The role of childhood trauma in bipolar disorders. **International Journal of Bipolar Disorders**, Heidelberg, v. 4, n. 1, p. 2, 2016. doi 10.1186/s40345-015-0042-0.

ALBERTI, K. G. *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, Hagerstown, v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. **The Lancet**, London, v. 366, n. 9491, p. 1059-1062, 2005. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8).

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part. 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. **Diabetic Medicine**, Oxford, v. 15, n. 7, p. 539–553, 1998.

ALCALA, H. E.; VON EHRENSTEIN, O. S.; TOMIYAMA, A. J. Adverse childhood experiences and use of cigarettes and smokeless tobacco products. **Journal of Community Health**, Amsterdam, v. 41, n. 5, p. 969–976, 2016. doi: 10.1007/s10900-016-0179-5.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Bipolar and related disorders. *In: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013a. p. 123-154.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Depressive disorders. *In: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013b. p. 155-188.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Substance-related and addictive disorders. *In: American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013c. p. 123-154.

ANDA, R. F. *et al.* Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. **JAMA: the Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 17, p. 1652-1658, 1999. doi:10.1001/jama.282.17.1652.

ANDRADE, S. A. *et al.* Ambiente familiar e desenvolvimento cognitivo infantil: uma abordagem epidemiológica. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 4, 2005. doi: 10.1590/S0034-89102005000400014.

ASELLUS, P.; NORDSTRÖM, P.; JOKINEN, J. Cholesterol and CSF 5-HIAA in attempted suicide. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 125, n. 1/3, p. 388-392, 2010. doi: 10.1016/j.jad.2010.02.111.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Atualização das diretrizes para o tratamento farmacológico da obesidade e do sobrepeso**, ABESO, São Paulo, v. 76, p. 4-18, 2010. Edição Especial.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA MULTIPROFISSIONAL DE PROTEÇÃO A INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA (ABRAPIA). **Abuso sexual contra crianças e adolescentes, mitos realidade**. 3. ed. Petrópolis-RJ: Editora Autores e Agentes Associados, 2002.

ATMACA, M. *et al.* Serum leptin and cholesterol values in suicide attempters. **Neuropsychobiology**, Basel, v. 45, n. 3, p. 124-127, 2002. DOI: 10.1159/000054950.

BAPTISTA, T. *et al.* The metabolic syndrome during Atypical Antipsychotic Drug Treatment: Mechanisms and Management. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, Larchmont, v. 2, n. 4, p. 290-307, 2004. doi: 10.1089/met.2004.2.290.

BASU, A. *et al.* Childhood maltreatment and health impact: the examples of cardiovascular disease and type 2 Diabetes Mellitus in adults. **Clinical Psychology: Science and Practice**, Malden, v. 24, n. 2, p.125-139, 2017. doi: 10.1111/cpsp.12191.

BELSKY, D. W. *et al.* Polygenic risk and the developmental progression to heavy, persistent smoking and nicotine dependence: Evidence from a 4-decade longitudinal study. **JAMA Psychiatry**, Chicago, v. 70, n. 5, p. 534-542, 2013. doi:10.1001/jamapsychiatry.2013.736.

BENOWITZ, N. L. Nicotine addiction. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 362, n. 24, p. 2295-2303, 2010. DOI: 10.1056/NEJMra0809890.

BERK, M. *et al.* Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 35, n. 3, p. 804-817, 2011. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.10.001.

BERK, M. *et al.* So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **BMC Medicine**, London, v. 11, p. 200, 2013. doi: 10.1186/1741-7015-11-200.

BERK, M. *et al.* The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. **Trends Pharmacological Sciences**, Amsterdam, v. 34, n. 3, p.167-177, 2013b. doi: 10.1016/j.tips.2013.01.001.

BERNARD, C. **Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme**. Cours de médecine du collège de France. J.-B. Baillière et Fils, Paris, 1859. p 480. Tome second.

BICK, J.; NELSON, C. A. Early adverse experiences and the developing brain. **Neuropsychopharmacology**, London, v. 41, n. 1, p. 177-196, 2016.

BIRBEN, E. *et al.* Oxidative stress and antioxidant defense. **The World Allergy Organization Journal**, Atlanta, v. 5, n. 1, p. 9-19, 2012.

BLACKMORE, H. L.; OZANNE, S. E. Programming of cardiovascular disease across the life-course. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, London, v. 83, p. 122-130, 2015. [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.YJMCC.2014.12.006](https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2014.12.006).

BONADIMAN, C. S. C. *et al.* A carga dos transtornos mentais e decorrentes do uso de substâncias psicoativas no Brasil: estudo de carga global de doença, 1990 e 2015. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 20, p. 191-204, 2017. Supl. 1.

BORTOLASCI, C.C. *et al.* Paraoxonase (PON)1 Q192R functional genotypes and PON1 Q192R genotype by smoking interactions are risk factors for the metabolic syndrome, but not overweight or obesity. **Redox Report: Communications in Free Radical Research**, Edinburg, v. 19, n. 6, p. 232-241, 2014.

BORTOLASCI, C. C. *et al.* Factors influencing insulin resistance in relation to atherogenicity in mood disorders, the metabolic syndrome and tobacco use disorder. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 179, p. 148-155, 2015.

BORTOLATO, B. *et al.* The Involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. **Current Neuropharmacology**, San Francisco, v. 13, n. 5, p. 558-576, 2015.

BORTOLETTO, M. S. S. *et al.* Síndrome metabólica em estudos com adultos brasileiros: uma revisão sistemática. **Espaço para a Saúde - Revista de Saúde Pública do Paraná**, Londrina, v.15, n. 4, p. 86-98, 2014.

BRADY, K. T.; SINHA, R. Co-occurring mental and substance use disorders: The neurobiological effects of chronic stress. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 162, n. 8, p. 1483-1493, 2005.

BREMNER, J. D. *et al.* Brain mechanisms of stress and depression in coronary artery disease. **Journal Psychiatric Research**, Oxford, v. 109, p. 76-88, 2019.

BRESLAU, N.; NOVAK, S. P.; KESSLER, R. C. Psychiatric disorders and stages of smoking. **Biological Psychiatry**, New York, v. 55, n. 1, p. 69-76, 2004.

BROWN, N. C.; ANDREAZZA, A. C.; YOUNG, L. T. An updated meta-analysis of oxidative stress markers in bipolar disorder. **Psychiatry Research**, Limerick, v. 218, n. 1/2, p. 61-68, 2014.

BRÜNE, B. *et al.* Redox Control of Inflammation in Macrophages. **Antioxidants and Redox Signaling**, Larchmont, v. 19 n. 6, p. 595-637, 2013.

CANNON, WB. Organization for physiological homeostasis. **Physiological Reviews**, Bethesda, v. 9, p. 399-431, 1929.

CAMERON, J. L. *et al.* Social origins of developmental risk for mental and physical illness. **The Journal of Neuroscience**, Washington, v. 37, n. 45. p. 10783-10791, 2017.

CAPURON, L. *et al.* Depressive symptoms and metabolic syndrome: is inflammation the underlying link? **Biological Psychiatry**, New York, v. 64, n. 10, p. 896-900, 2008.

CARNEY, R. M.; FREEDLAND, K. E. Depression following myocardial infarction. **General Hospital Psychiatry**, New York, v. 27, n. 6, p. 381-382, 2005.

CARR, C. P. *et al.* The role of early life stress in adult psychiatric disorders: A systematic review according to childhood trauma subtypes. **Journal of Nervous and Mental Disease**, Baltimore, v. 201, n. 12, p. 1007-1020, 2013.

CAVICCHIOLI, F. L. *et al.* Associations between severity of anxiety and clinical and biological features of major affective disorders. **Psychiatry Research**, Limerick, v. 260, p. 17-23, 2018.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 2000-2004. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 57, n. 45, p. 1226-1228, 2008.

CENTRES FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Current cigarette smoking prevalence among working adults--United States, 2004-2010. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 60, n. 38, p. 1305-1309, 2011.

CENTRES FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Current cigarette smoking among adults - United States, 2011. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 61, n. 291, p. 889-894, 2012.

CHEN, J. *et al.* Molecular mechanisms of antipsychotic drug-induced diabetes. **Frontiers in Neuroscience**, Lausanne, v. 11, p. 643, 2017.

CHERRY, J. D.; OLSCHOWKA, J. A.; O'BANION, M. K. Neuroinflammation and M2 microglia: The good, the bad, and the inflamed. **Journal of Neuroinflammation**, London, v. 11, n. 98, 2014.

CLAY, H.; SILLIVAN, S.; KONRADI, C. Mitochondrial dysfunction and pathology in bipolar disorder and schizophrenia. **International Journal of Developmental Neuroscience**, Oxford, v. 29, n. 3, p. 311-324, 2011.

COELHO, R. *et al.* Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v. 129, n. 3, p. 180-192, 2014.

CRUVINEL, W. M. *et al.* Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 50, n. 4, p. 434-461, 2010.

DANESE, A. *et al.* Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, Washington, v. 104, n. 4, p. 1319-1324, 2007.

DANESE, A.; LEWIS, S. J. Psychoneuroimmunology of early-life stress: the hidden wounds of childhood trauma. **Neuropsychopharmacology**, London, v. 42 n. 1, p. 99-114, 2017.

DANESE, A.; MCEWEN, B. S. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. **Physiology and Behavior**, New York, v. 106, n. 1, p. 29-39, 2012.

DARUY-FILHO, L. *et al.* Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Malden, v. 124, n. 6, p. 427-434, 2011.

DE BELLIS, M. D.; ZISK, A. The biological effects of childhood trauma. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 23 n. 2, p. 185-222, 2014.

DE BERARDIS, D. *et al.* Alexithymia and its relationships with C-reactive protein and serum lipid levels among drug naïve adult outpatients with major depression. **Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry**, Oxford, v. 32, n. 8, p.1982-1986, 2008.

- DEL-BEN, C. M. *et al.* Confiabilidade da “Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica” traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 23, n. 3, p. 156-159, 2001.
- DEL PORTO, A. J. Conceito e diagnóstico. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, p. 6-11, 1999. supl.1.
- DELVES, P. J. *et al.* **Roitt's essential immunology**. 12th ed. Chinchester: Wiley Blackwell, 2011.
- DEMYTTENAERE, K. *et al.* Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. **JAMA: the Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 291, n. 21, p. 2581-2590, 2004.
- DESOUSA, D. A. *et al.* Revisão sistemática de instrumentos para avaliação de ansiedade na população brasileira. **Avaliação Psicológica**, Itatiba, v. 12, n. 3, p. 397-410, 2013.
- DIAZ, F. J. *et al.* A brief measure of high nicotine dependence for busy clinicians and large epidemiological surveys. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, Melbourne, v. 39, n. 3, p. 161-168, 2005.
- DIXIT, V. D. Adipose-immune interactions during obesity and caloric restriction: reciprocal mechanisms regulating immunity and health span. **Journal of Leukocyte Biology**, New York, v. 84, n. 4, p. 882-892, 2008.
- DIXON, J. B. *et al.* Raised CRP levels in obese patients: Symptoms of depression have an independent positive association. **Obesity**, Silver Spring, v. 16, n. 9, p. 2010-2015, 2008.
- DO CARMO, J. T.; PUEYO, A. A. A adaptação ao português do Fagerstrom test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 59, n. 1/2, p. 73-80, 2002.
- DUNCAN, A. E. *et al.* Relationship between abuse and neglect in childhood and diabetes in adulthood: differential effects by sex, national longitudinal study of adolescent health. **Preventing Chronic Disease**, Atlanta, v. 12, p. E70, 2015.
- ESPER, R. J. *et al.* Endothelial dysfunction in normal and abnormal glucose metabolism. **Advances in Cardiology**, Basel, v. 45, p. 17-43, 2008.
- EVANS, P. D. *et al.* Anthropomorphic measurements that include central fat distribution are more closely related with key risk factors than BMI in CKD stage 3. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 7, n. 4, p. e34699, 2012.
- FAGERSTRÖM, K. O. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. **Addictive Behaviors**, New York, v. 3, n. 3/4, p. 235-241, 1978.
- FAGERSTROM, K. O.; SCHNEIDER, N. G. Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. **Journal of Behavioral Medicine**, New York, v. 12, n. 2, p. 159-182, 1989.
- FALUDI, A. *et al.* Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 109, n. 1, p. 1-76, 2017.

FARIA-NETO, J. R. *et al.* ERICA: prevalência de dislipidemia em adolescentes brasileiros. Suplemento ERICA Artigo Original. **Revista Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, 2016. Supl. 1.

FELGER, J. C. *et al.* What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? **Molecular Psychiatry**, Houndmills, 2018. DOI: 10.1038/s41380-018-0096-3.

FERNANDES, B. S. *et al.* Leptin in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **European Psychiatry**, Paris, v. 35, p. 1-7, 2016a.

FERNANDES, B. S. *et al.* C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, Kidlington, v. 3, n. 12, p. 1147-1156, 2016b.

FERRARI, A. J. *et al.* The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. **Bipolar Disorders**, Copenhagen, v. 18, n. 15, 440-450, 2016.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.

FIEDOROWICZ, J. G.; CORYELL, W. H. Cholesterol and suicide attempts: a prospective study of depressed inpatients. **Psychiatry Research**, Limerick, v. 152, n. 1, p. 11-20, 2007.

FINK, G. Stress: Definition and history. In: **Encyclopedia of Neuroscience**. [s.l.: s.n.].

FIORANELLI, M. *et al.* Stress and inflammation in coronary artery disease: a review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 9, p. 2031, 2018.

FOREY, B. A. *et al.* The effect of quitting smoking on HDL-cholesterol - a review based on within-subject changes. **Biomarker Research**, Bethesda, v. 1 p. 26, 2013.
DOI: 10.1186/2050-7771-1-26

FRANCISQUETI, F. V.; NASCIMENTO, A. F.; CORRÊA, C. R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. **Nutrire**, São Paulo, v. 40 n.1, p. 81-89, 2015.

