



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

ANA CAROLINA DE SOUZA CONGIO

**SEMELHANÇAS E DIFERENÇAS EM CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS, FUNCIONAMENTO, TRAUMA NA INFÂNCIA E  
BIOMARCADORES EM PACIENTES EM FASE DEPRESSIVA  
E DE REMISSÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR E  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

ANA CAROLINA DE SOUZA CONGIO

**SEMELHANÇAS E DIFERENÇAS EM CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS, FUNCIONAMENTO, TRAUMA NA INFÂNCIA E  
BIOMARCADORES EM PACIENTES EM FASE DEPRESSIVA  
E DE REMISSÃO DO TRANSTORNO BIPOLAR E  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

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

Orientadora: Profa. Dra. Sandra  
Odebrecht Vargas Nunes.

Londrina  
2017

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

Congio, Ana Carolina de Souza.

Semelhanças e diferenças em características clínicas, funcionamento, trauma na infância e biomarcadores em pacientes em fase depressiva e de remissão do transtorno bipolar e transtorno depressivo maior / Ana Carolina de Souza Congio. - Londrina, 2017.

155 f. : il.

Orientador: Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

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

Inclui bibliografia.

1. Transtornos de humor - Tese. 2. Fase aguda e de remissão - Tese. 3. Funcionamento - Tese. 4. Trauma na infância - 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.

ANA CAROLINA DE SOUZA CONGIO

**SEMELHANÇAS E DIFERENÇAS EM CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
FUNCIONAMENTO, TRAUMA NA INFÂNCIA E BIOMARCADORES  
EM PACIENTES EM FASE DEPRESSIVA E DE REMISSÃO DO  
TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

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

**BANCA EXAMINADORA**

---

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

---

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

---

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

---

Prof. Dr. Emerson Venancio  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

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

Londrina, 16 de março de 2017.

*Aos meus pais, Francklin (in memorian) e Neuza, pela vida, imensa dedicação e amor incondicional;*

*Ao meu irmão Guilherme, pela amizade fraterna e incentivo;*

*Ao meu esposo Rafael, pela compreensão e companheirismo em todos os momentos;*

*E, por fim, ao meu filho Gregório, por aflorar em mim o maior, mais puro e verdadeiro AMOR.*

**DEDICO E OFEREÇO**

## **AGRADECIMENTOS**

A minha família, pelo estímulo, incentivo e carinho indispensáveis para a conclusão desta jornada.

À Profa. Dra. Sandra Odebrecht Vargas Nunes, pela amizade e confiança; pela orientação na condução dos estudos; por partilhar sua filosofia de trabalho; pelo exemplo de conduta profissional e moral.

À minha companheira de estudos e trabalho Maisa Norcia, por todos os momentos agradáveis durante esta jornada e pela cumplicidade nos momentos difíceis.

Aos professores Dr. Waldiceu Verri Junior, Dr. Decio Sabatinni Barbosa e Dra. Mariana Ragassi Urbano, pela dedicação e ensinamentos.

Ao programa de pós-graduação em Ciências da Saúde e professores Dr. Marcos Liboni, Dr. Olavo Franco, Dra. Mariana Ragassi Urbano, Dr. Waldiceu Verri Junior, Dra. Cintia Grion, pela realização do curso.

Aos colegas do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde, Maisa Norcia, Luis Gustavo Piccoli de Melo, Robson Zazula, Kamila Landucci Bonifacio, Mauro Porcu, Regina Rezende, Gisele Teixeira, Fernanda Liboni, Juliana Brum Moraes, Vania Goulart Brum Moraes e Caroline Nunes.

Aos meus professores de psiquiatria, Dra. Sandra Odebrecht Vargas Nunes, Dr. Heber Odebrecht Vargas, Dr. Rogerio Paysano Marrocos e Dr. Marcos Liboni, pelo constante incentivo à busca, análise crítica e aplicação do conhecimento.

Aos meus colegas de residência médica em psiquiatria, que se transformaram em amigos leais e verdadeiros, Mirian Revers Biasão, Eduardo Prado e Kamyille Mota de Pompeu.

Aos membros da Universidade Estadual de Londrina, a quem devo muito do meu crescimento acadêmico e moral. Espero poder retribuir o que recebi desta casa ao longo da minha carreira.

*“ O humor pode ser definido como uma emoção ou um tom de sentimento difuso e persistente que influencia o comportamento de uma pessoa e colore sua percepção de ser no mundo. ”*

**Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria  
Clínica  
(KAPLAN & SADOCK)**

CONGIO, Ana Carolina de Souza. **Semelhanças e diferenças em características clínicas, funcionamento, trauma na infância e biomarcadores em pacientes em fase depressiva e de remissão do transtorno bipolar e transtorno depressivo maior.** 2017. 155 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

## RESUMO

*Introdução:* As fases depressivas agudas do TB (transtorno bipolar) e TDM (transtorno depressivo maior) compartilham critérios diagnósticos, porém podem apresentar características distintas. Avaliar tais similaridades e diferenças tem importantes implicações para a prática clínica. O objetivo deste trabalho foi comparar aspectos clínicos, trauma na infância, funcionamento e biomarcadores de fases depressiva aguda e de remissão do TB e TDM.

*Método:* Pacientes com TB e TDM foram recrutados no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UEL e o grupo controle foi constituído por funcionários da UEL. O diagnóstico foi confirmado com o uso de entrevista clínica estruturada para o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição (DSM-IV) e os pacientes foram submetidos a um questionário com dados clínicos, escalas (Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens, Escala de Avaliação de Mania de Young, Escala de Incapacidade de Sheehan e Questionário de Trauma na Infância) e medidas antropométricas (massa corpórea, altura, circunferência abdominal). Foram dosados os seguintes biomarcadores: ácido úrico, glicose, perfil lipídico, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), biomarcadores de estresse oxidativo, citocinas e leptina. Os pacientes foram então divididos em 4 grupos: fase depressiva aguda de TB, fase de remissão de TB, fase aguda de TDM e fase de remissão de TDM.

*Resultados:* similaridades encontradas entre as fases depressiva aguda do TB e TDM comparadas com o grupo controle foram: recorrência de episódios depressivos, maior incapacidade ocupacional, social e familiar e mais relato de abuso emocional na infância. Pacientes em fase depressiva aguda do TB apresentaram mais incapacidade funcional, ideação suicida, sobrepeso, síndrome metabólica e experienciaram mais abuso físico e sexual na infância que o grupo controle, além de correlação positiva entre dias improdutivos e abuso emocional que todos os outros grupos. Pacientes em fase aguda do TDM apresentaram maiores níveis de hidroperóxidos lipídicos (LOOH) que o grupo controle e correlação positiva entre leptina e os índices de Castelli, IL-6, antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) e duração da doença. Pacientes com TB tiveram idade de início dos sintomas mais precoce que os pacientes com TDM, maiores níveis de ácido úrico que pacientes em fase aguda do TDM e maiores níveis de produtos avançados da oxidação proteica (AOPP) que o grupo controle. Foi constatada forte correlação entre IL-6 e IL-1 $\beta$  nos grupos de pacientes em fase de remissão do TB e TDM.

*Limitações:* a amostra obtida foi de conveniência e a estratificação em vários grupos resulta em pequeno número de sujeitos por grupo. A coleta de dados retrospectivos pode apresentar viés de recordação.

*Conclusões:* diferenças e similaridades foram encontradas em características clínicas, funcionamento, trauma de infância e biomarcadores nas depressões bipolar e unipolar.

**Palavras-chaves:** Transtorno bipolar. Transtorno depressivo maior. Inflamação. Biomarcadores. Funcionamento. Trauma na infância.

CONGIO, Ana Carolina de Souza. **Similarities and differences in clinical features, functioning, childhood trauma, and biomarkers in non-remitted and remitted depression phases of Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder.** 2017. 155 p. Dissertation (Master's Degree in Health Sciences) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

## ABSTRACT

*Background:* The acute depressive stages of BD (bipolar disorder) and MDD (major depressive disorder) share diagnostic criteria, although they may present different characteristics. Assessing such similarities and differences has important implications for clinical practice. The objective of this study was to compare clinical aspects, trauma in childhood, functioning and biomarkers of acute depressive phases and remission of BD and MDD.

*Methods:* Patients with BD and MDD were recruited from Psychiatry Outpatient Clinic of Londrina State University (UEL), and the control group was constituted from UEL employees. The diagnosis was confirmed using a structured clinical interview for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th edition (DSM-IV), and the patients were submitted to a questionnaire with clinical data, scales (Hamilton Depression Rating Scale of 17 items, Young Mania Rating Scale, Sheehan Disability Scale, and Childhood Trauma Questionnaire) and anthropometric measurements (body mass, height, waist circumference). The following biomarkers were measured: uric acid, glucose, lipid profile, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), oxidative stress biomarkers, cytokines and leptin. The patients were then divided into 4 groups: acute depressive phase of BD, stage of remission of BD, acute phase of MDD and stage of remission of MDD.