FREDERICK K. GOODWIN, K. R. J. **Manic-depressive illness**. Bipolar disorder and recurrent depression. 2nd ed. Oxford University Press, 2007.

FREEMAN, M. P.; FREEMAN, S. A.; MCELROY, S. L. The comorbidity of bipolar and anxiety disorders : prevalence , psychobiology, and treatment issues. **Journal Affective Disorder**, Amsterdam, v. 68, n. 1, p. 1-23, 2002.

FRIEDMAN, E. M. *et al.* Childhood adversities and adult cardiometabolic health: does the quantity, timing, and type of adversity matter? **Journal of Aging and Health**, Newbury Park, v. 27, n. 8, p. 1311-1338, 2015.

FULLERTON, J. N.; GILROY, D. W. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. **Nature Reviews Drug Discovery**, London, v. 15, n. 8, p. 551-567, 2016.

GAMA, C. S. *et al.* Staging and neuroprogression in bipolar disorder: A systematic review of the literature. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 70-74, 2013.

GARCEZ, M. R. *et al.* Prevalência de dislipidemia segundo estado nutricional em amostra representativa de São Paulo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 103, n. 6, p. 476-484, 2014.

GARCIA-RIZO, C. *et al.* Is bipolar disorder an endocrine condition? Glucose abnormalities in bipolar disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v. 129, n. 1, p. 73-74, 2014.

GAYNES, B. N. *et al.* The STAR*D study: treating depression in the real world. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, Cleveland, v. 75, n. 1, p. 57-66, 2008.

GEHI, A. *et al.* Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 165, n. 21, p. 2508-2513, 2005.

GERSHON, N. B.; HIGH, P. C. Epigenetics and child abuse: Modern-day darwinism - The miraculous ability of the human genome to adapt, and then adapt again. **American Journal of Medical Genetics, Part C: Seminars in Medical Genetics**, Hoboken, v. 169, n. 4, p. 353-360, 2015.

GOLDSTEIN, B. I. *et al.* The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. **Bipolar Disorders**, Copenhagen, v. 13, n. 4, p. 387-395, 2011.

GOLDSTEIN, B. I. *et al.* Correlates of overweight and obesity among adolescents with bipolar disorder in the national comorbidity survey—adolescent supplement (NCS-A). **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, Baltimore, v. 55, n. 12, p. 1020-1026, 2016.

GOLDSTEIN, D. S.; KOPIN, I. J. Evolution of concepts of stress. **Stress**, London, v. 10, n. 2, p. 109-20, 2007.

GOODING, H. C. *et al.* Child abuse, resting blood pressure, and blood pressure reactivity to psychosocial stress. **Journal of Pediatric Psychology**, Washington, v. 41 n. 1, p. 5-14, 2016.

GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 249-255, 2006.

GRATTAGLIANO, I. *et al.* Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. **Journal of Nutritional Biochemistry**, New York, v. 19, n. 8, p. 491-504, 2008.

GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. **Hypertension**, Hagerstown, v. 70, n. 4, p. 660-667, 2017.

HAJAT, C.; STEIN, E. The global burden of multiple chronic conditions: a narrative review. **Preventive Medicine Reports**, New York, v. 12, p. 284-293, 2018.

HALARIS, A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, Heidelberg, v. 31, p. 45-70, 2016.

HALL, W.; MADDEN, P.; LYNSKEY, M. The genetics of tobacco use: methods, findings and policy implications. **Tobacco Control**, London, v. 11, n. 2, p. 119-124, 2013.

- HAMILTON, M. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). **Journal of Medicine (Cincinnati)**, v. 61, n. 4, p. 81-82, 1959.
- HEATHERTON, T. F. *et al.* The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. **British Journal of Addiction**, Oxfordshire, v. 86, n. 9, p. 1119-1127, 1991.
- HEMMINGSSON, E.; JOHANSSON, K.; REYNISDOTTIR, S. Effects of childhood abuse on adult obesity: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, Oxford, v. 15, n. 11, p. 882-893, 2014.
- HERR, N.; BODE, C.; DUERSCHMIED, D. The effects of serotonin in immune cells. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, Lausanne, v. 4, p. 48, 2017.
DOI: 10.3389/FCVM.2017.00048
- HEYMSFIELD, S. B.; WADDEN, T. A. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 376, n. 3, p. 254-266, 2017.
- HILLIS, S. *et al.* Global prevalence of past-year violence against children: a systematic review and minimum estimates. **Pediatrics**, Evasnton, v.137, n. 3, p. E2015154079, 2016.
- HILTON, R. C. *et al.* Impact of treatments for depression on comorbid anxiety, attentional, and behavioral symptoms in adolescents with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, Baltimore, v. 55, n. 5, p. 482-492, 2013.
- HO, M. K.; TYNDALE, R. F. Overview of the pharmacogenomics of cigarette smoking. **Pharmacogenomics Journal**, Avenet, v. 7, n. 2, p. 81-98, 2007.
- HOSTINAR, C. E.; NUSSLOCK, R.; MILLER, G. E. Future directions in the study of aarly-life stress and physical and emotional health: implications of the neuroimmune network hypothesis. **Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology**, London, v. 47, n. 1, p. 142-156, 2017.
- HUGHES, K. *et al.* The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Public Health**, Oxford, v. 2, n. 8, p. e356-e366, 2017.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Saúde 2013**. Rio de Janeiro, IBGE, 2014.
- INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). **Worldwide definition of the metabolic syndrome**. Bruxelas: International Diabetes Federation, 2006. Disponível em: [HTTP://WWW.IDF.ORG/METABOLIC-SYNDROME](http://www.idf.org/metabolic-syndrome). Acesso em: 10 out. 2018.
- INSTITUTO NACIONAL DE CANCER (INCA). **Plano de implantação da abordagem e tratamento do tabagismo na Rede SUS Fluxos de Informação e Instrumentos de Avaliação Manual de Operação**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- JANICKI-DEVERTS, D. *et al.* Sex differences in the association of childhood socioeconomic status with adult blood pressure change: The CARDIA study. **Psychosomatic Medicine**, Baltimore, v. 74, n. 7, p. 728-735, 2012.

JANJIGIAN, Y. Y. *et al.* Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. **Cancer**, Hoboken, v. 116, n. 3, p. 670-675, 2010.

JOHNSON, E. O. *et al.* Mechanisms of stress: A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 16, n. 2, p. 115-130, 1992.

KAHN, S. E.; COOPER, M. E.; DEL PRATO, S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. **The Lancet**, v. 383, n. 9922, p. 1068-1083, 2014.

KANAAN, G. N.; HARPER, M. E. Cellular redox dysfunction in the development of cardiovascular diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, Amsterdam, v. 1861, n. (11 PtA), p. 2822-2829, 2017.

KAPCZINSKI, F. *et al.* Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 32, n. 4, p. 675-692, 2008.

KARVE, A. V.; JAGTIANI S. S.; CHITNIS, K. A. Evaluation of effect of allopurinol and febuxostat in behavioral model of depression in mice. **Indian Journal of Pharmacological**, Mumbai, v. 45, n.3, p. 244-247, 2013.

KESSLER, R. C. *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. **World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, Milan, v. 6 n. 3, p. 168-176, 2005.

KESSLER, R. C. *et al.* The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. **Epidemiologia e Psichiatria Sociale**, Roma, v. 18, n. 1, p. 23-33, 2009.

KIECOLT-GLASER, J. K. *et al.* Childhood adversity heightens the impact of later-life caregiving stress on telomere length and inflammation. **Psychosomatic Medicine**, Hagerstown, v. 73, n. 1, p. 16-22, 2011.

KIM, Y. K. *et al.* Increased plasma nitric oxide level associated with suicide attempt in depressive patients. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Oxford, v. 30, n. 6, p. 1091-1096, 2006.

KISS, J. P. Theory of active antidepressants: a nonsynaptic approach to the treatment of depression. **Neurochemistry International**, Oxford, v. 52, n. 1/2, p. 34-39, 2008.

KNOL, M. J. *et al.* Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. **Diabetologia**, Berlin, v. 49, n. 5, p. 837-845, 2006.

KOOB, G. F.; VOLKOW, N. D. Neurocircuitry of addiction. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 35, n. 1, p. 217-238, 2010.

KOHLER, O. *et al.* The effect of concomitant treatment with SSRIs and Statins: a population-based study. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v.173, n. 8, p. 807-815, 2016.

KORHONEN, M. J. *et al.* Childhood adversity as a predictor of non-adherence to statin therapy in adulthood. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 10, n. 5, p. e0127638, 2015.

KRISZBACHER, I.; KOPPÁN, M.; BÓDIS, J. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 353, n. 4, p. 429-430, 2005.

KRUG, E. E. G. *et al.* The world report on violence and health. **The Lancet**, London, v. 360, n. 5, p. 1083-1088, 2002.

KYLIN, E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka" "mie-Hyperurika" miesyndrom. **Zentralblatt für innere Medizin**, Heidelberg, 1923.

LACEY, R. E. *et al.* Parental loss in early childhood and onset of smoking and alcohol consumption before adolescence. **Archives of Disease in Childhood**, London, v. 103, n. 7, p. 1-4, 2016.

LACKEY, D. E.; OLEFSKY, J. M. Regulation of metabolism by the innate immune system. **Nature Reviews Endocrinology**, London, v. 12, n. 1, p. 15-28, 2015.

LANAS, F. *et al.* Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. **Circulation**, Hagerstown, v. 115, n. 9, p. 1067-1074, 2007.

LAKKA, H. M. *et al.* The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 288, n. 21, p. 2709-2716, 2002.

LEBOYER, M. *et al.* Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 141, n. 1, p. 1-10, 2012.

LEE, A. K.; BISHOP, J. R. Pharmacogenetics of leptin in antipsychotic-associated weight gain and obesity-related complications. **Pharmacogenomics**, London, v. 12, n. 7, p. 999-1016, 2011.

LEE, C.; TSENKOVA, V.; CARR, D. Childhood trauma and metabolic syndrome in men and women. **Social Science and Medicine**, Oxford, v. 105, p. 122-130, 2014.

LEE, J. H.; DUNNER, D. L. The effect of anxiety disorder comorbidity on treatment resistant bipolar disorders. **Depression and Anxiety**, New York, v. 25, n. 5, p. 91-97, 2008.

LEHMAN, B. J. *et al.* Relation of childhood socioeconomic status and family environment to adult metabolic functioning in the CARDIA study. **Psychosomatic Medicine**, Hagerstown, v. 67, n. 5, p. 846-854, 2005.

LEITE, L. D.; BRANDÃO-NETO, J. Integração neuroendócrina na regulação da ingestão alimentar. **Neurobiologia**, Recife, v. 72, n. 2, p. 127, 2009.

LEONARD, B.; MAES, M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 36, n. 2, p. 764-785, 2012.

LESPERANCE, F. *et al.* The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 161, n. 2, p. 271–277, 2004.

LISDAHL, K. M. *et al.* Adolescent brain cognitive development (ABCD) study: overview of substance use assessment methods. **Developmental Cognitive Neuroscience**, Amsterdam, v. 32, p. 80-96, 2018. doi: 10.1016/j.dcn.2018.02.007.

LIMA, S. G.; HATAGIMA, A.; SILVA, N. L. C. L. Sistema renina-angiotensina: é possível identificar genes de suscetibilidade à hipertensão?. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 89, n. 6, p. 427-433, 2007.

LIN, P.Y.; SU, K.P. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 68, n. 7, p. 1056-1061, 2007.

LINDBERG, G. *et al.* Low serum cholesterol concentration and short term mortality from injuries in men and women. **British Medical Journal**, London, v. 305, n. 6848, p. 277–279, 1992.

LIRA NETO, J. C. G. *et al.* Prevalência da síndrome metabólica em pessoas com diabetes Mellitus tipo 2. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 70, n. 2, p. 282-287, 2017.

LIU, C. S.; CARVALHO, A. F.; MCINTYRE, R. S. Towards a "metabolic" subtype of major depressive disorder: shared pathophysiological mechanisms may contribute to cognitive dysfunction. **CNS & Neurological Disorders Drug Targets**, Saif Zone, v. 13, n. 10, p. 1693-1707, 2014.

LOPEZ, A. D. *et al.* Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. **The Lancet**, London, v. 367, n. 9524, p. 1747-1757, 2006.

LOPES, C. S. *et al.* Inequities in access to depression treatment: Results of the Brazilian National Health Survey – PNS. **International Journal for Equity in Health**, London, v. 15, p.154, 2016.

LÓPEZ ZUBIZARRETA, M. *et al.* Tabaco y diabetes: relevancia clínica y abordaje de la deshabituación tabáquica en pacientes con diabetes. **Endocrinología, Diabetes y Nutrición**, Barcelona, v. 64, n. 4, p. 221-231, 2017.

LOW, E. C. T.; ONG, M. C. C.; TAN, M. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit in the military setting. **Singapore Medical Journal**, Singapore, v. 45, n. 12, p. 578-582, 2004.

LU, X. Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? **Current Opinion in Pharmacology**, Oxford, v. 7, n. 6, p. 648-652, 2007.

LUCIANA, M. *et al.* Adolescent neurocognitive development and impacts of substance use: Overview of the adolescent brain cognitive development (ABCD) baseline neurocognition battery. **Developmental Cognitive Neuroscience**, Amsterdam, v. 32, p. 67-79, 2018.

LUSIS, A. J. Atherosclerosis. **Nature**, London, v. 407, n. 6801, p. 233-241, 2000.

MAEDA, S. S. *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014.

MAES, M. *et al.* Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative & nitrosative stress (IO&NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and due mortality in depressed patients. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 769-783, 2011a.

MAES, M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 664-675, 2011b.

MAES, M. *et al.* Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. **Neuro Endocrinology Letters**, Stockholm, v. 32, p. 7-24, 2011c. Supl. 1.

MAES, M. *et al.* A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, Oxford, v. 35, n. 3, p. 676-692, 2011d.

MAES, M. *et al.* In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neopeptides. **Acta psychiatrica Scandinavica**, Malden, v. 127, n. 5, p. 344-354, 2013.

MAES, M.; SMITH, R.; SIMON, S. The monocyte-T-lymphocyte hypothesis of major depression. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 20, n. 2, p. 111-116, 1995.

MANJI, H. *et al.* Impaired mitochondrial function in psychiatric disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 13, n. 5, p. 293-307, 2012.

MANJI, H. K. *et al.* The underlying neurobiology of bipolar disorder. **World Psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, Milan, v. 2 n. 3, p. 136-146, 2003.

MANSUR, R. B.; BRIETZKE, E.; MCINTYRE, R. S. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 52, p. 89-104, 2015.

MARINHO, F. *et al.* Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, London, v. 392, n. 10149, p. 760-775, 2018.

MARTINEZ-ARAN, A.; VIETA, E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. **European Neuropsychopharmacology**, Amsterdam, v. 25, n. 2, p. 151-157, 2015.

MCCRINDLE, B. W. Cardiovascular consequences of childhood obesity. **Canadian Journal of Cardiology**, Oakville, v. 31, n. 2, p. 124-130, 2015.

MCEWEN, B. S. Allostasis and allostatic load: Implications for Neuropsychopharmacology. **Neuropsychopharmacology**, London, v. 22, n. 2, p. 108-124, 2000.

MCEWEN, B. S. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load. **Annals of the New York Academy of Sciences**, New York, v. 840, n. 1, p. 33-44, 1998a.

MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 338, n. 3, p. 171-179, 1998b.

MCEWEN, B. S.; GIANARO, P. J. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. **Annals New York Academy Science**, New York, v. 1186, p. 190-22, 2010.

MCINTYRE, R. S. *et al.* Should depressive syndromes be reclassified as “metabolic syndrome type II”? **Annals of Clinical Psychiatry**, Parsippny, v. 19, n. 4, p. 257-264, 2007.

MCINTYRE, R. S. *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. **The International Journal of Psychiatry in Medicine**, Los Angeles, v. 43, n. 2, p. 165-177, 2012a.

MEHTA, M. M.; WEINBERG, S. E.; CHANDEL, N. S. Mitochondrial control of immunity: Beyond ATP. **Nature Reviews Immunology**, London, v. 17, n. 10, p. 608-620, 2017.

MELLO, M. F. *et al.* Maus-tratos na infância e psicopatologia do adulto: caminhos para a disfunção do eixo hipotálamo- pituitária-adrenal. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 31, p. S41-8, 2009. Supl. 2.

MESQUITA JÚNIOR, D. *et al.* ARTIGO DE REVISÃO Sistema imunitário – Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 50, n. 5, p. 552-580, 2010.

MESSAOUD, A. *et al.* Is low total cholesterol levels associated with suicide attempt in depressive patients? **Annals of General Psychiatry**, London, v. 16, n. 1, p. 20, 2017.

MEURS, M. *et al.* The associations of depression and hypertension with brain volumes: Independent or interactive? **NeuroImage Clinical**, Amsterdam, v. 8, p. 79-86, 2015.

MILECH, A. *et al.* **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016)**. São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.

MILLAN, J. *et al.* Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. **Vascular Health and Risk Management**, Auckland, v. 5, p. 757-765, 2009.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and Its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biological Psychiatry**, New York, v. 65, n. 9, p. 732-741, 2009.

MITTLER, R. Oxidative stress, antioxidants and stress tolerance. **Trends in Plant Science**, Oxford, v. 7, n. 9, p. 405-410, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. Análise epidemiológica da violência sexual contra crianças e adolescentes no Brasil, 2011 a 2017. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, v. 49, n. 27, 2018.

MOYLAN, S. *et al.* Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, New York, v. 45, p. 46-62, 2014.

MORAN, P. B.; VUCHINICH, S.; HALL, N. K. Associations between types of maltreatment and substance use during adolescence. **Child Abuse and Neglect**, Oxford, v. 28, n. 5, p. 565-574, 2004.

MOREIRA, F. P. *et al.* Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: population-based study: metabolic syndrome in current depressive episode. **Journal of Psychiatric Research**, Oxford, v. 92, p. 119-123, 2017.

MORENO-INDIAS, I. *et al.* Adipose tissue infiltration in normal-weight subjects and its impact on metabolic function. **Translational Research**, New York, v. 172, p. 6-17, 2016.

MORENO, R. A. M. D. H. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). **Revista de Psiquiatria Clínica (São Paulo)**, v. 25, n. 5, p. 262-272.

MORRIS, G.; BERK, M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. **BMC Medicine**, London, v. 13, n. 1, p. 1-24, 2015.

MOTTA, N. A. V. DA *et al.* Inflamação e aterosclerose: novos biomarcadores e perspectivas terapêuticas. **Revista Brasileira de Cardiologia**, São Paulo, v. 26, n. 5, p. 390-399, 2013.

MÜLLER, N.; SCHWARZ, M. J. A psychoneuroimmunological perspective to Emil Kraepelin's dichotomy: Schizophrenia and major depression as inflammatory CNS disorders. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, Berlin, v. 258, p. 97-106, 2008. Supl. 2.

MURRAY, C. J. L. *et al.* Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, London, v. 380, n. 9859, p. 2197-2223, 2012.

MURRAY, D. P. *et al.* Mania and mortality: why the excess cardiovascular risk in bipolar disorder? **Current Psychiatry Reports**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 475-80, 2009.

MURRAY, C. J. L. *et al.* Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global burden of disease study. **The Lancet**, London, v. 349, n. 9063, p. 1436-1442, 1997.

NASSAR, A.; AZAB, A. N. Effects of lithium on inflammation. **ACS Chemical Neuroscience**, Washington, v. 5, n. 6, p. 451-458, 2014.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM'S ADULT TREATMENT PANEL III. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, Hagerstown, v. 106, n. 6, p. 284, 2002.

NEMEROFF, C. B.; GOLDSCHMIDT-CLERMONT, P. J. Heartache and heartbreak—the link between depression and cardiovascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, 2012.

NEUMANN, T. *et al.* Gold standard program for heavy smokers in a real-life setting. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 10, n. 9, p. 4186-4199, 2013. NICHOLS, H. B.; HARLOW, B. L. Childhood abuse and risk of smoking onset. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 58, n. 5, p. 402-406, 2004.

- NIEMANN, B. *et al.* Oxidative stress and cardiovascular risk: obesity, diabetes, smoking, and pollution. **Journal of the American College of Cardiology**, New York, v. 70, n. 2, p. 230-251, 2017.
- NJAINE, K. *et al.* **Guia de atuação frente a maus-tratos na infância e na adolescência**. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2001.
- NORMAN, R. E. *et al.* The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 9, n. 11, p. e1001349, 2012.
- NUNES, A. J.; SALES, M. C. V. Violência contra crianças no cenário brasileiro. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 871-880, 2016.
- NUNES, S. O. V. *et al.* The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 37, n. 8, p. 1336-1345, 2013a.
- NUNES, S. O. V. *et al.* Clinical characteristics and smoking cessation: an analysis of sex and depressive disorders differences. **Addictive Disorders and their Treatment**, Hargestown, v. 12, n. 3, p. 158-165, 2013b.
- NUNES, S. O. V. *et al.* Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 172, p. 55-62, 2015.
- NUSSLOCK, R.; MILLER, G. E. Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. **Biological Psychiatry**, New York, v. 80, n. 1, p. 23-32, 2016.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10**: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993b.
- OXENKRUG, G. F. Tryptophan-kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: The serotonin hypothesis revisited 40 years later. **Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences**, Jerusalém, v. 47, n. 1, p. 56-63, 2010.
- OKORODUDU, D. O. *et al.* Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity (2005)**, London, v. 34, n. 5, p. 791-799, 2010.
- PACE, T. W. W.; HU, F.; MILLER, A. H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: Relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. **Brain, Behavior, and Immunity**, Amsterdam, v. 21, n. 1, p. 9-19, 2007.
- PAN, W. W.; MYERS, M. G. Leptin and the maintenance of elevated body weight. **Nature Reviews Neuroscience**, Rockville, v. 19, n. 2, p. 95-105, 2018.
- PASCO, J. A. *et al.* Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. **The British Journal of Psychiatry**, London, v. 193, n. 4, p. 322-326, 2008.

PASCO, J. A. *et al.* Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. **The British Journal of Psychiatry**, London, v. 197, n. 5, p. 372-377, 2010.

PEARSON, T. A. *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. **Circulation**, Hagerstown, v. 107, n. 3, p. 499-511, 2003.

PERVANIDOU, P.; CHROUSOS, G. P. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. **Metabolism: Clinical and Experimental**, Philadelphia, v. 61 n. 5, p. 611-619, 2012.

PETO, R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer rates. **IARC Scientific Publications**, Lyon, n. 74, p. 23-33, 1986.

PETRIE, J. R.; GUZIK, T. J.; TOUYZ, R. M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. **Canadian Journal of Cardiology**, Oakville, v. 34, n. 5, p. 575-584, 2018.

PIRES, A. L. D.; MIYAZAKI, M. C. O. S. Maus-tratos contra crianças e adolescentes : revisão da literatura para profissionais da saúde. **Arquivos de Ciência da Saúde**, São José do Rio Preto, v. 12, n. 1, p. 42-49, 2005.

POULAIN-GODEFROY, O. *et al.* Inflammatory role of Toll-like receptors in human and murine adipose tissue. **Mediators of Inflammation**, Oxford, ID 823486, 2010.

PYBIS, J. *et al.* The comparative effectiveness and efficiency of cognitive behaviour therapy and generic counselling in the treatment of depression: evidence from the 2nd UK National Audit of psychological therapies. **BMC Psychiatry**, London, v. 17, n. 1, p. 215, 2017.

RADTKE, K. M. *et al.* Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. **Translational Psychiatry**, New York, v. 5, n. 5, p. e571-e571, 2015.

RAFTERY, G. *et al.* Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. **Arthritis Research & Therapy**, London, v. 14, n. 6, p. R263, 2012.

RAHMAN, M. M.; LAHER, I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. **Current Vascular Pharmacology**, San Francisco, v. 5, n. 4, p. 276-92, 2007.

RAISON, C. L.; CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. **Trends in Immunology**, Oxford, v. 27, n. 1, p. 24-31, 2006.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, New York, v. 37, n. 12, p. 1595-1607, 1988.

REHKOPF, D. H. *et al.* Adverse childhood experiences and later life adult obesity and smoking in the United States. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 26, n. 7, p. 488-492.e5, 2016.

REHO, J. J.; RAHMOUNI, K. Oxidative and inflammatory signals in obesity-associated vascular abnormalities. **Clinical Science**, v. 131, n. 14, p. 1689–1700, 2017.

- REICHERT, J. *et al.* Diretrizes para cessação do tabagismo - 2008. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 34, n. 10, p. 845-880, 2008.
- REITSMA, M. B. *et al.* Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet**, London, v. 389, n. 10082, p. 1885-1906, 2017.
- RENDU, F. *et al.* Smoking related diseases: the central role of monoamine oxidase. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 8, n. 1, p. 136-147, 2011.
- RICH-EDWARDS, J. W. *et al.* Abuse in childhood and adolescence as a predictor of type 2 diabetes in adult women. **American Journal of Preventive Medicine**, Amsterdam, v. 39, n. 6, p. 529-536, 2010.
- RILEY, E. H. *et al.* Hypertension in adult survivors of child abuse: Observations from the Nurses' Health Study II. **Journal of Epidemiology and Community Health**, London, v. 64, n. 5, p. 413-418, 2010.
- RIDKER, P. M. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. **The Lancet**, London, v. 384, n. 9943, p. 607-617, 2014.
- ROSEN, E. D.; SPIEGELMAN, B. M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. **Nature**, London, v. 444, n. 7121, p. 847-853, 2006.
- RUYTINX, P. *et al.* Chemokine-induced macrophage polarization in inflammatory conditions. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 9, p. 1930, 2018.
- RUTLEDGE, T.; HOGAN, B. A quantitative review of prospective evidence linking psychological factors with hypertension development. **Psychosomatic Medicine**, Hagerstown, v. 64, n. 5, p. 758-766, 2002.
- SANTILLI, F. *et al.* Oxidative stress-related mechanisms affecting response to aspirin in diabetes mellitus. **Free Radical Biology and Medicine**, Tarrytown, v. 80, p. 101-110, 2015.
- SANTOS, U. P. *et al.* Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco. **Jornal de Pneumologia**, Brasília, v. 27, p. 231-236, 2001.
- SAPOLSKY, R. M. Is impaired neurogenesis relevant to the affective symptoms of depression? **Biological Psychiatry**, New York, v. 56, n. 3, p. 137-139, 2004.
- SELYE, H. Stress and the general adaptation syndrome. **British Medical Journal**, London, v. 1, n. 4667, p. 1383-1392, 1950.
- SEGOVIANO-MENDOZA, M. *et al.* Hypocholesterolemia is an independent risk factor for depression disorder and suicide attempt in Northern Mexican population. **BMC Psychiatry**, London, v. 18, n. 1, p. 7, 2018.
- SCHAFFER, A. *et al.* The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid anxiety disorders. **Annals of Clinical Psychiatry**, Parsippany, v. 24, n. 1, p. 6-22, 2012.