*Results:* similarities found between the acute depressive stages of BD and MDD compared to the control group were: recurrence of depressive episodes, greater occupational, social and family disability and more reports of emotional abuse in childhood. Patients in acute depressive phase of BD had more functional disability, suicidal ideation, overweight, metabolic syndrome and experienced more physical and sexual abuse in childhood than the control group, besides a positive correlation between unproductive days and emotional abuse than all the other groups. Patients in acute phase of MDD had higher levels of lipid hydroperoxides than controls and a positive correlation between leptin and Castelli, IL-6, IL-1 receptor antagonist and disease duration. Patients with BD had earlier age of onset of symptoms than patients with MDD, higher levels of uric acid than patients in the acute phase of MDD, and higher levels of advanced protein oxidation products than controls. A strong correlation was found between IL-6 and IL-1 in the groups of patients in remission phase of BD and MDD.

*Limitations:* the sample obtained was of convenience and the stratification in several groups results in a small number of subjects per group. Retrospective data collection may have recall bias.

*Conclusions:* Differences and similarities were found in clinical characteristics, functioning, childhood trauma and biomarkers in bipolar and unipolar depressions.

**Keywords:** Bipolar disorder. Major depressive disorder. Inflammation. Biomarkers. Functioning. Child abuse.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGP	Acid Glycoprotein – Glicoproteína Ácida
AHC	Ambulatório do Hospital de Clínicas
ALT	Alanine Transaminase
AOPP	Advanced Oxidation Protein Products – Produtos Avançados da Oxidação Proteica
AST	Aspartate Transaminase
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRP	C-Reactive Protein – Proteína C Reativa
CTQ	Childhood Trauma Questionnaire – Questionário de Trauma na Infância
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 <sup>th</sup> edition – Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 4 <sup>a</sup> edição
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 <sup>th</sup> edition – Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 5 <sup>a</sup> edição
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate – Velocidade de Hemossedimentação
FTND	Fagerström Test Nicotine Dependence – Teste de Dependência de Nicotina de Fagerström
GM-CFS	Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor – Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos
HBA1c	Hemoglobina A1c
HDL	High Density Lipoprotein – Lipoproteína de Alta Densidade
HDRS <sub>17</sub>	Hamilton Depression Rating Scale, 17 items – Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, 17 itens
HDL	High Density Lipoprotein – Lipoproteína de alta densidade
IL	Interleucina
IL-1ra	antagonista do receptor de IL-1
IFN- $\delta$	Interferon gama
IMC	Índice de Massa Corpórea
LDL	Low Density Lipoprotein – Lipoproteína de baixa densidade
LOOH	Hidroperóxidos Lipídicos

MCP-1	Monocyte Chemostatic Protein-1 – Proteína Quimiotática de Monócitos-1
NOx	nitric oxide metabolites – metabólitos do óxido nítrico
PCR	Proteína C Reativa
RLU	Relative Light Units – Unidades Relativas de Luz
SCID	Structured Clinical Interview for DSM-IV – Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV
SDS	Sheehan Disability Scale – Escada de Incapacidade de Sheehan
sIL-2R	Receptor solúvel de IL-2
sIL-6R	Receptor solúvel de IL-6
sTNF-R	Receptor 1 solúvel de Fator de Necrose Tumoral
sTNF-R2	Receptor 2 solúvel de Fator de Necrose Tumoral
TB	Transtorno Bipolar
TC	Total Cholesterol
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TG	Triglycerides – Triglicerídeos
TGFβ 1	Transforming Growth Factor beta 1 – Fator de Crescimento Transformador beta 1
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha – Fator de Necrose Tumoral alfa
TRAP	Capacidade Antioxidante Total Plasmática
TRAP/UA	Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter corrected by uric acid – Capacidade Antioxidante Total Plasmática corrigida pelo Ácido Úrico
TSH	Thyroid Stimulating Hormone – Hormônio Tireoestimulante
TUD	Tobacco Use Disorder – Transtorno por Uso de Tabaco
UEL	Universidade Estadual de Londrina
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
YMRS	Young Mania Rating Scale – Escada de Avaliação de Mania de Young

## SUMÁRIO

<b>1.</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2.</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1	TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR.....	15
2.1.1	Definição e Epidemiologia.....	15
2.1.2	Critérios Diagnósticos.....	15
2.2	TRANSTORNO BIPOLAR.....	16
2.2.1	Definição e Epidemiologia.....	16
2.2.2	Critérios Diagnósticos.....	17
2.2.2.1	Episódio Maníaco.....	17
2.2.2.2	Episódio Hipomaníaco.....	18
2.2.2.3	Transtorno Bipolar Tipo I.....	19
2.2.2.4	Transtorno Bipolar Tipo II.....	19
2.3	TRANSTORNOS DE HUMOR E FUNCIONAMENTO .....	20
2.4	TRANSTORNOS DE HUMOR E INFLAMAÇÃO.....	20
2.5	TRANSTORNOS DE HUMOR E ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO .....	22
2.6	TRANSTORNOS DE HUMOR E TRAUMA NA INFÂNCIA.....	22
2.7	TRANSTORNOS DE HUMOR E DOENÇAS METABÓLICAS .....	23
<b>3.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	25
3.1	OBJETIVO GERAL.....	25
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	25
<b>4.</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	26
4.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA.....	26
4.2	LOCAL DO ESTUDO .....	26
4.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	26
4.4	POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	26
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	27
4.6	INSTRUMENTOS DE MEDIDA.....	27
4.6.1	Questionário .....	27
4.6.2	Escalas .....	28
4.6.2.1	Diagnóstico.....	28
4.6.2.2	Escala de Avaliação de Estado Depressivo.....	28

4.6.2.3	Escala de Avaliação de Mania de Young .....	28
4.6.2.4	Escala de Incapacidade de Sheehan .....	28
4.6.2.5	Questionário de Trauma Infantil .....	29
4.6.2.6	Triagem de Gravidade de Dependência de Nicotina.....	29
4.6.3	Medidas Antropométricas, Pressão Arterial e Síndrome Metabólica .....	29
4.7	MEDIDAS LABORATORIAS .....	30
4.7.1	Perfil Lipídico .....	30
4.7.2	Glicose, Hemoglobina, Ácido Úrico e Insulina.....	30
4.7.3	Biomarcadores Inflamatórios.....	31
4.7.4	Biomarcadores de Estresse Oxidativo .....	31
4.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	32
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>33</b>
	<b>Remitted and non-remitted unipolar and bipolar depression: similarities and differences in clinical features, childhood trauma, functioning and biomarkers.....</b>	<b>34</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>64</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>65</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>74</b>
	<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP .....</b>	<b>75</b>
	<b>TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO .....</b>	<b>80</b>
	<b>INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....</b>	<b>82</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar (TB) são patologias extremamente sérias, que apresentam risco de cronicidade, incapacidade progressiva e mortalidade precoce e contribuem para a sobrecarga de doença no mundo e o total de anos vividos com incapacidade (1-3).

TDM e TB são heterogêneos e os critérios diagnósticos são baseados em sintomas, gravidade atual (leve, moderada, severa, com características psicóticas) e estado de remissão, como parcial ou total (4). No entanto, muitos estudos têm relatado que pacientes eufímicos, embora em remissão de sintomas, persistem com prejuízo funcional (5, 6). Pacientes bipolares em fases maníaca e depressiva e pacientes bipolares em remissão indicam que o pobre desempenho funcional está relacionado à disfunção cognitiva (7). Inflamação é um dos caminhos mediadores para o risco neuroprogressão na depressão através de vários mecanismos neurobiológicos, incluindo deficiência de monoaminas, mudanças neuroendócrinas, neurogênese reduzida, reação de oxirredução, anormalidades bioenergéticas e alterações de citocinas (8, 9).

Transtornos de humor podem cursar com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), receptor 1 solúvel de fator de necrose tumoral (sTNF-R1), interleucina (IL) 1, IL-2, IL-8, IL-6 e proteínas de fase aguda como proteína C reativa (PCR) (10-13). Alguns biomarcadores do processo inflamatório podem ser estado dependente, como Kim e colaboradores (14) observaram que a elevação de IL-6, que ocorre em fase maníaca do TB, normaliza-se na fase de remissão clínica, enquanto os níveis de TNF- $\alpha$  permanecem elevados mesmo na remissão dos sintomas. Citocinas pró inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, são os principais indutores de proteínas de fase aguda (por exemplo, CRP, sistema complemento, fibrinogênio), representantes da resposta sistêmica à inflamação (15). PCR é um biomarcador inflamatório de traço no TB (16).

Investigações mais recentes enfatizam o papel do estresse oxidativo e nitrosativo adjunto às alterações inflamatórias na fisiopatologia dos transtornos de humor (17).

Subtipos de trauma infantil como abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência emocional e negligência física vêm sendo associados com TB e TDM em adultos (18-22).

TDM e TB também estão relacionados a doenças metabólicas altamente prevalentes, incluindo obesidade, síndrome metabólica e resistência à insulina. A ocorrência de síndrome metabólica na população com transtorno de humor está associada

com uma apresentação afetiva mais complexa e com curso e prognóstico menos favorável. Encontra-se, com frequência, evidência de dislipidemia, disglucemia e/ou hipertensão em pacientes com transtornos de humor e sobrepeso ou obesidade e/ou. Mais da metade dos pacientes com TB apresentam sobrepeso ou obesidade, o que parece ser independente do tratamento (23-25).

O estudo atual examinou características sociodemográficas e clínicas, medidas antropométricas e utilizou escalas em pacientes com depressão bipolar e unipolar em fases aguda e de remissão e indivíduos sem transtorno de humor (grupo controle). Adicionalmente, foram medidos marcadores biológicos de inflamação, estresse oxidativo metabolismo e leptina. O foco deste estudo foram as características clínicas e os biomarcadores nas fases aguda e de remissão das depressões bipolar e unipolar com a intenção de contribuir para o melhor entendimento destas entidades e investigar se são classes diagnósticas distintas (qualitativamente diferentes), se existem apenas diferenças quantitativas, ou se não há diferenças entre ambos os diagnósticos em termos de características clínicas, funcionamento, trauma infantil e marcadores biológicos. A avaliação das fases e dos biomarcadores pode representar um potencial alvo para o tratamento.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

#### 2.1.1 Definição e Epidemiologia

O TDM é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração de alterações que envolvem humor, cognição e funções neurovegetativas, e remissões entre os episódios. O diagnóstico pode ser baseado em um único episódio, embora o transtorno seja recorrente em grande parte dos casos. A maioria dos episódios tem duração consideravelmente maior que duas semanas. Classificações podem ser feitas em relação ao curso (episódio único ou recorrente, com características psicóticas, em remissão parcial ou completa) e à gravidade atual (leve, moderado ou grave) (4).

O TDM é o mais comum transtorno psiquiátrico e tem a prevalência média ao longo da vida de cerca de 12% (variação de 5 a 17%). Para cada homem depressivo, há em média 2 mulheres com o transtorno independente do país ou cultura. Embora possa ter início em qualquer idade, a probabilidade aumenta a partir da puberdade e o pico de incidência é na terceira década de vida; a doença tem início entre 20 e 50 anos em 50% dos pacientes. Ocorre com maior frequência em pessoas solteiras, separadas ou divorciadas (26). O risco de tentativas de suicídio é maior em mulheres, porém a chance de suicídio completo é maior em homens (4).

#### 2.1.2. Critérios diagnósticos

Segundo o DSM-5 (4), os sintomas dos critérios diagnósticos para transtorno depressivo maior devem estar presentes quase todos os dias por um período de pelo menos duas semanas.

- A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer:
1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso).
  2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).

3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias.
  4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
  5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
  6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
  7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).
  8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
  9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
- B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.
- D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.

## 2.2. TRANSTORNO BIPOLAR

### 2.2.1. Definição e Epidemiologia

TB é um transtorno psiquiátrico comum, recorrente e severo e afeta 1 a 3 % da população norte-americana (27). Atualmente, há consenso sobre a existência do TB tipo I, que requer a presença de pelo menos um episódio de mania, e do TB tipo II, caracterizado por um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio de hipomania. Mais de 90 % dos indivíduos que preenchem os critérios para episódio maníaco apresentam episódios depressivos ao longo de suas vidas (4).

A prevalência estimada do TB tipo I nos EUA é 0,6 % e idade média do primeiro

episódio é 18 anos. O TB tipo II tem prevalência semelhante ao tipo I nos EUA (0,8 %), porém é mais baixa em outros países (0,3 %) e a idade média de início é 25 anos (4). Segundo Sadock e colaboradores (26), a prevalência do TB tipo I varia entre 0,2 a 2,4% e do TB tipo II, entre 0,3 a 4,8%.

O TB tipo I é igualmente prevalente em homens e mulheres. Algumas amostras clínicas sugerem que a proporção de gênero no TB tipo II é maior em mulheres (4). Episódios maníacos são mais comuns em homens e episódios depressivos, em mulheres (26). Indivíduos de sexo feminino apresentam mais maior suscetibilidade a estados de ciclagem rápida (quatro ou mais episódios de humor em um ano) e mistos e às comorbidades de transtorno alimentar e transtorno por uso de álcool (4).

### 2.2.2. Critérios Diagnósticos (4)

#### 2.2.2.1 Episódio Maníaco

- A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).
- B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:
  - 1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
  - 2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
  - 3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
  - 4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
  - 5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
  - 6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (i.e., atividade sem propósito não dirigida a objetivos).
  - 7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para conseqüências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

- C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.
- D. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.

#### 2.2.2.2 Episódio Hipomaniaco

- A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.
- B. Durante o período de perturbação do humor e aumento de energia e atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo:
  1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
  2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
  3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
  4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
  5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
  6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora.
  7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para conseqüências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
- C. O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.
- D. A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.
- E. O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.

- F. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento).

#### 2.2.2.3 Transtorno Bipolar Tipo I

- A. Foram atendidos os critérios para pelo menos um episódio maníaco (Critérios A-D em “Episódio Maníaco” descritos anteriormente).
- B. A ocorrência do(s) episódio(s) maníaco(s) e depressivo(s) maior(es) não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico com outras especificações ou não especificado.

#### 2.2.2.4 Transtorno Bipolar Tipo II

- A. Foram atendidos os critérios para pelo menos um episódio hipomaníaco (Critérios A-F em “Episódio Hipomaníaco” descritos anteriormente).
- B. Jamais houve um episódio maníaco.
- C. A ocorrência do(s) episódio(s) hipomaníaco(s) e depressivo(s) maior(es) não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.
- D. Os sintomas de depressão ou a imprevisibilidade causada por alternância freqüente entre períodos de depressão e hipomania causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outra área importante da vida do indivíduo.

### 2.3. TRANSTORNOS DE HUMOR E FUNCIONAMENTO

Remissão em pacientes depressivos, definida como redução da severidade dos sintomas, não denota retorno à qualidade de vida e ao funcionamento basal (6). Estudos prévios demonstraram que ocorre prejuízo cognitivo em pacientes com TDM em fase aguda e de remissão dos sintomas e que tal prejuízo é associado a pobre funcionamento psicossocial (28).

O TB tem sido associado a pobre desfecho funcional. Performance reduzida em testes neuropsicológicos tem sido associada a prejuízo no funcionamento psicossocial de pacientes bipolares. Tais dificuldades cognitivas, especialmente relacionadas a memória verbal, podem explicar o prejuízo no funcionamento diário, mesmo durante a remissão. A severidade da doença e o déficit cognitivo não são independentes, mas o funcionamento psicossocial foi mais correlacionado às medidas neuropsicológicas do que às variáveis clínicas. Incapacidade e pobre funcionamento, bem como disfunção cognitiva, têm sido tradicionalmente mais associado a esquizofrenia que a TB, mas há cada vez mais sinais das disfunções cognitiva e psicossocial no TB (7).

Prejuízo no funcionamento interpessoal, social e ocupacional tem sido observado com frequência em pacientes com TB em fase aguda e em fase de remissão dos sintomas. Sintomas residuais subsindrômicos e disfunção cognitiva, especialmente déficits na cognição social, afetam negativamente o funcionamento psicossocial de pacientes em fase de remissão de TB (29). Tohen e colaboradores (30) sugeriram que, embora a recuperação sindrômica ocorra na maioria dos pacientes com TB com sintomas psicóticos que necessitam de hospitalização, apenas um terço apresenta recuperação funcional.

### 2.4. TRANSTORNOS DE HUMOR E INFLAMAÇÃO

Alguns estudos sugerem que ocorre desregulação imune e ativação da resposta inflamatória no TDM. Dowlati e colaboradores (12) analisaram 24 estudos em uma metanálise e constaram níveis mais elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6 em depressivos unipolares comparado com controles. Outros autores comprovaram ainda aumento de IL-1 e PCR, além dos já descritos IL-6 e TNF- $\alpha$ , em pacientes com sintomas depressivos (31-33). As citocinas associadas ao processo inflamatório são IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , fator de

crescimento transformador (TGF) e possivelmente IL-8. IL-6 é a principal responsável pela produção de proteínas de fase aguda (PCR, fibrinogênio, complemento) (15).