- SCHATZBERG, A. F.; DEBATTISTA, C. **Manual of clinical psychopharmacology**. 8th ed. Arlington: American Psychiatry Publishing, 2015.
- SCHILLING, S.; CHRISTIAN, C. W. Child physical abuse and neglect. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, Philadelphia, v. 23, n. 2, p. 309-319, 2014.
- SCHINS, A. *et al.* Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. **Life Sciences**, Amsterdam, v. 76, n. 6, p. 637-650, 2004.
- SCHROEDER, S. Depression, smoking, and heart disease: how can psychiatrists be effective? **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 168, n. 9, p. 876-878, 2011.
- SHIELDS, M. E. *et al.* Childhood maltreatment as a risk factor for diabetes: Findings from a population-based survey of Canadian adults. **BMC Public Health**, London, v. 16, p. 879 2016.
- SHUKLA, V.; MISHRA, S. K.; PANT, H. C. Oxidative stress in neurodegeneration. **Advances in Pharmacological Sciences**, New York, v. 2011, ID572634, 2011.
- SIASOS, G. *et al.* Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. **Current Medicinal Chemistry**, Saif Zone, v. 21, n. 34, p. 3996-3948, 2014.
- SIMÃO, A. F. *et al.* Sociedade Brasileira de Cardiologia: I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 101, n. 6, p.1-63, 2013. Supl. 2.
- SINGH, M. Mood, food and obesity. **Frontiers in Psychology**, Pully, v. 5, p. 925, 2014.
- SMITH, R. S. The macrophage theory of depression. **Medical Hypotheses**, New York, v. 35, n. 4, p. 298-306, 1991.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial**. São Paulo, v. 107, 2016. Supl. 3.
- SPANN, S. J. *et al.* The association between childhood trauma and lipid levels in an adult low-income, minority population. **General Hospital Psychiatry**, New York, v. 6, n. 2, p. 150-155, 2014.
- SPIEGELMAN, B. M.; FLIER, J. S. Obesity and the regulation of energy balance. **Cell**, Cambridge, v. 104 v. 4, p. 531-543, 2001.
- STEIN, D. J. *et al.* Associations between mental disorders and subsequent onset of hypertension. **General Hospital Psychiatry**, New York, v. 36, n. 2, p 142-149, 2014.
- STEVEN, S. *et al.* Peripheral artery disease, redox signaling, oxidative stress: basic and clinical aspects. **Redox Biology**, Amsterdam, v. 12, p. 787-797, 2017.
- STERLING, J.; EYER, P. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: FISHER, S.; REASON, J.; (ed.). **Handbook of life stress, cognition and health**. Oxford: John Wiley e Sons. p. 629-649.
- SUGLIA, S. F. *et al.* Child maltreatment and hypertension in young adulthood. **BMC Public Health**, London, v. 14, p. 1149, 2014.

SUGLIA, S. F. *et al.* Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, Hagerstown, v.137, n. 5, p. e15-28, 2018.

TAHA, F. *et al.* Childhood maltreatment and the persistence of smoking: a longitudinal study among adults in the US. **Child Abuse & Neglect**, Oxford, v. 38, n. 12, p. 1995-2006, 2014.

TALER, S. J. Initial treatment of hypertension. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 378, p. 636-644, 2018.

TAPLIN, C. *et al.* Family history of alcohol and drug abuse, childhood trauma, and age of first drug injection. **Substance Use & Misuse**, London, v. 49, n. 10, p. 1311- 1316, 2014.

TEICHER, M. H. *et al.* The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 17, n.10, p. 652-666, 2016.

TERRA, B. B. *et al.* Child abuse: review of the literature. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 48, n. 1, p. 11-16, 2013.

TIETJEN, G. E. *et al.* Adverse childhood experiences are associated with migraine and vascular biomarkers. **Headache**, Hoboken, v. 52, n. 6, p. 920-929, 2012.

TOALSON, P. *et al.* The metabolic syndrome in patients with severe mental illnesses. **Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 6, n. 4, p. 152-158, 2004.

TÓTH, P. P.; POTTER, D.; MING, E. E. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. **Journal of Clinical Lipidology**, New York, v. 6, n. 4, p. 325-330, 2012.

TRIVEDI, M. H. *et al.* Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 163, v. 1. p. 28-40, 2006.

UNÜTZER, J.; PARK, M. Strategies to improve the management of depression in primary care. **Primary Care**, Philadelphia, v. 39, n. 2, p. 415-431, 2012.

VAISERMAN, A. M. Early-life exposure to substance abuse and risk of type 2 diabetes in adulthood. **Current Diabetes Reports**, Philadelphia, v. 15, n. 8, 2015.

VALKANOVA, V.; EBMEIER, K. P.; ALLAN, C. L. CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 150, n. 3, p. 736-744, 2013.

VAN HORSSSEN, J.; VAN SCHAİK, P.; WITTE, M. Inflammation and mitochondrial dysfunction: a vicious circle in neurodegenerative disorders? **Neuroscience Letters**, Limerick, v. S0304-3940, n. 17, p. 30542-30546, 2017.

VARGAS, H. O. *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 Sciences**, Amsterdam, v. 102, n. 1, p. 65-71, 2014.

VILELA, J. A. A. *et al.* Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 9, p. 1429-1439, 2005.

VOGELZANGS, N. *et al.* Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. **Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 72, n. 5, p. 598-604, 2011.

WANG, Z.; WANG, D.; WANG, Y. Cigarette smoking and adipose tissue: the emerging role in progression of atherosclerosis. **Mediators of Inflammation**, Oxford, 2017.
DOI:10.1155/2017/3102737.

WALKER, E.R.; MCGEE, R.E.; DRUSS, B.G. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, Chicago, v. 72, p. 334-341, 2015. Supl. 4.

WARREN, G. W. *et al.* The 2014 Surgeon General's report: "the Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress": A paradigm shift in cancer care. **Cancer**, Hoboken, v. 120, n. 13, p. 1914-1916, 2014.

WHITEFORD, H. A. *et al.* The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. **PloS one**, San Francisco, v. 10, n. 2, p. e0116820, 2015.

WILSON, S. J. *et al.* British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. **Journal of Psychopharmacology**, Thousand Oaks, v. 24, n. 11, p. 1577-1600, 2010.

WIRSHING, D. A. Adverse effects of atypical antipsychotics. **J Clin Psychiatry**, Memphis, v. 62, p. 7-10, 2001. Supl. 2.

WIUM-ANDERSEN, M. K.; ØRSTED, D. D.; NORDESTGAARD, B. G. Elevated C-reactive protein and late-onset bipolar disorder in 78 809 individuals from the general population. **British Journal of Psychiatry**, London, v. 208, n. 2, p. 138-145, 2016.

WOMERSLEY, J. S.; SEEDAT, S.; HEMMINGS, S. M. J. Childhood maltreatment and HIV-associated neurocognitive disorders share similar pathophysiology: a potential sensitisation mechanism? **Metabolic Brain Disease**, Amsterdam, v. 32, n. 5, p. 1717-1733, 2017.

WONG, M. L.; LICINIO, J. Research and treatment approaches to depression. **Nature Reviews Neuroscience**, London, v. 2, n. 5, p. 343-351, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Constitution of WHO**: principles. Geneva: WHO, 1946.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **INSPIRE: seven strategies for ending violence against children**. © Geneva: World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: report of a WHO Expert Consultation. Geneva: **World Health Organization**, 8-11, 2008.

WU, S. *et al.* Serum lipid levels and suicidality: A meta-analysis of 65 epidemiological studies. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, Ottawa, v. 41, n. 1, p. 56-69, 2016.

YAMAGATA, A. S. *et al.* Selfish brain and selfish immune system interplay: a theoretical framework for metabolic comorbidities of mood disorders. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 72, p. 43-49, 2017.

YANG, Y. *et al.* Association of husband smoking with wife's hypertension status in over 5 million chinese females aged 20 to 49 years. **Journal of the American Heart Association**, Oxford, v. 6, n. 3, pe004924, 2017.

YATHAM, L. N. *et al.* Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, Copenhagen, v. 20, n. 2, p. 97-170, 2018.

ZELLNER, M. R. *et al.* Affective neuroscientific and neuropsychanalytic approaches to two intractable psychiatric problems: why depression feels so bad and what addicts really want. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 35, n. 9, p. 2000-2008, 2011.

ZHOU, X. *et al.* Atypical antipsychotic augmentation for treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. **The international journal of neuropsychopharmacology**, Cambridge, v. 18, n. 11, PYV060, 2015.

ZIEGELSTEIN, R. C. *et al.* Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 160, n. 12, p. 1818-1823, 2000.

9. ANEXOS

9.1 ANEXO 1: PARECER DA ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do comprometimento cognitivo, disfunções clínico-metabólicas, maus tratos infantil e alterações de biomarcadores oxi-inflamatório-metabólicos em pacientes com Transtornos do Humor

Pesquisador: luiz gustavo piccoli de melo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 93461018.3.0000.5231

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

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.872.230

Apresentação do Projeto:

Será realizado um estudo não-intervencionista e não-observacional com 360 em pacientes com MDD e BD, recrutados do ambulatório de Psiquiatria do AHC-UEL, que serão divididos em 3 grupos: 120 com MDD, 120 com BD e 120 controles (indivíduos sem transtornos de humor). O diagnóstico de MDD e BD será realizado através da Entrevista Clínica Estruturada do DSM-IV (SCID-I) e pelo Código internacional de doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde. Será utilizado um questionário estruturado para avaliar as características socio demográficas, clínicas, metabólicas e funcionais dos participantes. As funções cognitivas serão avaliadas por meio do software CogState, teste do relógio, fluência verbal e parte B do teste da Trilha. Os biomarcadores analisados serão: Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF-), receptor de TNF solúvel 1 (sTNF-R1), receptor de TNF solúvel 2 (sTNF-R2), Interleucina 1 Beta (IL-1B), antagonista de receptores de IL 2 (IL-2Ra), IL2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Fator Neurotrófico Derivado do Cerebro (BDNF), polimorfismo genético Val16Ala-SOD2, DNA dupla-fita livre no plasma (dsDNA), peroxidação lipídica, carbonilação de proteínas, oxidação de DNA, produtos avançados de oxidação proteica (AOPP), albumina modificada pela isquemia (IMA), espécies reativas de oxigênio (ROS), ânion superóxido (AS), óxido nítrico (ON) e perfis lipídico-metabólicos.

Pacientes serão recrutados do próprio ambulatório, amostra por conveniência de 360, 120 controle, 120 depressão maior, 120 bipolar, participantes entre 18 a 65 anos. Os dados serão coletados no

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

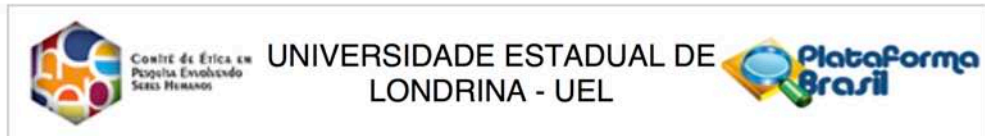
UF: PR

Município: LONDRINA

Telefone: (43)3371-5455

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.872.230

próprio AHC.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primario:

Avaliar a associacao da disfuncao cognitiva nos transtornos de humor e a influencia com maus tratos na infancia, a MetS, alteracao de biomarcadores oxi-inflamatorio-metabolicos.

Objetivo Secundario:

- a) diagnosticar, pela entrevista clinica estruturada do DSM-IV (SCID-I), o Transtorno Bipolar e o Transtorno Depressivo Maior nestes individuos e avaliar, por meio de escalas, a gravidade dos sintomas maniacos, depressivos e ansiosos;
- b) comparar as caracteristicas clinicas (numero de episodios depressivos, maniacos e hospitalizacoes, idade de inicio da doenca, ideacao suicida atual e previa, tentativa de suicidio recente ou previa e presenca de dor cronica), bem como caracteristicas socio demograficas, tratamentos e comorbidades clinica, risco cardiovascular e resistencia ao tratamento;
- c) avaliar historia de maus tratos na infancia;
- d) avaliar as funcoes cognitivas;
- e) classificar a Sindrome Metabolica e comparar os marcadores clinicos e laboratoriais;
- f) avaliar qualidade de vida nesses pacientes e o grau de incapacidade funcional;
- g) avaliar uso de substancias psicoativas (tabaco e outras drogas) e sintomas ansiosos que podem afetar a avaliacao tanto do deficit cognitivo, quanto da atividade oxi-inflamatoria nesses pacientes com transtornos do humor;
- h) avaliar marcadores biomarcadores bioquimicos e geneticos oxi-inflamatorio-metabolicos;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

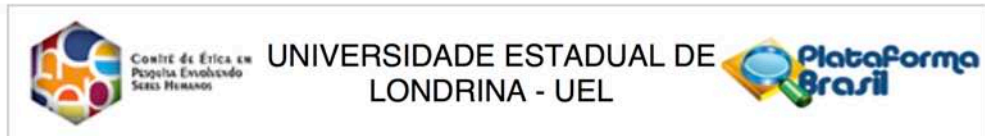
Riscos:

Durante a realizacao do questionario o paciente pode sentir-se triste ou relembrar fatos traumaticos e, caso julgue necessario, podera sair do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuizo ao seu atendimento nos ambulatorios, alem da garantia de permanencia do tratamento psiquiatrico do AHC/Uel se assim for o seu desejo.

Beneficios:

Avaliar os maus tratos na infancia, a MetS e sua relacao com os deficits cognitivos nos pacientes com transtornos do humor e importante e pode contribuir para o desenvolvimento de intervencoes terapeuticas mais direcionadas tanto ao tratamento da disfuncao cognitiva, quanto da disfuncao

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário **CEP:** 86.057-970
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.872.230

afetiva. Além disso esse projeto pode contribuir para o melhor entendimento da integração de mecanismos causais relacionados a fatores psico- metabólico-fisiológicos dos transtornos de humor servindo de base para o desenvolvimento futuro de instrumentos prognósticos de risco de agravamento de sintomas dos transtornos de humor, como e o caso do declínio cognitivo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

pesquisa relevante

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

apresentou aseqadamente:

- folha de rosto, assinada pelo chefe do departamento de clínica médica
- TCLE, com esclarecimentos de fácil compreensão e abrangente.
- declaração de instituição e infraestrutura
- Declaração do manuseio do material biológico/biorepositório/biobancos
- declaração de pesquisadores - laboratório biogenômica UFSM-
- Cronograma em tempo hábil. Início da coleta em janeiro 2019.
- Orçamento em torno de 29 mil reais - Ministério da Ciência Tecnologia e Inovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador (a),

Este é seu parecer final de aprovação, vinculado ao Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina. É sua responsabilidade imprimi-lo para apresentação aos órgãos e/ou instituições pertinentes.