Há evidência de que o processo inflamatório possa influenciar o desenvolvimento e a progressão do TDM (13). O mecanismo pelo qual as citocinas pró inflamatórias influenciam a fisiopatologia dos transtornos depressivos não é certo mas há a hipótese de que a enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO) das células da glia seja estimulada a converter triptofano em kynurenina, ao invés de serotonina, contribuindo para a diminuição do neurotransmissor (34, 35); a kynurenina é então transformada em ácido quinolínico que, por sua vez, liga-se a receptores de N-metil-D-aspartato e aumenta a atividade glutamatérgica (36).

O TB é associado com uma atividade inflamatória basal aumentada em baixo grau, mesmo durante a fase de remissão de sintomas, e a um aumento da inflamação em maior magnitude em períodos de mania e depressão (37). Fiedorowicz e colaboradores (38) constataram que pacientes com TB em fase aguda de mania e depressão tiveram níveis aumentados de TNF- $\alpha$ , receptor 1 e 2 solúvel de TNF- $\alpha$  (sTNF-R1 e sTNF-R2), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-18 comparado com pacientes bipolares em eutímia. Outro estudo demonstrou que aumento de IL-2, IL-4 e IL-6 em pacientes em mania e apenas de IL-6 em bipolares em fase depressiva, ambos comparados a controles saudáveis (11). Moddabernia e colaboradores (39) analisaram um total de 2599 pacientes com TB em uma metanálise e constataram aumento de IL-4, IL-6, IL-10, receptor solúvel de IL-2 (sIL-2R), TNF- $\alpha$ , sTNFR1, antagonista do receptor de IL-1 em pacientes com TB comparado a controles, fornecendo evidência de aumento de citocinas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e regulatórias no TB. Por outro lado, a metanálise feita por Munkholm e colaboradores (40) evidenciou aumento de TNF- $\alpha$ , sTNFR1 e sIL-2R em pacientes em fase maníaca e de sTNFR1 em bipolares eutímicos, ambos comparados com controles. Foi constatado, em outra metanálise, aumento apenas de sIL-2R, TNF- $\alpha$ , sTNFR1, sIL-6R e IL-4 em bipolares em relação aos controles; não houve evidência de diferença significativa entre níveis de IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IFN- $\delta$ , TGF $\beta$ 1 E sTNFR2 (41).

Um estudo sugeriu que a desregulação inflamatória no TB é maior que no TDM, uma vez que paciente com depressão bipolar apresentaram níveis mais elevados de sIL-6R, PCR, sTNFR1 e proteína de proteína quimioestática de monócitos (MCP-1) quando comparados a pacientes com depressão unipolar (42).

## 2.5. TRANSTORNOS DE HUMOR E ESTRESSE OXIDATIVO E NITROSATIVO

Sabe-se da ocorrência de alterações genéticas e epigenéticas no status redox do organismo depressivo, que resultam em aumento dos danos a lipídios (por peroxidação lipídica), proteínas (via carbonilação proteica), DNA (encurtamento de telômeros) e mitocôndrias e, conseqüentemente, da resposta autoimune dirigida contra os epítomos oxidativamente e nitrosamente danificados. Uma vez que mitocôndrias são fontes significativas de espécies reativas de oxigênio (ROS) e que o cérebro é um órgão com alta taxa metabólica, o estresse oxidativo é particularmente evidente no cérebro (17). Malondialdeído, um dos marcadores da peroxidação lipídica, encontra-se aumentado em pacientes em fase aguda de TDM comparado com controles (43).

O estresse nitrosativo se manifesta na depressão através de dano às proteínas (via nitrozilação proteica), hiperprodução de óxido nítrico (NO) e seus catabólitos, como NO-tirosina e NO-triptofano, e indução de resposta autoimune contra os neoepítomos formados (17, 44, 45).

Os transtornos de humor cursam com diminuição dos antioxidantes endógenos, como alfatocoferol (46), glutathiona (47), coenzima Q 10 (48), glutathiona peroxidase (49), zinco (50), melatonina (51), selênio (52) e capacidade antioxidante total (53).

A disfunção mitocondrial no TB é sugerida devido ao prejuízo no metabolismo energético do cérebro, alta taxa de comorbidades do TB com doenças mitocondriais, efeitos dos estabilizadores de humor nas mitocôndrias, aumento da deleção do DNA mitocondrial no tecido neural de pacientes com TB e à associação entre polimorfismos e mutações no DNA mitocondrial com TB (54).

## 2.6. TRANSTORNOS DE HUMOR E TRAUMA NA INFÂNCIA

Adversidades de vida precoce constituem importante fator de risco para o desenvolvimento de depressão na vida adulta, particularmente em resposta a eventos estressores adicionais, provavelmente através da sensibilização da resposta neuroendócrina ao estresse, com conseqüente aumento da atividade central do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), desenvolvimento de resistência a glicorticóides, redução no volume do hipocampo e ativação imune; tais alterações se assemelham à hiperatividade do eixo hipotalâmico-pituitária-adrenal (HPA) presente na depressão maior (55). Foi

sugerido que trauma na infância pode resultar em alterações em sistemas neurais e falhas em circuitos de rede críticos para compensar a resposta neurobiológica a desafios (55).

Alta prevalência de abuso na infância foi relatada por pacientes com doenças mentais graves (56). Price e colaboradores (57) evidenciaram que telômeros mais curtos têm sido demonstrados em muitas condições psiquiátricas, particularmente na depressão, e propuseram que estresse de vida precoce está associado à diminuição do comprimento de telômeros.

Eventos de trauma na infância foram mais frequentemente relatados por pacientes bipolares que por pacientes unipolares (58). Trauma na infância é mais frequente e severo em pacientes com TB que em controles, assim como a presença de múltiplos traumas (59). Garo e colaboradores (19) constataram antecedentes de abuso severo na infância em 51% de uma coorte com 100 adultos com TB, sendo o abuso emocional o tipo mais frequente de trauma (37%), seguido por abuso físico (24%) e negligência emocional (24%), abuso sexual (21%) e negligência física (12%). Corroborando estes achados, foi constatado maior escore total no Questionário de Trauma na Infância (CTQ) em pacientes bipolares comparado a controles e sugerido, após regressão logística, que apenas o abuso emocional apresenta associação com TB, com sugestiva relação dose-efeito (59).

Há evidências que sugerem que o trauma na infância é mais frequente e severo no TB, provavelmente afeta a expressão clínica da doença em termos de comportamento suicida e idade de início e pode influenciar o comportamento afetivo entre os episódios e interagir com fatores de suscetibilidade genética (58). Abuso sexual na infância pode aumentar o risco de tentativas de suicídio em adultos com TB e múltiplas formas de abuso na infância podem ser associadas com risco progressivo para tentativas de suicídio e de desenvolvimento de ciclagem rápida em pacientes bipolares adultos (19).

## 2.7. TRANSTORNOS DE HUMOR E DOENÇAS METABÓLICAS

Foi observada maior prevalência de obesidade e síndrome metabólica em pacientes com transtorno de humor (TB e TDM) e esta ocorrência conjunta foi associadas com maior severidade da doença (24, 60). Resistência à leptina pode ser a via que conecta obesidade e depressão, uma vez que foi encontrada relação entre leptina, obesidade abdominal e o início dos sintomas depressivos (61, 62). A associação entre depressão e leptina é mediada pela adiposidade (63).

A comorbidade de obesidade e síndrome metabólica com transtornos de humor pode ser explicada através de vias comuns ou fatores predisponentes compartilhados, como insulina, citocinas pró-inflamatórias, estresse oxidativo e adversidades na primeira infância (24, 64). Adversidade na infância têm sido associada a obesidade e diabetes tipo 2 (65), e representa fator de risco para desenvolvimento de TB e TDM (21, 58, 66-70).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar as diferenças de características clínicas, funcionamento, trauma na infância e biomarcadores entre pacientes em fases depressiva aguda e de remissão de TB e TDM e controles saudáveis (nunca fumantes e sem transtornos de humor).

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diagnosticar TB ou TDM, através da entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID);
- Estratificar os pacientes em fase depressiva aguda ou fase de remissão de sintomas, através da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens;
- Excluir pacientes em fase maníaca do TB, através da Escala de Avaliação de Mania de Young;
- Comparar as características sócio demográficas (idade, gênero, estado civil, escolaridade e status de emprego) entre os cinco grupos;
- Comparar as características clínicas (número de episódios depressivos, maníacos e hospitalizações, idade de início da doença, ideação suicida atual e prévia, tentativa de suicídio recente ou prévia) entre os cinco grupos;
- Comparar os prejuízos nos funcionamentos ocupacional, social e familiar entre os cinco grupos, através da Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS);
- Comparar a presença de adversidades de vida precoce nos cinco grupos, através do Questionário de Trauma na Infância (CTQ);
- Comparar as comorbidades com obesidade e síndrome metabólica entre pacientes com TB, pacientes com TDM e controles;
- Comparar a comorbidade com transtorno por uso de tabaco (e a gravidade de dependência de nicotina) entre pacientes com TB e pacientes com TDM;
- Comparar a alteração de biomarcadores entre os cinco grupos.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. DELINEAMENTO DA PESQUISA**

Foi realizado estudo observacional, não intervencionista, transversal, para comparar as características epidemiológicas e clínicas, funcionamento, história de trauma na infância e biomarcadores em pacientes em fases depressiva aguda e de remissão do TB e TDM e em controles saudáveis (sem historia de doença de humor ou comorbidade com transtorno por uso de tabaco).

### **4.2. LOCAL DO ESTUDO**

A coleta de dados clínicos foi realizada no Ambulatório de Psiquiatria do Hospital das Clínicas, da Universidade Estadual de Londrina (UEL). As análises do material biológico coletado foram realizadas no Laboratório de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital Universitário, Centro de Ciências da Saúde e no Departamento de Ciências Patológicas, Centro de Ciências Biológicas, UEL, Londrina, Paraná, Brasil.

### **4.3. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UEL, número CAAE 34935814.2.0000.5231 (Anexo 1).

Todos os indivíduos foram convidados a participar voluntariamente da pesquisa e informados sobre o estudo a ser desenvolvido. Após a ciência do projeto, o termo de consentimento livre e esclarecido foi entregue para análise e, posteriormente, assinatura dos participantes (Anexo 2).

### **4.4. POPULAÇÃO E AMOSTRA**

A amostra foi de conveniência de tempo (entre setembro de 2015 e agosto de 2016) e local (Ambulatório de Psiquiatria do HC) e foram recrutados cinco grupos de indivíduos:

- Pacientes com TB em fase aguda depressiva (n=45);
- Pacientes com TB em fase de remissão de sintomas (n=18);
- Pacientes com TDM em fase depressiva (n=14);

- Pacientes com TDM em fase de remissão de sintomas (n=15);
- Controles sem transtorno de humor (n=29).

Os controles foram recrutados entre os funcionários da UEL.

Para classificar os pacientes em fase de remissão foi utilizado o critério de remissão, definido como escore menor ou igual a 7 na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens (HDRS<sub>17</sub>). Pacientes com escore maior que 7 foram classificados como em fase aguda.

#### 4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os participantes foram homens e mulheres com idade entre 18 e 65 anos, e todas as etnias foram aceitas para esse estudo.

Foram excluídos da amostra quaisquer participantes com:

- Valores anormais de hemograma, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), uréia e creatinina;
- Outro diagnóstico atual ou ao longa da vida de outros transtornos do eixo 1, do DSM, exceto transtorno por uso de tabaco;
- Gestantes e puérperas;
- Pacientes em uso de anti-inflamatórios não esteroides, glicocorticóides, interferon, ômega-3, N-acetilcisteína (NAC), ou que tenham usado tais substâncias há menos de 4 semanas;
- Pacientes com condições médicas que cursam com inflamação ou ativação imune mediada por células, incluindo HIV, hepatites B e C, hemodiálise, doença de Crohn, artrite reumatoide, neoplasias, esclerose múltipla, doença pulmonar obstrutiva crônica, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal, diabetes tipo 1, doença de Alzheimer, doença de Huntington, doença de Parkinson e acidente vascular cerebral (71).

#### 4.6. INSTRUMENTOS DE MEDIDA

##### 4.6.1. Questionário

Os participantes responderam um questionário contendo os seguintes dados: sócio-demográficos, histórico clínico de doenças e uso de substâncias, número de episódios depressivos e/ou maníacos prévios, idade de início do transtorno de humor, número de

hospitalizações devido ao transtorno de humor, ideação suicida atual e/ou ao longo da vida, tentativas de suicídio recente e/ou ao longo da vida, comorbidade com transtorno por uso de tabaco e uso de medicamentos (lítio, valproato, lamotrigine, carbamazepina, antidepressivos, antipsicóticos atípicos, estatinas, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e/ou insulina).

#### 4.6.2. Escalas

##### 4.6.2.1. Diagnóstico

Crerios diagnósticos do DSM-IV para TB e TDM foram avaliados por psiquiatras treinados, utilizando a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID), traduzida e validada para a população brasileira (72).

##### 4.6.2.2. Escala de Avaliação do Estado Depressivo

A avaliação do estado depressivo entre os participantes foi conduzida pela Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, de 17 itens (HDRS<sub>17</sub>) (73). Um escore de 0-7 foi aceito como indicativo de remissão clínica, e o escore de 8 ou mais indicou fase depressiva aguda. A HDRS<sub>17</sub> foi traduzida e adaptada para a população brasileira (74).

##### 4.6.2.3. Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS)

A YMRS é uma escala de 11 itens, designada para avaliar a presença e/ou severidade dos sintomas maníacos (75). Um escore menor ou igual a 12 indicou remissão de sintomas maníacos. A YMRS foi traduzida e adaptada para a população brasileira (76).

##### 4.6.2.4. Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS)

A SDS avalia a morbidade atribuída à doença. É um instrumento de auto-aplicação composto por 3 itens que avaliam o prejuízo no desempenho ocupacional, social e na vida familiar e 2 itens que contabilizam os dias de trabalho perdidos e improdutivos nos últimos 30 dias. Pacientes com pontuação maior que 6 nos 3 primeiros itens apresentam prejuízo significativo. A remissão da alteração de funcionamento é definida com um SDS  $\leq$  6 (77-79).

#### 4.6.2.5. Questionário de Trauma Infantil (CTQ)

O CTQ é um instrumento autoaplicável utilizado para documentar a história de maus-tratos infantis em 5 domínios: abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência emocional e negligência física (80). Apresenta um escore de cinco pontos de acordo com a frequência dos eventos na infância. A versão de 28 itens foi traduzida e validada por Grassi-Oliveira, Stein e Pezzi (81).

#### 4.6.2.6. Triagem de Gravidade de Dependência de Nicotina

O teste de Fagerström para Dependência da Nicotina (FTND) foi utilizado para avaliar a gravidade da dependência de tabaco. O FTND possui uma escala de seis itens e a 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); muito alto (8 a 10 pontos) (82). O ponto de corte de FTND para a dependência de nicotina foi  $\geq 5$ . O teste foi traduzido e adaptado para a língua portuguesa por Carmo e Pueyo (83).

### 4.6.3 Medidas Antropométricas, Pressão Arterial e Síndrome Metabólica

A fim de avaliar a presença de síndrome metabólica, foram medidos circunferência abdominal, altura e peso corporal. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso (em Kg) pela altura (em m) ao quadrado. A pressão arterial foi aferida.

A síndrome metabólica foi avaliada de acordo com o critério da Internacional Diabetes Foundation, que considera que a síndrome está presente se três ou mais dos seguintes critérios são apresentados:

- Obesidade abdominal utilizando definições populacionais e específicas do país;
- Hipertrigliceridemia  $\geq 150$  mg/dL ou uso de hipolipemiante;
- HDL  $\leq 40$  mg/dl (homem) ou  $\leq 50$  mg/dL (mulher) ou uso de hipolipemiante;
- Pressão arterial  $\geq 130/85$  mmHg ou uso de anti-hipertensivo;
- Glicemia de jejum  $\geq 100$  mg/dL ou uso de medicação antidiabética (84, 85).

#### 4.7. MEDIDAS LABORATORIAIS

Amostras de sangue periférico foram coletadas de todos os participantes após de jejum noturno de 12 a 14 horas. Todas as amostras foram centrifugadas a 1,950 g por 15 minutos, e alíquotas de plasma ou soro foram armazenadas a 80 °C negativos até serem analisadas. Coeficientes de variabilidade (CV) interteste e intratestes foram < 10% para todas as análises como determinado para o soro humano.

##### 4.7.1. Perfil Lipídico

Colesterol total (CT), HDL (lipoproteína de alta densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade) e níveis de triglicerídeos foram determinados por um método automatizado, i.e. Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, EUA). Os níveis de HDL foram medidos diretamente, sem a necessidade de pré-tratamento da amostra ou etapas especializadas de centrifugação. LDL foi calculado pela equação de Friedewald. Os triglicerídeos séricos foram medidos utilizando um procedimento enzimático empregando combinações de enzimas.

Foram computadas as proporções de colesterol total / HDL e de LDL / HDL, que são indicadores de risco vascular, conhecidas índice aterogênico ou de Castelli I e II respectivamente, cujos valores preditivos são maiores do que os parâmetros isolados (86).