Coordenação CEP/UEL.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1147658.pdf	10/07/2018 11:38:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA.docx	29/06/2018 10:17:24	luiz gustavo piccoli de melo	Aceito
Declaração de Instituição e	HU.pdf	29/06/2018 10:14:56	luiz gustavo piccoli de melo	Aceito

Endereço: LABESC - Sala 14

Bairro: Campus Universitário

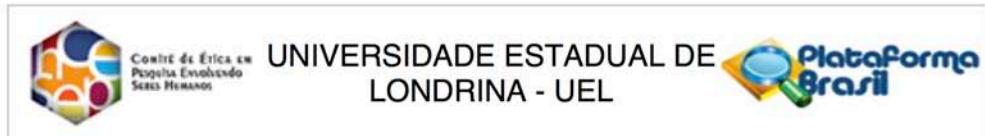
UF: PR

Telefone: (43)3371-5455

Município: LONDRINA

CEP: 86.057-970

E-mail: cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 2.872.230

Infraestrutura	HU.pdf	29/06/2018 10:14:56	luiz gustavo piccoli de melo	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCEL.docx	29/06/2018 10:13:56	luiz gustavo piccoli de melo	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	ARMAZENAMENTO.pdf	06/06/2018 20:02:17	luiz gustavo piccoli de melo	Aceito
Declaração de Pesquisadores	CARTA_PARTICIPACAO_PROJETO_UFSM.pdf	06/06/2018 19:58:28	luiz gustavo piccoli de melo	Aceito
Folha de Rosto	FOLHAROSTO.docx	06/06/2018 13:11:07	luiz gustavo piccoli de melo	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

LONDRINA, 04 de Setembro de 2018

Assinado por:
Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
 (Coordenador)

Endereço: LABESC - Sala 14
Bairro: Campus Universitário
UF: PR **Município:** LONDRINA
Telefone: (43)3371-5455 **CEP:** 86.057-970
E-mail: cep268@uel.br

9.2 ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (A) SENHOR (A) ESTÁ SENDO CONVIDADO A PARTICIPAR DE UM PROJETO DE PESQUISA CHAMADO "AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO, DISFUNÇÕES CLÍNICO-METABÓLICAS, MAUS TRATOS INFANTIL E ALTERAÇÕES DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIO-METABÓLICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNOS DO HUMOR".

O ESTUDO PRETENDE INVESTIGAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES COGNITIVAS (ATENÇÃO, MEMÓRIA, CAPACIDADE DE REALIZAR TAREFAS), A PRESENÇA DE MAUS TRATOS NA INFÂNCIA (ABUSO SEXUAL, FÍSICO E PSICOLÓGICO), DE SÍNDROME METABÓLICA (COLESTEROL ALTO, DIABETES, OBESIDADE, PRESSÃO ALTA) E ALTERAÇÕES DA ATIVIDADE METABÓLICO-INFLAMATÓRIA (EXAMES NO SANGUE DE COLESTEROL, DIABETES E INFLAMAÇÃO) EM PACIENTES PORTADORES DE TRANSTORNO DE HUMOR (DEPRESSÃO E TRANSTORNO BIPOLAR). A REALIZAÇÃO DA PESQUISA SERÁ NA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA (UEL) EM PARCERIA COM A UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA (UFSM)-RS.

JUSTIFICATIVA: A COMPREENSÃO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS (ATENÇÃO, MEMÓRIA, CAPACIDADE DE REALIZAR TAREFAS) E DOS BIOMARCADORES METABÓLICO-INFLAMATÓRIOS (EXAMES NO SANGUE DE COLESTEROL, DIABETES E INFLAMAÇÃO), DA SÍNDROME METABÓLICA (COLESTEROL ALTO, DIABETES, OBESIDADE, PRESSÃO ALTA) E SUA RELAÇÃO COM OS MAUS TRATOS NA INFÂNCIA (ABUSO SEXUAL, FÍSICO E PSICOLÓGICO) EM PACIENTES PORTADORES DE TRANSTORNO DE HUMOR (DEPRESSÃO E TRANSTORNO BIPOLAR) PODE AUXILIAR NA CRIAÇÃO DE ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTOS QUE POSSAM MELHORAR A QUALIDADE DE VIDA DESSES INDIVÍDUOS.

OBJETIVO: AVALIAR O COMPROMETIMENTO COGNITIVO (ATENÇÃO, MEMÓRIA, CAPACIDADE DE REALIZAR TAREFAS), DISFUNÇÕES CLÍNICO-METABÓLICAS (COLESTEROL ALTO, DIABETES, OBESIDADE, PRESSÃO ALTA), MAUS TRATOS INFANTIL (ABUSO SEXUAL, FÍSICO E PSICOLÓGICO) E ALTERAÇÕES DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIO-METABÓLICOS (EXAMES NO SANGUE DE COLESTEROL, DIABETES E INFLAMAÇÃO) EM PACIENTES COM TRANSTORNOS DO HUMOR (DEPRESSÃO E TRANSTORNO BIPOLAR).

PROCEDIMENTOS: O ESTUDO IMPLICA EM:

1) RESPONDER UM QUESTIONÁRIO COM DADOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS (IDADE, SEXO... ETC.) E CLÍNICOS (AVALIAR A PRESSÃO ARTERIAL, DOR, O PESO, ...ECT.) E ESCALAS PARA DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS (DEPRESSÃO E TRANSTORNO BIPOLAR);

2) COLETAR SANGUE PARA ANALISAR OS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIO-METABÓLICOS (EXAMES NO SANGUE DE COLESTEROL, DIABETES E INFLAMAÇÃO)

CUSTOS: A PESQUISA É GRATUITA E, PORTANTO, NÃO ENVOLVE QUALQUER CUSTO PARA OS PARTICIPANTES E NÃO HAVERÁ QUALQUER GRATIFICAÇÃO FINANCEIRA PELA PARTICIPAÇÃO.

RISCOS: DURANTE A REALIZAÇÃO DO LONGO QUESTIONÁRIO O PACIENTE PODE SENTIR-SE TRISTE OU RELEMBRAR FATOS TRAUMÁTICOS E, CASO JULGUE NECESSÁRIO, PODERÁ SAIR DO ESTUDO A QUALQUER MOMENTO, SEM QUALQUER PREJUÍZO AO SEU ATENDIMENTO NOS AMBULATÓRIOS.

BENEFÍCIOS: AUXILIAR NO MELHOR ENTENDIMENTO DESSAS DOENÇAS E MELHORAR A QUALIDADE DE VIDA DESSES INDIVÍDUOS.

SIGILO: EMBORA OS RESULTADOS DA PESQUISA POSSAM SER DIVULGADOS EM PUBLICAÇÕES E EVENTOS CIENTÍFICOS, A IDENTIDADE DOS PARTICIPANTES SERÁ SEMPRE PRESERVADA DE MANEIRA SIGILOSA, OU SEJA, EM SEGREDO.

CASO O SR.(A) ACEITE O CONVITE E CONCORDE VOLUNTARIAMENTE EM PARTICIPAR DO ESTUDO DEVE ASSINAR ESTE TERMO DE CONSENTIMENTO CONSIDERANDO QUE O SR. (A) ACREDITA QUE FOI SUFICIENTEMENTE INFORMADO(A) PELO(A) PESQUISADOR(A) _____ SOBRE A PESQUISA, OS PROCEDIMENTOS ENVOLVIDOS NELA, ASSIM COMO OS POSSÍVEIS RISCOS E BENEFÍCIOS DESSA PARTICIPAÇÃO.

RESSALTAMOS NOVAMENTE QUE O SR.(A) PODE RETIRAR SEU CONSENTIMENTO A QUALQUER MOMENTO, SEM QUE ISTO LEVE A QUALQUER PREJUÍZO EM NENHUM SENTIDO.

ASSINATURA DO PARTICIPANTE/RESPONSÁVEL:

NOME DO PESQUISADOR:

ASSINATURA DO PESQUISADOR:

COLOCAMO-NOS A DISPOSIÇÃO PARA QUALQUER ESCLARECIMENTO QUE SE FIZER NECESSÁRIO NOS TELEFONES (43) 33715791, (43) 33712234 OU PESSOALMENTE NO AMBULATÓRIO DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA (AHC/UEL), RODOVIA CELSO GARCIA CID BR. 445, CAMPUS UNIVERSITÁRIO, KM 380 OU PROCURAR O COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA (UEL), SITUADO JUNTO AO LABESC – LABORATÓRIO ESCOLA, NO CAMPUS UNIVERSITÁRIO, TELEFONE 3371-5455, E-MAIL: CEP268@UEL.BR.

ESTE TERMO DEVERÁ SER PREENCHIDO EM DUAS VIAS DE IGUAL TEOR, SENDO UMA DELAS DEVIDAMENTE PREENCHIDA, ASSINADA E ENTREGUE À VOCÊ.

ATENCIOSAMENTE,

PROF. DR. HEBER ODEBRECHT VARGAS E PROF. LUIZ GUSTAVO PICCOLI DE MELO

COORDENADORES DO PROJETO

LONDRINA, _____ DE _____ DE _____

9.3 ANEXO 3: QUESTIONÁRIO

AMBULATÓRIO DE PSIQUIATRIA

Instrumento número:

Data da avaliação: ____/____/____

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 – sem união estável

1 – união estável

G – SOC7 - cor da pele

- 0 – branca
- 1 – negra
- 2 – amarela
- 3 – misto

H – SOC8 – anos de estudo (total)**I – SOC9** - reside

- 0 – sozinho
- 1 – família
- 2 – outros

J – SOC10 - situação laboral

- 0 – trabalha
- 1 – não trabalha

K – SOC11 – possui doença que o afaste do trabalho:

- 0 – não
- 1 – sim

qual foi o motivo/doença? há quanto tempo? _____

SEÇÃO DE ISDA**L – ISDA1** - teve alguma internação geral recente:

- 0 – não
- 1 – sim

qual foi o motivo/doença? há quanto tempo? _____

M- ISDA2 - sofreu de gripe nos últimos 30 dias?

0 – não

1 – sim

N – ISDA3 - sofreu de alguma infecção nos últimos 30 dias?

0 – não

1 – sim

O – ISDA4 - sofreu de alguma alergia nos 30 dias?

0 – não

1 – sim

P – ISDA5 - tem asma?

0 – não

1 – sim

Q– ISDA6 - tem atopia?

0 – não

1 – sim

R- ISDA7 – tem diabetes mellitus tipo ii?

0 – não

1 – sim

S – ISDA8 - tem hipertensão arterial?

0 – não

1 – sim

T – ISDA9 - tem ou teve algum problema cardíaco (avc, infarto ou angina)?

0 – não

1 – sim

U – ISDA10 - tem doença pulmonar obstrutiva crônica - dpoC?

0 – não

1 – sim

V – ISDA11 - tem dislipidemia?

0 – não

1 – sim

W– ISDA12 - teve câncer?

0 – não

1 – sim, especifique: _____

X - ISDA13 - tem epilepsia /crise convulsiva?

0 – não

1 – sim

SEÇÃO DE AVALIAÇÃO DA DOR

Y-DOR1- você sente dor?

0 – não

1 – sim

Z-DOR-2- se sim, há quanto tempo?

1-não se aplica

2-< 3 meses

3-≥ 3 meses

AA-DOR-3- se sim, você sofreu alguma lesão? onde? _____

1-não se aplica

2-< 3 meses

3-≥ 3 meses

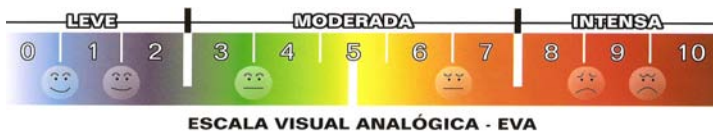
AB-DOR-4- se sim, você trata da dor? onde? _____

1-não se aplica

2-< 3 meses

3-> 3 meses

AC-DOR-5-EVA- como você classifica a intensidade da sua dor? (sendo que 0 significa ausência total de dor e 10 o nível de dor máxima suportável) _____



ESCALA DE DOR DE MCGILL

(da questão 5 até 24): algumas palavras que eu vou ler descrevem a sua dor atual.

diga-me quais palavras melhor descrevem a sua dor (marcar apenas nas questões que o paciente acredita descrever melhora a sua dor):

não escolha aquelas que não se aplicam.

escolha somente uma palavra de cada grupo.

a mais adequada para a descrição de sua dor.