##### 4.7.2. Glicose, Hemoglobina, Ácido Úrico e Insulina

Testes de glicose, hemoglobina A1c (HbA1c), hemoglobina total e ácido úrico foram determinados utilizando um método automatizado em um sistema de química clínica, Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, EUA). Os testes de glicose foram realizados utilizando o método desidrogenase hexoquinase-glicose-6-fosfato. A medição do HbA1c foi baseada em um princípio de imunensaio por inibição turbidimétrica e a medição total da hemoglobina baseada em uma modificação da reação de hematina alcalina. Os níveis de insulina plasmática foram determinados por MEIA (AXSYM, Abbott® Laboratory, Alemanha).

#### 4.7.3. Biomarcadores Inflamatórios

A concentração sérica de PCR de alta sensibilidade (hsPCR) foi determinada com sistema de imunonefelometria em um análise BNII (Siemens® System BNTM II, Deerfield, IL, EUA). A velocidade de hemossedimentação (VHS) foi mensurada por análise automatizada (MicroTest 1X - Sire Analytical Systems, Udine, Itália). Fibrinogênio foi medido por meio do método de Clauss, medindo a taxa de fibrinogênio para conversão de fibrina na presença de um excesso de trombina. Esse teste foi realizado em um analisador Destiny Plus (Trinity Biotech®GmbH, Lebrinksweg, Lemgo, Alemanha).

As concentrações de receptor 1 solúvel de TNF (sTNF-R1), receptor 2 solúvel de TNF (sTNF-R2), IL-1ra, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e leptina no soro dos pacientes foram determinadas pelo sistema de teste Luminex MAGPIX®. Imediatamente antes da análise, as amostras foram clarificadas por centrifugação por 10 minutos a 12.000 g. Os próximos passos foram desenvolvidos de acordo com as instruções do kit. Resumidamente, as amostras foram diluídas e o padrão liofilizado reconstituído do analito (cada citocina ou receptor de citocina analisado) foi diluído para a curva padrão em uma placa de titulação de 96 vasos. A solução de captura contendo *beads* foi adicionado seguido de lavagem. O tampão de incubação e o padrão foram adicionados e a placa coberta e incubada por 2 horas a temperatura ambiente e um agitador de placa orbital. Depois da nova lavagem, o detector diluído biotilado foi adicionado e a placa foi coberta e incubada por 1 hora e lavada em seguida. A estreptavidina-RPE foi adicionada e incubada por 30 minutos, então a placa foi lavada e lida no instrumento MAGPIX. Os resultados foram expressos em picogramas (pg) de marcador biológico (cada citocina ou receptor de citocina analisado) por ml de soro.

#### 4.7.4. Biomarcadores de Estresse Oxidativo

A Capacidade Antioxidante Total Plasmática (TRAP) foi avaliada de acordo com o método descrito por Repetto e cols. (87), no leitor de microplaca Victor X-3, Perkin Elmer® (Waltham, MA, EUA). As condições experimentais foram: tempo de execução de 25 minutos, intervalo de resposta de 300 a 620 nm e temperatura de 30° C. Esse método detecta antioxidantes hidro e/ou lipossolúvel presentes no soro. Os resultados foram expressos em µM Trolox®.

Os Produtos Avançados de Oxidação Proteica (AOPP) foram quantificados utilizando o método descrito por Hanasand e cols. (88), em um leitor de microplaca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) a um comprimento de onda de 340 nm. A concentração de AOPP foi expressa em  $\mu\text{M/L}$  de cloramina-T equivalente.

O teste de quimioluminescência dos hidroperóxidos lipídicos (CL-LOOH) foi determinado de acordo com uma adaptação da técnica descrita por Flecha (89, 90) e Panis (90). Esse método utiliza o composto hidroperóxido de terc-butilo para iniciar uma reação lipídica em cadeia que pode ser detectada por emissão de fóton durante a formação de hidroperóxidos lipídicos. As leituras foram realizadas em um luminômetro Glomax (TD 20/20 Turner Designers, EUA) a mais de 1h a 1 leitura/s. Os resultados foram expressos em unidades relativas de luz.

#### 4.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análises estatísticas foram realizadas para examinar a relação entre as medidas sócio demográficas, clínicas e de laboratório.

Para comparar as medidas quantitativas dos cinco grupos foi utilizada Anova, seguida pelo teste de Turkey, quando os pressupostos de homogeneidade de variâncias e normalidade dos resíduos foram atendidos, e utilizado teste Kruskal-Wallis, seguido por teste post hoc quando os pressupostos não foram atendidos. Para comparar as variáveis qualitativas entre os grupos foi utilizado o teste Chi-quadrado ou teste exato de Fisher, seguidos pelo teste Z para comparar as porcentagens entre os grupos.

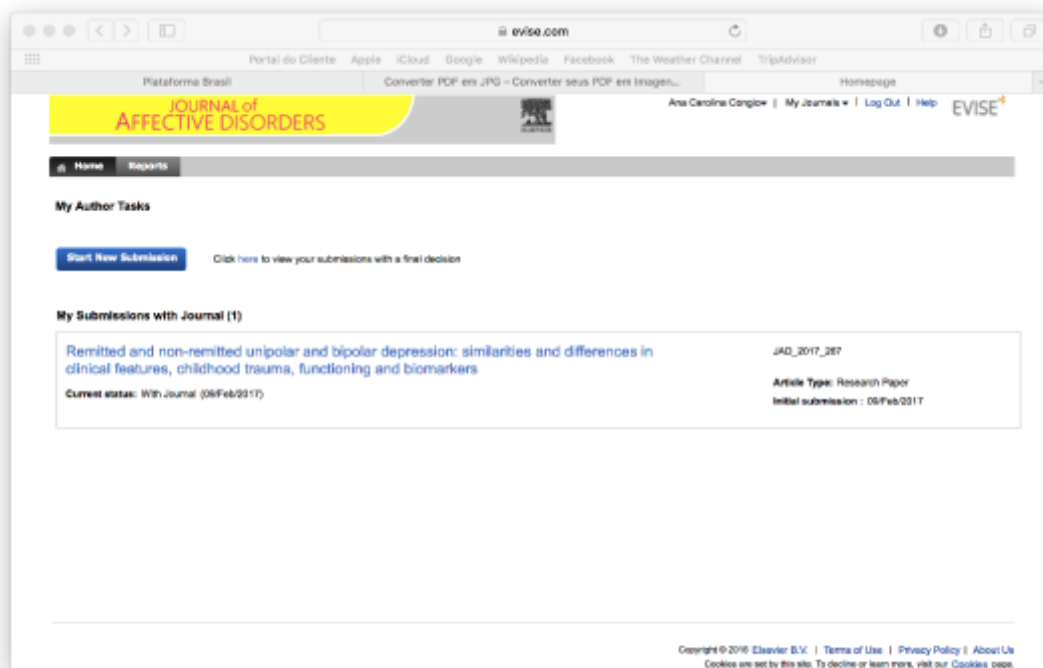
O nível significância estatística utilizado foi de 0,05, e quando o p valor foi menor que 0,05, as médias (para variáveis quantitativas), ou as porcentagens (para as variáveis qualitativas) foram seguidas por letras. Letras iguais para as mesmas variáveis indicam que não existem diferenças entre as médias ou porcentagens entre os grupos, e letras diferentes para a mesma variável indicam que existe diferença entre as médias ou porcentagens entre os grupos.

As análises foram realizadas no software R (91).

Para identificar o comportamento de alguns pares de marcadores biológicos e clínicos nos cinco grupos foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussão estão apresentados no formato de artigo científico, submetido para Journal of Affective Disorders.



**Remitted and non-remitted unipolar and bipolar depression: similarities and differences in clinical features, childhood trauma, functioning and biomarkers**

Ana Carolina Congio <sup>b,\*</sup>, Maisa F. M. Norcia <sup>b</sup>, Mariana Ragassi Urbano <sup>b,c</sup>, Ana Carolina Rossaneis <sup>b</sup>, Vitor Fattori <sup>d</sup>, Waldiceu A. Verri Jr. <sup>b</sup>, Décio Sabbatini Barbosa <sup>b</sup>, Kamila Landucci Bonifácio <sup>b</sup>, Sandra Odebrecht Vargas Nunes <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, Londrina State University, University Hospital.

<sup>b</sup> Health Sciences Graduate Program, Health Sciences Center, Londrina State University, Brazil.

<sup>c</sup> Department of Statistics, Center of Exact Sciences, Londrina State University, Brazil.

<sup>d</sup> Department of Pathology, Biological Sciences Center, Londrina State University, Brazil.

\* Corresponding author. Avenida Ayrton Senna da Silva, 550, 18º andar, cep: 86050-460.  
Tel.: +55 43 33239935; *E-mail address*: [anacongio@portalcinp.com.br](mailto:anacongio@portalcinp.com.br) .