AD-DOR-5-MCGILL-1:

1-vibração

2-tremor

3-pulsante

4-latejante

5-como batida

6-como pancada

AE-DOR-6-MCGILL-2:

1-pontada

2-choque

3-tiro

AF-DOR-7-MCGILL-3:

- 1-agulhada
- 2 -perfurante

3-facada

4-punhalada

5-em lança

AG-DOR-8-MCGILL-4:

1-fina

2-cortante

3-estrapalha

AH-DOR-9-MCGILL-5:

1-beliscão

2-aperto

3-mordida

4-cólica

5-esmagamento

AI-DOR-10-MCGILL-6:

1-fisgada

2-puxão

3-em torção

AJ-DOR-11-MCGILL-7:

1-calor

2-queimação

3-fervente

4-em brasa

AK-DOR-12-MCGILL-8:

1-formigamento

2-coceira

3-ardor

4-ferroada

AL-DOR-13-MCGILL-9:

1-mal localizada

2-dolorida

3-machucada

4-doída

5-pesada

AM-DOR-14-MCGILL-10:

1-sensível

2-esticada

3-esfolante

4-rachando

AN-DOR-15-MCGILL-11:

1-cansativa

2-exaustiva

AO-DOR-16-MCGILL-12:

1-enjoada

2-sufocante

AP-DOR-17-MCGILL-13:

1-amedrontadora

2-apavorante

3-aterroizante

AQ-DOR-18-MCGILL-14:

- 1-castigante
- 2 -atormenta
- 3-cruel
- 4-maldita
- 5-mortal

AR-DOR-19-MCGILL-15:

- 1-miserável
- 2-enlouquecedora

AS-DOR-20-MCGILL-16:

- 1-chata
- 2-que incomoda
- 3-desgastante
- 4-forte
- 5-insuportável

AT-DOR-21-MCGILL-17:

- 1-espalha
- 2-irradia
- 3-penetra
- 4-atravessa

AU-DOR-22-MCGILL-18:

- 1-aperta
- 2-adormece
- 3-repuxa
- 4-espreme
- 5-rasga

AV-DOR-23-MCGILL-19:

- 1-fria
- 2-gelada
- 3-congelante

AW-DOR-24-MCGILL-20:

- 1-aborrecida
- 2-dá náusea
- 3-agonizante
- 4-pavorosa
- 5-torturante

AX-DOR-25-MCGILL-21: número de descritores

- 0-sensorial(1-10)
- 1-afetivo(11-15).....
- 2-avaliativo(16)
- 3-miscelânea(17-20)
- 4-total.....

AY-DOR-26-MCGILL-22: índice de dor (soma)

- 0-sensorial
- 1-afetivo.....
- 2-avaliativo
- 3-miscelânea
- 4-total.....

SEÇÃO DE HISTÓRIA FAMILIAR

familiar de primeiro grau = pai, mãe, irmãos e filhos

AZ – HFAM1 – sua mãe fumou em sua gestação?

- 0 – não
- 1 – sim

BA – HFAM2 - tabagismo em familiar de primeiro grau?

- 0 – não
- 1 – sim

BB – HFAM3 - dependência de álcool em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

BC - HFAM4 - dependência de substância ilícita em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

BD – HFAM5 - depressão em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

BE– HFAM6 - transtorno bipolar em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

BF - HFAM7 - tentativa de suicídio em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

BG – HFAM8 – esquizofrenia em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

DADOS ANTROPOMÉTRICOS DE SÍNDROME METABÓLICA

BH– SME1 - altura do paciente, em metros

BI - SME2 - peso em quilogramas

BJ– SME3 - pressão arterial sistólica, em mmhg

BK– SME4 - pressão arterial diastólica, em mmhg

BL– SME5 - frequência cardíaca

BM– SME6 - circunferência abdominal, em centímetros a circunferência da cintura (na altura da cicatriz umbilical)

BN- SME7 - circunferência do quadril, em centímetros a circunferência do quadril (porção de maior diâmetro)

BO – MONO% - monóxido de carbono em %

BP – MONOPPM – monóxido de carbono em p.p.m.

SEÇÃO COM USO DE MEDICAÇÕES

BQ - MED1 - uso atual de antidepressivos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

BR- MED1.1 - uso passado de antidepressivos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

BS- MED1.2 - período livre de antidepressivos em semanas

0 – está em uso,

1 – 1 semana... até 24 semanas

BT- MED2 - uso atual de antipsicóticos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

BU – MED2.1 - uso passado de antipsicóticos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

BV – MED2.2- período livre de antipsicóticos em semanas

0 – está em uso

1 – 1 semana... até 24 semanas

BW – MED3 – uso atual de lítio? e a dose? _____ tem nível sérico? _____

0 – não

1 – sim

BX – MED3.1 - uso passado de lítio? e a dose? _____ tem nível sérico? _____

0 – não

1 – sim

BY – MED3.2- período livre de lítio em semanas

0 – está em uso,

1 – 1 semana... até 24 semanas

BZ – MED4 - uso atual de estabilizadores de humor? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

AZ – MED4.1 - uso passado de estabilizadores de humor? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CA – MED4.2 - período livre de estabilizadores de humor em semanas

0 – está em uso,

1 – 1 semana... até 24 semanas

CB – MED5 - uso atual de anticonvulsivantes para epilepsia? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CC – MED6 - uso atual de sedativos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CD – MED6.1 - uso passado de sedativos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CE – MED6.2 - período livre de sedativos em semanas

CF – MED7 - uso atual de anti-hipertensivos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CG – MED7.1 - uso passado de anti-hipertensivos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CH – MED7.2 - período livre de anti-hipertensivos em semanas

CI– MED8 - uso atual de antidiabéticos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CJ– MED8.1 - uso passado de antidiabéticos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CK – MED8.2 - período livre de antidiabéticos

CL – MED9 - uso atual de aspirina? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CM– MED9.1 - uso passado de aspirina?

0 – não

1 – sim

CN – MED9.2 - período livre de aspirina

CO– MED10 - uso atual de estatinas? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CP– MED10.1 - uso passado de estatinas? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CQ – MED10.2 - período livre de estatinas em semanas

CR – MED11 - uso atual de hormônios? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CS– MED11.1 - uso passado de hormônios? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CT – MED11.2 - período livre de hormônios em semanas

CU – MED13 - uso atual de ômega – 3? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CV – MED13.1 - uso passado de ômega – 3? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CW– MED13.2 - período livre de ômega – 3 em semanas

CX – MED14 - uso atual de antioxidantes? (nac, ácido fólico, co-enzima q10, cúrcuma, complexo de antioxidantes) qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CY – MED14.1 - uso passado de antioxidantes? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

CZ – MED14.2 - período livre de antioxidantes em semanas

DA – MED15 - uso atual de de polivitamínicos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

DB – MED15.1 - uso passado de polivitamínicos? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

DC – MED15.2 - período livre de polivitamínicos em semanas

DD – MED16 - uso atual de corticosteroides? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

DE – MED16.1 - uso passado de corticosteroides? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

DF– MED16.2 - período livre de corticosteroides em semanas

DG– MED17- uso atual de AINE (anti-inflamatório não-esteróide)? qual? e a dose?

0 – não

1 – sim

DH– MED17.1- uso passado DE AINE (anti-inflamatório não-esteróide)? qual? e a dose? _____

0 – não

1 – sim

DI– MED17.2 - período livre de AINE (anti-inflamatório não-esteróide)

SEÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

CGI – ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL

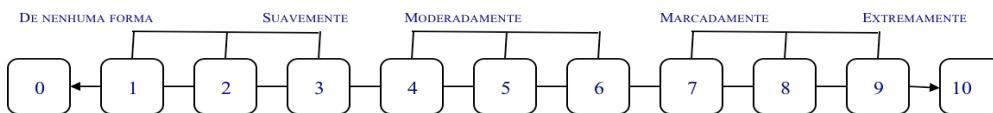
DJ–CGI-considerando sua experiência, qual o grau de severidade da doença neste paciente no momento?

- 1 - não está doente
- 2 - muito leve
- 3 – leve
- 4 – moderado
- 5 – acentuado
- 6 – grave
- 7 - extremamente grave

ESCALA DE INCAPACIDADE DE SHEEHAN

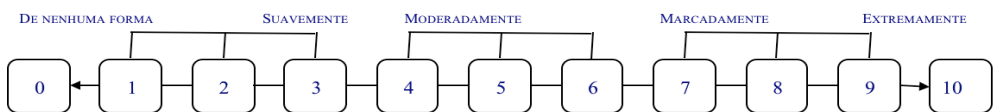
TRABALHO/ESCOLA

DK– SHE1 - os sintomas têm interrompido suas atividades no trabalho/escola:



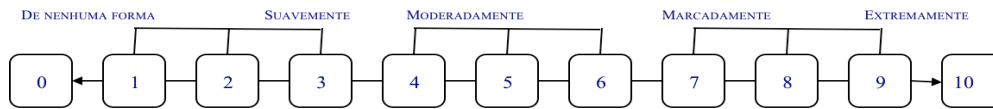
VIDA SOCIAL

DL– SHE2 - os sintomas têm interrompido sua vida social:



VIDA FAMILIAR/RESPONSABILIDADES DO LAR

DM – SHE3 - os sintomas têm interrompido sua vida familiar/responsabilidades do lar:



DN –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:

DO– 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 reduzida):

ESCALA DE QUALIDADE DE VIDA

WHOQOL – ABREVIADO

DP- WHO1 - como você avaliaria sua qualidade de vida?

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

DQ - 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

DR - 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

DS – 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

DT - WHO5 - o quanto você aproveita a vida?

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

DU - 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

DV- WHO7 - o quanto você consegue se concentrar?

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

DW- WHO8 - quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?

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

DX - 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

DY - WHO10 - você tem energia o suficiente para o seu dia-a-dia?

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

DZ- WHO11 - você é capaz de aceitar sua aparência física?

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

EA - WHO12 - você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

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

EB - 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

EC - WHO14 - em que medida você tem oportunidades de atividades de lazer?

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

ED - WHO15 - quão bem você é capaz de se locomover?

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

EE - 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

EF - 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

EG - 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

EH - WHO19 -quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

1 – muito insatisfeito

2 – insatisfeito

3 – nem satisfeito nem insatisfeito

4 – satisfeito

5 – muito satisfeito

EI- WHO20 – quão satisfeito você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

1 – muito insatisfeito

2 – insatisfeito

3 – nem satisfeito nem insatisfeito

4 – satisfeito

5 – muito satisfeito

EJ - WHO21 – quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?

1 – muito insatisfeito

2 – insatisfeito

3 – nem satisfeito nem insatisfeito

4 – satisfeito

5 – muito satisfeito

EK- WHO22 - quão satisfeito(a) você está com o apoio que recebe de seus amigos?

1 – muito insatisfeito

2 – insatisfeito

3 – nem satisfeito nem insatisfeito

4 – satisfeito

5 – muito satisfeito

EL- WHO23 - quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

1 – muito insatisfeito

2 – insatisfeito

3 – nem satisfeito nem insatisfeito

4 – satisfeito

5 – muito satisfeito

EM - 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

EN- 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

EN- 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

SEÇÃO DE TRANSTORNOS DE HUMOR

ESCALA DE HAMILTON – DEPRESSÃO

(ÚLTIMA SEMANA)

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?

EO – 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

EP- HAM2 – sentimentos de culpa

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

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

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

4- ouve vezes 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?

EQ- 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?

ER - 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?

ES- 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)?

ET- 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?

EU- 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:

EV- 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:

EW- 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?

EX - 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)

EY - HAM11 – ansiedade – somática

concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

gi: boca seca, flatulência, indigestão, diarréias, 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?

EZ - 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?

FA - 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?

FB- 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?

FC - 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 folga no seguimento: você voltou a ganhar peso?

FD - 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

FE- 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

ESCALA DE RISCO DE SUICÍDIO SAD PERSONS ADAPTADA

(DURANTE A AVALIAÇÃO)

SAD PERSONS SCALE (ADAPTADA)		SIM	NÃO
FF-SUI-SAD1	S: sexo masculino		
FG-SUI-SAD1	A: idade < 20 ou >45 anos		
FH-SUI-SAD1	D: depressão		
FI-SUI-SAD1	P: tentativa suicídio prévia		
FJ-SUI-SAD1	E: abuso de álcool		
FK-SUI-SAD1	R: sintomas psicóticos		
FL-SUI-SAD1	S: falta de apoio social		
FM-SUI-SAD1	O: plano organizado de suicídio		
FN-SUI-SAD1	N: vive sozinho		
FO-SUI-SAD1	S: doenças somáticas		
FQ-SUI-SAD1	<i>Pontuação total</i>		

FQ-SUI-SAD12- pontuação categorizada:

- 0 – de 0 – 2: alta médica com acompanhamento ambulatorial;
- 1 – de 3 – 4: acompanhamento ambulatorial intensivo, considerar internação;
- 2- de 5 – 7: recomenda-se internação, principalmente se não há apoio social.
- 3- de 7- 10: a internação será necessária.

FR-SUI-1- teve tentativa de suicídio durante a vida

- 0 – sim
- 1 – não

FS-SUI-2 - número de tentativas efetivas durante a vida

FT-SUI-3- sobre essas tentativas, eram comportamento autolesivo não suicida

- 0 - não se aplica ao seu caso
- 1 – não
- 2 – sim

FU-SUI-4- razões para tentativa de suicídio durante a vida.

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

FV– SUI-5 - letalidade da tentativa de suicídio mais letal

0 - não se aplica ao seu caso

1- ausência de danos físicos ou danos físicos muito leves

2- danos físicos leves (p .ex., letargia da fala, queimaduras de primeiro grau, sangramentos leves, entorses)

3- danos físicos moderados - necessidade de cuidados médicos (p. ex., consciente, porém sonolento/a, um tanto responsivo/a, queimaduras de segundo grau, sangramento de vasos importantes).

4- danos físicos relativamente graves - necessidade de hospitalização e provavelmente de cuidados intensivos (p. ex., coma com reflexos intactos, queimaduras de terceiro grau em menos de 20% do corpo, perda excessiva de sangue, porém recuperável, fraturas extensas).

5 - danos físicos graves; necessidade de hospitalização com cuidados intensivos (p. ex., coma sem reflexos, queimaduras de terceiro grau em mais de 20% do corpo, perda excessiva de sangue com sinais vitais instáveis, dano maior a regiões vitais).

ESCALA DE YOUNG – MANIA**FW - YOUNG1** - humor e afeto elevados

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

0- ausência de elevação do humor ou afeto

1- humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado

2- relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, auto confiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento

3- afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso

4- eufórico; risos inadequados, cantando.

FX - YOUNG2 - energia aumentada

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

0- ausente

1- relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora

2- apresenta-se animado ou com gestos aumentados

3- energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado)

4- excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).

FY - YOUNG3 - interesse sexual

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

0 - normal; sem aumento

1 - discreta ou possivelmente aumentado

2 - descreve aumento subjetivo, quando questionado

3 - conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto relato de hipersexualidade

4 - relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.

FZ- YOUNG4 – SONO

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

0 - não relata diminuição do sono

1 - dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual

2 - dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual

3 - relata diminuição da necessidade de sono

4 - nega necessidade de sono.

GA - YOUNG5 – irritabilidade

nos últimos dias você está impaciente ou irritável com as outras pessoas? (as pessoas tem deixado você nervoso?) você está tão irritado [ou nervoso] que começa a brigar com as pessoas ou a gritar com elas? (conseguiu manter o controle? tolerou as provocações? chegou a agredir alguém ou a quebrar objetos?) [observar e confrontar se necessário]

0 – ausente

2 - subjetivamente aumentada

4 - irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria

6 - irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo

8 - hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

GB - YOUNG6 – fala - velocidade e quantidade

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

0 - sem aumento

2 - percebe-se mais falante do que o seu habitual

4 - aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborreico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala)

6 - quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador)

8 - fala pressionada, ininterrompível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

GC - YOUNG7 – linguagem - distúrbio do pensamento, observação direta

0 - sem alterações

1 - circunstancial; pensamentos rápidos

2 - perde objetivos do pensamento; muda de assuntos frequentemente; pensamentos muito acelerados

3 - fuga de ideias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante

4 - incoerência; comunicação impossível.

GD - YOUNG8 – conteúdo

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

0 – normal

2 - novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis

4- projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso

6 - ideias supervalorizadas

8 - delírios

GE- YOUNG9 - comportamento disruptivo agressivo, observação direta

- 0 - ausente, cooperativo
- 2 - sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado
- 4 - ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada
- 6 - agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

GF - YOUNG10 – aparência, observação direta

- 0 - arrumado e vestido apropriadamente
- 1 - descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados
- 2 - precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero
- 3 - desganhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante
- 4 - completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

GG - YOUNG11 - insight (discernimento)

quanto tempo faz que você está aqui? conte-me por que motivo você foi internado. quando isso começou? o que aconteceu depois? o seu comportamento [jeito de agir ou de ser] tem sido diferente ultimamente? (como?) (você está doente? quais são os sintomas da sua doença? tem algum problema na cabeça? você precisa de tratamento? precisa tomar remédios?) [confrontar se necessário]

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

SCID – EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

GH-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

GI- SC-A2 - no mês passadoe 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

FF-SC-A1/2- se nem a1 ou a2 for codificado como “+” durante o mês atual:

- avalié novamente episódio depressivo maior, perguntando as questões a1 e a2, procurando por episódios ao longo da vida, e começando com “você já teve...”

0 – não

1 – sim

GJ – SC-A3 - durante este período de 2 semanas...você perdeu ou ganhou peso? (quanto? você estava tentando emagrecer?)

0 – não

1 – sim

GK - 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

GL– 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

GM – SC-A6 - ...como estava a sua disposição? (cansado o tempo todo? quase todos os dias?)

0 – não

1 – sim

GN – 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

GO - SC-A8 - ...você teve dificuldades em pensar ou em se concentrar? (com que tipo de coisas isso interferia? quase todos os dias?)

se não: era difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas?

0 – não

1 – sim

GP – 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

GQ – 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

GR – 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

GS– 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

GT– SC-A13 - se não souber: isso começou logo após alguém que lhe era próximo ter morrido? (critério e)

0 – não

1 – sim

GU– 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

GV – 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

GW– 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

GX - SC- A17 - quanto tempo durou? (pelo menos 1 semana? você teve que ser internado?) (critério a)

0 – não

1 – sim

GY– 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

GZ- SC-A19 - ...você precisava de menos sono do que o habitual?

se sim: ainda assim se sentia descansado? (critério b2)

0 – não

1 – sim

HA - 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

HB - SC-A21 - ...os seus pensamentos passavam rápido pela sua cabeça? (critério b4)

0 – não

1- sim

HC – SC-A22 - ...você se distraía facilmente com as coisas à sua volta ou tinha dificuldades em se concentrar? (critério b5)

0 – não

1- sim

HD - 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

HE – SC-A24 - se não houver aumento de atividade:

você estava fisicamente inquieto? (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

HF – 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

HG – 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

HH – 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

HI – 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

HJ – 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

HK – 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

HL – 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

HM – SC-A32 - ...você precisava de menos sono do que o habitual? se sim: ainda assim se sentia descansado? (critério b2)

0 – não

1 – sim

HN – 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

HO – SC-A34 - ...os seus pensamentos passavam rápido pela sua cabeça? (critério b4)

0 – não

1 – sim

HP – SC-A35 - você se distraía facilmente com as coisas à sua volta ou tinha dificuldades em se concentrar? (critério b5)

0 – não

1 – sim

HQ –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

HR – SC-A37 - se não houver aumento de atividade:

você estava fisicamente inquieto? (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

HS – 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

HT – 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

HU – SC-A40- se não souber: as outras pessoas notaram esta mudança em você? (o que elas disseram?) (critério d)

0 – não

1 – sim

HV – 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

HW – 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

HX – SC-A43 – preenche critérios a (a30 = 1), b (a38 = 1), c (a39 = 1) , d (a40 = 1) e e (a41 = 0)

0 – não

1 – sim

HY – 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

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I - DSM IV

HZ – SC-D1 - história de um ou mais episódios maníacos ou mistos.

0 – não

1 – sim

IA – 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

IB – 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

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

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II – DSM IV

ID – 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

IE – 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

IF - SC-D7 - jamais houve um episódio maníaco ou um episódio misto.

0 – não

1 – sim

IG – 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

IH – SC - D9 – especifique o episódio atual

CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES- DSM IV

II – SC-D1' - sintomas maníacos ou hipomaníacos clinicamente significativos.

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

IK – SC-D1''' - indicar o tipo: transtorno ciclotímico ou transtorno bipolar sem outra especificação

CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR – DSM IV

IL – 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

IM – 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

IN – SC-MD3 - jamais houve um episódio maníaco, um episódio misto, ou um episódio hipomaníaco.

0 – não

1 – sim

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

IP – DIAGN.T.H. - diagnóstico de transtorno de humor

0 – controle

1 – tab tipo i

2 – tab tipo ii

3 – ciclador rápido

4 – ciclotimia

5 – tab sem outra especificação

6 – depressão maior (unipolar)

IQ – 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....

IR – IDADE.IN. - idade de início do transtorno de humor

IS – POL.P.EP. - polaridade do primeiro episódio se tab

0 – não TAB

1 – depressivo

2 – hipomaníaco

3 – maníaco

4 – misto

IT – N.INT.PSI. - número de internações psiquiátricas

IU – SE TAB - Estadiamento clínico do transtorno bipolar (KAPCZINSKI et al.)

0 – não bipolar.

1 – estágio i – tab com períodos bem definidos de eutimia sem sintomas interepisódicos.

2 – estágio ii – tab com sintomas nos períodos interepisódicos são basicamente relacionados a co-morbididades.

3 – estágio iii - tab com prejuízo marcante no funcionamento e cognição.

4 – estágio iv - tab com incapacidade de viver de forma autônoma devido ao prejuízo cognitivo e funcional.

IV – SE MDD – escala de tratamento resistente de depressão maior (michael thase) [apenas para pacientes que já fizeram tratamento para depressão maior]

0 – MDD: não resistente

1 – MDD: falha em 1^o tentativa adequada de uma classe de antidepressivo

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

3 – MDD: resistência ao estágio 2 + falha em uma 3^o tentativa adequada com tricíclico

4 – MDD: resistência ao estágio 3 + falha em uma 4^o tentativa adequada com imao

5 – MDD: resistência ao estágio 4 + resistência a ect bilateral

99999 – não fez tratamento para depressão

SEÇÃO DE ANSIEDADE

TRANSTORNO DE PÂNICO

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

se sim: esses ataques sempre vêm completamente de forma inesperada - em situações nas quais você não esperava ficar nervoso ou desconfortável?

se não estiver claro: quantos desses ataques você já teve? (pelo menos dois?)

IW – SC-F1 - ataques de pânico recorrentes e inesperados (critério a)

0 – não

1 – sim

se F1 for codificado como “-” (isto é, não há ataques recorrentes e inesperados), vá para F25 (verifique transtorno obsessivo-compulsivo).

se F1 for codificado como “+”, continue

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

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

IX – SC-F2A - preocupação acerca das implicações do ataque ou suas consequências (por ex., perder o controle, ter um ataque cardíaco, "ficar louco")

0 – não

1 – sim

se não: você ficou muito preocupado se teria outro ataque? (por quanto tempo você se preocupou? pelo menos por um mês?)

IY – SC-F2B - preocupação persistente acerca de ter ataques adicionais

0 – não

1 – sim

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

IZ – SC-F2C - uma alteração comportamental significativa relacionada aos ataques

0 – não

1 – sim

se F2 for codificado como "-" (isto é, não há preocupação persistente acerca dos ataques ou de suas implicações e não há mudança no estilo de vida), vá para F25 (verifique transtorno obsessivo-compulsivo).

se F2 for codificado com "+", continue

quando foi o último ataque significativo? qual foi a primeira coisa que você notou? e depois?

se não souber: todos os sintomas vieram de repente?

se sim: quanto tempo passou entre o início do ataque e os sintomas tornarem-se realmente ruins? (menos que 10 minutos?)

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

0 – não

1 – sim

se F3 for codificado como "-" (isto é, os sintomas não se desenvolveram abruptamente ou não alcançaram um pico dentro de 10 minutos), vá para F25 (verifique transtorno obsessivo-compulsivo).

se F3 for codificado com "+", continue

durante esse ataque...

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

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

0 – não

1 – sim

...você suava?

JC – SC-F5 - (2) sudorese

0 – não

1 – sim

...você teve tremores ou estremecimentos?

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...parecia que você estava asfixiado?

JF – SC-F8 - (5) sensações de asfixia

0 – não

1 – sim

...você sentiu dor ou pressão no peito?

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...você teve medo de morrer?

JL – SC- F14 - (11) medo de morrer

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

JO - SC-F17 - pelo menos quatro de f4-f16 são codificados como sim?

0 – não

1 – sim

se F17 for codificado como “-” (isto é, três ou menos sintomas de ataque de pânico estão presentes), vá para F25 (verifique transtorno obsessivo-compulsivo).

se F17 for codificado com “+”, continue

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?

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

0 – não

1 – sim

JQ – SC-F19 - os ataques de pânico não são melhor explicados por outro transtorno mental, como fobia social, fobia específica, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático ou transtorno de ansiedade de separação.

0 – não

1 – sim

CRITÉRIOS PARA AGORAFOBIA

se não for óbvio na revisão geral.: existem situações que deixam você nervoso por temer que poderia ter um ataque?

se sim: fale-me sobre isso...

se não puder especificar: e quanto a...ficar desconfortável se você está há uma certa distância de casa? ...estar num lugar com muitas pessoas como numa loja cheia, cinema ou restaurante?

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

se F21 for codificado como "-" (isto é, as situações agorafóbicas não são evitadas e não há sofrimento), vá para F24.

JT – SC-F22 – (3) a ansiedade ou esquiva agorafóbica não é melhor explicada por um outro transtorno mental, como fobia social, fobia específica, toc, tept ou transtorno de ansiedade de separação.

0 – não

1 – sim

se F22 for codificado como "-" (isto é, esquiva é melhor explicada por um outro transtorno mental), vá para F24.

se não souber: você teve [ataques de pânico ou sintomas de agorafobia] no último mês?

JU - SC-F23 - agorafobia está presente com transtorno de pânico. (faça o diagnóstico de transtorno de pânico com agorafobia)

0 – não

1 – sim

JV – SC-F24 - agorafobia não está presente com transtorno de pânico (faça o diagnóstico de transtorno do pânico sem agorafobia)

0 – não

1 – sim

TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

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

se o paciente não estiver certo do significado:

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

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

0 – não

1 – sim

se F25 for codificado como "-" (isto é, não há pensamentos recorrentes que são intrusivos e inadequados), vá para F30.

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

0 – não

1 – sim

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

se sim, continue

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

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

0 – não

1 – sim

se F27 for codificado como "-" (isto é, não tenta ignorar ou suprimir os pensamentos), vá para F30.

se não estiver claro: de onde você achava que esses pensamentos vinham?

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

0 – não

1 – sim

se F28 for codificado como "-" (isto é, a pessoa sente que os pensamentos são impostos a partir de fora), vá para f30.

KA – SC-F29 - obsessões: (1), (2), (3) e (4) são codificados como "+" (F25 – F 28 são 1)

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

se não estiver claro: por que você tinha que fazer [ato compulsivo]? o que aconteceria se você não fizesse isso?

se não estiver claro: quantas vezes você tinha que fazer [ato compulsivo]? quanto tempo do dia você gastava fazendo isso?

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

0 – não

1 – sim

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

KD – SC-F32 - compulsões (1) e (2) são “+” (f30 e f31 são codificadas como 1)

0 – não

1 – sim

KE – SC-F33 - a. obsessões ou compulsões (f 29 ou f 32 são codificadas como 1)

0 – não

1 – sim

se F33 for codificado como “-” (isto é, nem obsessões nem compulsões estão presentes), vá para F39 (verifique transtorno de estresse pós-traumático).

você (pensava em [pensamentos obsessivos] / fazia [atos compulsivos] mais do que deveria (ou faria sentido)?

se não: e quanto à época em que esse problema começou?

KF – SC-F34 - b. em algum ponto durante o curso do transtorno, o indivíduo reconheceu que as obsessões ou compulsões são excessivas ou irracionais.