## ABSTRACT

*Background:* The acute depressive stages of BD (bipolar disorder) and MDD (major depressive disorder) share diagnostic criteria, but may present different characteristics. Assessing such similarities and differences has important implications for clinical practice. The objective of this study was to compare clinical aspects, trauma in childhood, functioning and biomarkers of acute depressive phases and remission of BD and MDD.

*Methods:* Patients with BD and MDD were recruited from Psychiatry Outpatient Clinic of Londrina State University (UEL) and the control group was constituted from UEL employees. The diagnosis was confirmed using a structured clinical interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th edition (DSM-IV) and the patients were submitted to a questionnaire with clinical data, scales (Hamilton Depression Rating Scale of 17 items, Young Mania Rating Scale, Sheehan Disability Scale, and Childhood Trauma Questionnaire) and anthropometric measures (body mass, height, waist circumference). The following biomarkers were measured: uric acid, glucose, lipid profile, C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), oxidative stress biomarkers, cytokines and leptin. The patients were then divided into 4 groups: acute depressive phase of BD, stage of remission of BD, acute phase of MDD and stage of remission of MDD.

*Results:* similarities found between the acute depressive stages of BD and MDD compared to the control group were: recurrence of depressive episodes, greater occupational, social and family disability and more reports of emotional abuse in childhood. Patients in acute depressive phase of BD had more functional disability, suicidal ideation, overweight, metabolic syndrome and experienced more physical and sexual abuse in childhood than the control group, and positive correlation between unproductive days and emotional abuse than all the other groups. Patients in acute phase of MDD had higher levels of lipid hydroperoxides than control and positive correlation between leptin and Castelli, IL-6, IL-1 receptor antagonist and disease duration. Patients with BD had earlier age of onset of symptoms than patients with MDD, higher levels of uric acid than patients in the acute phase of MDD, and higher levels of advanced protein oxidation products than controls. A strong correlation was found between IL-6 and IL-1 in the groups of patients in remission phase of BD and MDD.

*Limitations:* the sample obtained was of convenience and the stratification in several groups results in a small number of subjects per group. Retrospective data collection may have recall bias.

*Conclusions:* Differences and similarities were found in clinical characteristics, functioning, childhood trauma and biomarkers in bipolar and unipolar depressions.

*Keywords:* Bipolar disorder, Major depressive disorder, Inflammation, Biomarkers, Functioning, Child abuse

## 1. Introduction

Major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD) are considered extremely serious illnesses, once they lead to risks involving chronicity, progressive disability and early mortality, which contribute to the burden of disease worldwide and the disability-adjusted life years (1-3).

Both MDD and BD are heterogeneous, and the diagnostic criteria are based on symptoms, current severity (mild, moderate, severe, with psychotic features) and remission status (partial or full) (4). However, many studies have reported that euthymic patients, although clinically in remission, continue to experience functional impairments (5, 6). Both acute bipolar manic or depressed and remitted patients indicate that poor functional outcome is related to cognitive dysfunction (7).

Inflammation is a mediating pathway for risk and neuroprogression in depression through several neurobiological mechanisms, such as monoamine impairment, neuroendocrinological changes, reduced neurogenesis, reduction oxidation reaction, bioenergetics abnormalities and cytokine alterations (8, 9).

Higher levels of pro-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), soluble tumor necrosis factor alpha receptor 1 (sTNF-R1), IL-1, IL-2, IL-8, IL-6 and acute phase proteins, such as C-reactive protein (CRP), can be found in mood disorders, either bipolar or unipolar depression (10-13). It is possible that some biomarkers of the inflammatory process may be state-dependent, showing that IL-6 elevation in mania resolves with clinical remission, while TNF- $\alpha$  do not change, as Kim et al. reported (14). The pro-inflammatory cytokines, such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6, are chief inducers of acute phase proteins, such as CRP, a systemic response to inflammation (15). CRP is an altered inflammatory biomarker of trait in bipolar illness (16).

MDD and bipolar depression are also highly prevalent in metabolic diseases, including obesity, metabolic syndrome and insulin resistance. The co-occurrence of metabolic syndrome in the mood disorder population is related to a more complex affective presentation and a less favorable course and outcome. In clinical practice, it is common to encounter individuals with mood disorders who are overweight/obese and/or have evidence of dyslipidemia, dysglycemia and/or hypertension. More than half of the BD patients are either overweight or obese, feature that appears to be independent of the treatment (17-19). The association between depression and leptin is mediated by adiposity (20).

In this way, patients with mood disorders (either bipolar or MDD) were associated with an increase in prevalence of obesity and metabolic syndrome, and these co-occurrences were correlated to greater severity of illness (18, 21). Leptin resistance may be the pathway that connects obesity and depression, since there is a link between leptin, abdominal obesity and onset of depression (22, 23). The comorbidity of obesity, metabolic syndrome and mood disorders can be explained either through common pathways or shared predisposing factors, such as insulin, pro-inflammatory cytokines, oxidative stress and early childhood adversity (18, 24). The latter has been associated with obesity and type 2 diabetes (25), and constitutes a risk factor for MDD and BD (26-32).

Childhood trauma subtypes, such as sexual, physical and emotional abuses, and emotional and physical neglects, have been related to BD and MDD in adults (32-36).

This current study aimed to examine socio-demographic and clinical features as well as anthropometric measurements. Scales were used in patients with remitted and non-remitted unipolar or bipolar depression, as well as in individuals without mood disorders (controls). Additionally, inflammatory, oxidative stress and metabolic biomarkers and leptin levels were measured. Such study focuses on clinical features and biomarkers in non-remitted and remitted phases of both unipolar and bipolar depression to better understand similarities and differences. Most importantly, it will contribute to demonstrating whether non-remitted and remitted phases of both unipolar and bipolar depression are distinct (qualitatively different) diagnostic classes, or whether there are only quantitative differences or no differences at all between both diagnoses in terms of clinical functioning, childhood trauma and some laboratory biomarkers. The assessment of phases and biomarkers may represent a potential target for treatment.

## **2. Methods**

### *2.1. Subjects*

The patients were recruited from outpatients at the ambulatory of Psychiatry, Londrina State University, Londrina, Brazil. The control group consisted of family members of the staff personnel.

Five groups of individuals were recruited: without mood disorders – the so-called controls (n = 29), non-remitted bipolar depression (n = 45), remitted bipolar depression (n = 18), non-remitted unipolar depression (n = 14) and remitted unipolar depression (n = 15).

To classify the patients in remitted phase or remission criteria, it was defined a score  $\leq 7$  on the Hamilton Depression Rating Scale - 17 items (HDRS-<sub>17</sub>) in patients with BD or MDD in order to indicate remission of symptoms.

## 2.2. *Inclusion / exclusion criteria*

All participants were men and women aged 18–65 and from a range of ethnicities. The study was conducted from September 2015 to August 2016. All subjects gave written informed consent so as to participate in the study following its approval by the Ethics Research Committee at UEL (number CAAE 34935814.2.0000.5231).

Some subjects were excluded: a) individuals with abnormal blood values on any of the following laboratory tests: hemogram, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), and urea and creatinine; b) subjects with other actual and lifetime axis-I diagnoses (including schizophrenia, drug abuse, psycho-organic syndromes, delirium, dementia, amnesia and other cognitive disorders); c) pregnant women; d) individuals that used at least 4 weeks before the beginning of the study nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, interferon, omega-3 polyunsaturated fatty acids and n-acetyl cysteine; and e) subjects with medical conditions that are known to involve peripheral inflammation and cell-mediated immune activation, including HIV, hepatitis B and C, postpartum period, hemodialysis, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, cancers, multiple sclerosis, chronic obstructive pulmonary disease, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, type 1 diabetes, Alzheimer dementia, Huntington, Parkinson, and stroke (37).

## 2.3. *Measuring Instruments*

### 2.3.1. *Questionnaire*

The participants answered a questionnaire containing the following: socio-demographic and clinical history of disease; ability to work and perform domestic activities; current and lifetime suicide attempts and ideation; use of lithium, valproate, lamotrigine, carbamazepine atypical antipsychotic and antidepressants; and use of statins, antihypertensives and hypoglycemics.

### 2.3.2. *Scales*

### *2.3.2.1. Diagnoses*

The diagnostic criteria to research BD and MDD were assessed by trained psychiatrists, considering the diagnostic criteria of the DSM-IV and using the Structured Clinical Interview for DSM-IV translated and validated for the Brazilian population (38).

### *2.3.2.2. Assessment of Severity of Depression*

The assessment of severity of depression among participants was carried out based on Hamilton Depression Rating Scale - 17 items (HDRS<sub>17</sub>) (39). A score of 0-7 is accepted to be within the normal range (or in clinical remission), while a score of 8 or higher indicates non-remitted depression. HDRS<sub>17</sub> was translated and adapted for the Brazilian population (40).