0 – não

1 – sim

se F34 for codificado como "-" (isto é, nunca reconheceu que obsessões ou compulsões são irracionais), vá para F39.

quais efeitos que essa [obsessão ou compulsão] teve na sua vida? (você se incomodava muito com [obsessão ou compulsão]? quanto tempo você gastava com [obsessão ou compulsão]?)

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

0 – não

1 – sim

se F35 for codificado como "-" (isto é, obsessões e compulsões não são clinicamente significativas), vá para F39.

KH – SC-F36 - d. se um outro transtorno do eixo i está presente, o conteúdo das obsessões ou compulsões não está restrito a ele.

0 – não

1 – sim

se F36 for codificado como "-" (isto é, o conteúdo das obsessões e compulsões é restrito a outro transtorno do eixo i), vá para F39.

um pouco antes do começo das [obsessões ou compulsões] você estava usando drogas ou remédios? um pouco antes das [obsessões ou compulsões] iniciarem-se, você estava doente fisicamente?

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

0 – não

1 – sim

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

se não souber: você teve [obsessões ou compulsões] no mês passado?

KJ – SC-F38 – critérios a, b, c, d e e são "+" (faça o diagnóstico de toc)

0 – não

1 – sim

TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

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

se algum evento é citado: às vezes essas coisas ficam voltando à cabeça em pesadelos, lampejos ou pensamentos que a pessoa não consegue se livrar. isso já aconteceu com você?

se não: e quanto a ficar muito transtornado em uma situação que lhe lembrava uma dessas coisas terríveis?

KK - SC-F39 - história positiva para evento traumático

0 – não

1 – sim

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

Para as perguntas seguintes, focalize no(s) evento(s) traumático(s) mencionado(s) na questão acima.

se mais de um trauma é relatado: quais dessas situações você acha que mais lhe afetou?

KL –SC-F40 - a. exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes: a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros.

0 – não

1 – sim

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

se não estiver claro: como você reagiu quando [trauma] aconteceu? (você ficou com muito medo ou se sentiu aterrorizado ou impotente?)

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

0 – não

1 – sim

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

Agora eu gostaria de perguntar sobre formas específicas de como isso possa ter afetado você. Por exemplo...você pensava sobre [trauma] quando você não queria ou pensamentos sobre [trauma] vinham subitamente quando você não queria?

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

KT – SC- F47 - pelo menos um sintoma “b” é codificado como “+” (F42 – F46 é 1)

0 – não

1 – sim

se F47 for codificado como “-” (isto é, nenhum sintoma “b” é “+”), encerre SCID.

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

LA – SC-F55 - pelo menos três sintomas “c” são codificados como “+” (F48 – F54 são codificados como 1)

0 – não

1 – sim

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

desde [trauma]... ..você teve problemas de sono? (que tipo de problema?)

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...você teve dificuldades de concentração?

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

0 – não

1 – sim

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

LE –SC- F59 - (4) hipervigilância

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

LG – SC-F61 -pelo menos dois sintomas “d” são codificados como “+” (F56 – 60 são codificados como 1)

0 – não

1 – sim

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

por quanto tempo esses problemas, como [sintomas de TEPT duraram?

LH – SC-F62- e. a duração da perturbação (sintomas dos critérios b, c e d) é superior a 1 mês.

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

se F63 for codificado como “-” (isto é, a perturbação não é clinicamente significativa), encerre scid.

se não souber: você teve [sintomas codificados como “+”] no mês passado?

LJ – SC-F64 – critérios a, b, c, d, e e f são codificados como “+” (faça o diagnóstico de tept)

0 – não

1 – sim

LK - TAG - paciente tem diagnóstico de tag?

0 – não

1 – sim

LL – F.SOC - paciente tem diagnóstico de fobia social?

0 – não

1 – sim

LM – F.ESP - paciente tem diagnóstico de fobia específica?

0 – não

1 – sim

ESCALA DE ANSIEDADE DE HAMILTON**(ÚLTIMA SEMANA)**

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

LN – H. ANS.1 – humor ansioso (preocupações, previsão do pior, antecipação temerosa, irritabilidade, etc.)

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LO – H. ANS.2 – tensão (sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação)

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LP – H. ANS.3 – medos (de escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. - avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LQ – H. ANS.4 – insônia (dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.)

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LR - H. ANS.5 – intelectual cognitivo (dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.)

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LS – H. ANS.6 – humor deprimido (perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.)

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LT – H. ANS.7 - somatizações motoras (dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.)

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LU – 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

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LV – 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

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LW – H. ANS.10 - sintomas respiratórios (sensações de opressão ou constrição no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.)

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LX – 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

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LY – H. ANS.12 – sintomas genitourinários (polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc).

0 – nenhum

1 - leve

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

LZ – 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

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

MA – 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

2 – médio

3 – forte

4 – máximo

SEÇÃO MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA

QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA

(QUESI - CTQ)

enquanto eu crescia...

MB – QUESI-1 - eu não tive o suficiente para comer.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MC – 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

MD – 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

ME – 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

MF – 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

MG - QUESI6 - eu tive que usar roupas sujas.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MH – QUESI-7 - eu me senti amado (a).

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MI – 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

MJ – 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

MK – 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

ML – 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

MM - 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

MN – QUESI-13 - as pessoas da minha família cuidavam umas das outras.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MO – 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

MP – QUESI-15 - eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MQ – QUESI-16 - eu tive uma ótima infância.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MR – 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

MS – QUESI-18 - eu senti que alguém da minha família me odiava.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MT – QUESI-19 - as pessoas da minha família se sentia unidas.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MU – 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

MV – 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

MW – QUESI-22 - eu tive a melhor família do mundo.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MX – 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

MY – QUESI-24 - alguém me molestou.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MZ – QUESI-25 - eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

MD - 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

NA – QUESI-27 - eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

NB – QUESI-28 - minha família foi uma fonte de força e apoio.

- 1 – nunca
- 2 - poucas vezes
- 3 - às vezes
- 4 - muitas vezes
- 5 – sempre

SEÇÃO DE TABAGISMO

NC –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)

ND – TABACO2 - com quantos anos você começou a fumar?

NE – TABACO3 - quantos cigarros fuma por dia?

NF – TABACO4 - anos/maço. (nº cigarros x anos fumando/20)

NG – TABACO5 - quantas vezes você tentou parar de fumar?

NH – TABACO6 - alguma vez na vida utilizou algum recurso para deixar de fumar?

- 0 – não
- 1 – sim

NI – TABACO7 – já utilizou psicoterapia (individual ou grupo) para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

NJ – TABACO8 - já utilizou terapia de reposição de nicotina (adesivo, goma) para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

NK – TABACO9 – já utilizou bupropiona para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

NL – TABACO10 – já utilizou vareniclina para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

NM – TABACO11 – já utilizou outros recursos para parar de fumar? (homeopatia, acupuntura....)

0 – não

1 – sim

NO – TABACO12 - a última vez que ficou abstinente foi por quanto tempo, em meses?

NQ – TABACO13 - você convive com fumantes na sua casa?

0 – não

1 – sim

NR – TABACO14 - tentou parar de fumar nos últimos 3 meses?

0 – não

1 – sim

ESCALA DE TOLERÂNCIA DE FAGERSTRÖM
(GRAVIDADE À DEPENDÊNCIA DE NICOTINA)

NS – 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

NT – 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

NU – FAGER 3 - qual cigarro do dia traz mais satisfação?

- 0 - outros
- 1 - o primeiro da manhã

NV – FAGER 4 - quantos cigarros você fuma por dia?

- 0 - menos de 10
- 1 - de 11 a 20
- 2 - de 21a 30
- 3 - mais de 31

NX – FAGER 5 - você fuma mais pela manhã?

- 0 - não
- 1 - sim

NY – FAGER 6 - você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo?

- 0 - não
- 1 - sim

SEÇÃO DE DROGAS DE AUSO

ASSIST – TABACO

(CIGARRO, CHARUTO, CACHIMBO, FUMO DE CORDA ...)

NZ –ASSITAB1 - na sua vida você já usou derivados do tabaco?

0 – não

3 – sim

OA - 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

OB – 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

OC – 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

OD – 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

OE – 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

OF – 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 ...)

OG – ASSIALC1 - na sua vida você já usou bebidas alcoólicas?

- 0 – não
- 3 – sim

OH – ASSIALC2 - 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

OI – ASSIALC3 - 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

OJ – ASSIALC4 - 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

OK – ASSIALC5 - 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

OL – ASSIALC6 - 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

OM – ASSIALC7 - 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 ...)

ON – ASSIMAC1 - na sua vida você já usou maconha?

0 – não

3 – sim

OO – 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

OP – 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

OQ – 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

OR – 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

OS – 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

OT – 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 ...)

OU – ASSICOC1 - na sua vida você já usou cocaína/crack?

- 0 – não
- 3 – sim

OV – 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

OW – 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

OX – 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

OY – 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

OZ – 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

PA – 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 ...)**

PB – ASSIANF1 - na sua vida você já usou estimulantes como anfetaminas ou ecstasy?

0 – não

3 – sim

PC – 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

PD – 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

PE – 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

PF – 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

PG – 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

PH – 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 ...)

PI – ASSI-INA1 - na sua vida você já usou inalantes?

- 0 – não
- 3 – sim

PJ – 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

PK – 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

PL – 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

PM – 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

PN – 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

PO – 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 ...)

PP – ASSIHIP1 - na sua vida você já usou hipnóticos e sedativos?

0 – não

3 – sim

PQ – 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

PR – ASSI-HIP3 - 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

PS – ASSI-HIP4 - 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

PT – 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

PU – 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

PV – 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...)

PW – ASSIALU1 - na sua vida você já usou drogas alucinógenas?

0 – não

3 – sim

PX – ASSIALU2 - durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou drogas alucinógenas?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

PY – ASSIALU3 - durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir drogas alucinógenas?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

PZ – ASSIALU4 - durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de drogas alucinógenas resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

QA – ASSIALU5 - durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de drogas alucinógenas você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

QB – ASSIALU6 - há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de drogas alucinógenas?

- 0 - não, nunca
- 3 – sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – sim, nos últimos 3 meses

QC – ASSIALU7 - alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de drogas alucinógenas?

- 0 - não, nunca
- 3 – sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – OPIOIDES**(HEROÍNA, MORFINA, METADONA, COLDEÍNA ...)****QD – ASSIOPI1** - na sua vida você já usou opioides?

0 – não

3 – sim

QE – 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

QF – 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

QG – 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

QH – 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

QI – 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

QJ – 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: _____

QK – ASSIOUT1 - na sua vida você já usou outros?

- 0 – não
- 3 – sim

QL – 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

QM – 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

QM – 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

QM – 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

QO – 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

QP – 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

QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FÍSICA HABITUAL

QQ - ATFIS-1. Qual a sua ocupação principal? _____

QR - ATFIS-2. No trabalho, eu fico sentado:

1. Nunca
2. Raramente
3. As vezes
4. Frequentemente
5. Sempre

QS -ATFIS-3. No trabalho, eu fico em pé:

1. Nunca
2. Raramente
3. As vezes
4. Frequentemente
5. Sempre

QT -ATFIS-4. No trabalho, eu ando:

1. Nunca
2. Raramente
3. As vezes
4. Frequentemente
5. Sempre

QU -ATFIS-5. No trabalho, eu levanto objetos pesados:

1. Nunca
2. Raramente
3. As vezes
4. Frequentemente
5. Sempre
6. muito frequentemente

QV -ATFIS-6. Depois do trabalho, eu me sinto cansado:

1. muito frequentemente
2. Frequentemente
3. As vezes
4. Raramente
5. Nunca

QW -ATFIS-7. No trabalho, eu suo:

1. () muito frequentemente
2. () Frequentemente
3. () As vezes
4. () Raramente
5. () Nunca

QX -ATFIS-8. Em comparação com o trabalho de outras pessoas da minha idade, o meu trabalho é fisicamente:

1. () Muito mais pesado
2. () Mais pesado
3. () Igualmente pesado
4. () Mais leve
5. () Muito mais leve

QY - ATFIS-9. Você pratica exercício físico?

1. () Sim
2. () Não

Se sim:

QZ -ATFIS-9.1. Qual exercício você pratica mais frequentemente? _____

RA -ATFIS-9.2. Quantas horas por semana você pratica este exercício? _____

RB -ATFIS-9.3. Quantos meses por ano? _____

Se você pratica um segundo exercício físico:

RC -ATFIS-9.4. Qual exercício? _____

RD -ATFIS-9.5. Quantas horas por semana você pratica este exercício? _____

RE -ATFIS-9.6. Quantos meses por ano? _____

RF -ATFIS-10. Em comparação com outras pessoas da minha idade, minha atividade física durante os momentos de lazer é:

1. Muito maior
2. Maior
3. Igual
4. Menor
5. Muito menor

RG -ATFIS-11. Durante os momentos de lazer, eu suo:

1. muito frequentemente
2. Frequentemente
3. As vezes
4. Raramente
5. Nunca

RH -ATFIS-12. Durante os momentos de lazer, eu pratico exercícios físicos:

1. Nunca
2. Raramente
3. As vezes
4. Frequentemente

RI -ATFIS-13. Durante os momentos de lazer, eu assisto a televisão:

1. Nunca
2. Raramente
3. As vezes
4. Frequentemente

RJ -ATFIS-14. Durante os momentos de lazer, eu ando:

1. Nunca
2. Raramente
3. As vezes
4. Frequentemente

RK -ATFIS-15. Durante os momentos de lazer, eu ando de bicicleta:

1. Nunca
2. Raramente
3. As vezes
4. Frequentemente
5. Muito Frequentemente

RL-ATFIS-16. Quantos minutos você caminha e/ou anda de bicicleta por dia para ir ou voltar do trabalho, escola e shopping? _____