### *2.3.2.3. Young Mania Rating Scale (YMRS)*

The YMRS is a clinician-rated scale with 11 items, designed to assess the severity of manic symptoms (41). A score of  $\leq 12$  indicates remission of symptoms. YMRS was translated and adapted for the Brazilian population (42).

### *2.3.2.4. Sheehan Disability Scale (SDS)*

SDS assesses the burden attributed to illness. It is a self-administered instrument composed of 3 items that evaluate impairment in work performance as well as social and family lives and 2 items that count lost and unproductive days in the last 30 days. Patients whose score is more than 6 on any of the three scales are considered having significant functional impairment. Functional remission was defined as SDS  $\leq 6$  (43, 44).

### *2.3.2.5. Anthropometric measurements*

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

MetS was evaluated according to the criteria from the International Diabetes Foundation which considers that the syndrome is present if three or more of the following criteria occur: a) abdominal obesity using population and country-specific definitions; b) hypertriglyceridemia  $\geq 150$  mg/dL or use of hypolipidemic drug; c) HDL  $\leq 40$  mg/dl (men) or  $\leq 50$  mg/dL (women) or use of hypolipidemic drug; d) average blood pressure  $\geq 130/85$

mmHg or use of antihypertensive drug; e) fasting glucose  $\geq$  100 mg/dL or use of antidiabetic medication (45, 46).

#### *2.3.2.6. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)*

The CTQ is a self-administered instrument used to document the history of childhood maltreatment in 5 domains: sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, emotional neglect and physical neglect (47). It features scores from a Likert scale of five points according to the frequency of events in childhood. The 28 item-version of CTQ was validated for a Portuguese version translated by Grassi-Oliveira, Stein and Pezzi (48).

#### *2.4. Laboratory measurement tests to assess inflammatory biomarkers*

Peripheral blood samples were collected from all participants after 12 to 14 hours overnight fasting. All samples were centrifuged at 1,950 g for 15 min, and plasma or serum aliquots were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until assayed. Inter-assay and intra-assay CVs (coefficients of variability) were  $< 10\%$  for all assays as determined with human serum.

##### *2.4.1. Cholesterol measurements*

Total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein (LDL-C) and triglycerides levels were determined by an automated method, i.e., Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, USA). HDL-C levels were measured directly, without the necessity of sample pretreatment or specialized centrifugation steps. LDL-C was calculated by Friedewald's equation. Serum triglycerides were measured using an enzymatic procedure employing combinations of enzymes.

TC / HDL-C and LDL-C / HDL-C ratios were computed. The TC / HDL-C ratio is a vascular risk indicator known as atherogenic or Castelli index 1. LDL-C/ HDL-C ratio (Castelli 2) is also an indicator of vascular risk, whose predictive value is greater than the isolated parameters (49).

##### *2.4.2. Glucose, hemoglobin, uric acid and insulin*

Glucose assays, hemoglobin A1c (HbA1c), total hemoglobin and uric acid were determined using an automated method in a clinical chemistry system, Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, USA). The glucose assays were performed using the hexokinase-glucose-6-phosphate dehydrogenase method. The HbA1c measurement was based on a turbidimetric inhibition immunoassay principle, and the

measurement of total hemoglobin was made considering a modification of the alkaline hematin reaction. Plasma insulin levels were determined by MEIA (AXSYM, Abbott® Laboratory, Germany).

#### *2.4.3. Inflammatory biomarkers*

The serum concentration of high-sensitivity (hs) CRP was measured by immunonephelometry system on a BNII analyzer (Siemens ® System BNTM II, Deerfield, IL, USA). ESR was performed by an automatic analyzer for erythrocyte sedimentation rate determination (MicroTest 1X - Sire Analytical Systems, Udine, Italy). Fibrinogen was measured by means of the Clauss method, which measures the rate of fibrinogen to fibrin conversion in the presence of an excess of thrombin. This assay was performed on a Destiny Plus analyzer (Trinity Biotech®GmbH, Lebrinksweg, Lemgo, Germany).

The concentrations of Soluble TNF-alpha receptor 1 (sTNF-R1), Soluble TNF-alpha receptor 2 (sTNF-R2), IL-1ra, BDNF and leptin in the serum of patients were determined by Luminex MAGPIX® system assay. The samples were collected, centrifuged, separated and stored in an -80°C freezer until the day of the analysis. Immediately prior to it, the samples were clarified by centrifugation for 10 min at 12,000 g. The next steps were developed according to the instructions present in the kit. Briefly, the samples were diluted in assay diluent, and the reconstituted lyophilized standard of analyte was diluted for the standard curve in a 96-well plate. The diluted capture bead solution was added and followed by a wash. The incubation buffer and standard were added, and the plate was covered and incubated for 2 hours at room temperature on an orbital plate shaker. After a new wash, the diluted biotinylated detector antibody was added, and the plate was covered and incubated for 1 more hour followed by another wash. The streptavidin-RPE was added and incubated for 30 minutes, then the plate was washed and read on the MAGPIX instrument. The results are expressed as picograms (pg) of biomarker per ml of serum.

#### *2.4.4. Oxidative stress biomarkers*

Total radical-trapping antioxidant parameter (TRAP) was evaluated according to the method described by Repetto (50) in a microplate reader Victor X-3, Perkin Elmer® (Waltham, MA, USA). Experimental conditions were: running time of 25 minutes, response range from 300 to 620 nm and temperature of 30°C. This method detects hydro and/or liposoluble antioxidants present in serum. The results were expressed in µM Trolox®.

The advanced oxidation protein products (AOPP) in plasma were quantified using the method described by Hanasand (51) in a microplate reader, Perkin Elmer®, model EnSpire (Waltham, MA, EUA), at a wavelength of 340 nm. AOPP concentration was expressed in  $\mu\text{M}$  of equivalent Chloramine-T.

Lipid hydroperoxides - chemiluminescence assay (CL-LOOH) were determined according to an adaptation of the technique described by Flecha (52) and Panis (53). This method uses the compound tertbutyl hydroperoxide to start a lipid chain reaction that can be detected by photon emission during the formation of lipid hydroperoxides. Readings were performed in a Glomax luminometer (TD 20/20 Turner Designers, E.U.A.) over 1h at 1 readings/s. Results were expressed as relative light units (RLU).

### 2.5. *Statistical analyses*

Statistical analyses were performed in order to examine the relationship between socio-demographic, clinical and laboratory measurements. To make comparisons among the five groups, once the assumptions were attended (homogeneity of variances and normality of the residuals), ANOVA was used for the quantitative data followed by the Tukey test. When they were not attended, the Kruskal-Wallis test was applied followed by a post hoc. For the qualitative variables the Chi-square test or Fisher exact test was used followed by the z-test so as to compare the percentages among the groups. The statistical significance level taken into account was 0.05, and for p-values < 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 indicate that there are no differences between the means or percentages among the groups, and different letters for the same variable indicate that there is such a difference.

The analysis was performed in software R (54)

In order to identify the behavior of some pairs of clinical aspects and biomarkers in the five groups analyzed, the Pearson correlation coefficient was calculated.

## 3. **Results**

### 3.1. *Clinical and socio-demographic data*

Socio-demographic and clinical characteristics in BD and MDD at remitted and non-remitted phases are shown in Table 1. There are no significant differences in BD and MDD (non-remitted and remitted phases) and controls with respect to age, gender, marital status,

number of hospitalization, antihypertensive use, antidiabetics use and physical neglect. BD and MDD (non-remitted and remitted phases) had fewer years of education, more depressive episodes, higher rates of lifetime suicide ideation, more disability for social and family lives and more emotional abuse compared to the control group. BD (both phases) was associated with higher rates of unemployed status, use of antipsychotics, lithium and other mood stabilizers (valproate, lamotrigine or carbamazepine) and more emotional neglect and abuse compared to the control group. BD in remitted phase used more lithium compared to MDD and controls. In comparison with controls, non-remitted phase patients of BD presented more metabolic syndrome, more work disability, more days lost or unable to carry out their normal daily responsibilities, more underproductive days, more current suicide ideation and higher rates of BMI, besides having experienced more sexual and physical abuses.

**Table 1.** Clinical and Demographic Characteristics in Bipolar Disorder (non-remitted and remitted phases), Major Depressive Disorder (non-remitted and remitted phases), and Controls.

### 3.2. *Biomarkers*

The results showed that both non-remitted and remitted BD presented higher levels of advanced oxidation protein products (AOPP) compared to the control group. Lipid hydroperoxides (LOOH) levels were higher in non-remitted MDD than in controls. Insulin levels were lower in the remitted phase of MDD compared to the remitted phase of BD.

There was no significant difference in all groups in terms of other inflammatory, oxidative stress and lipid biomarkers (Table 2).

**Table 2.** Leptin, inflammatory and oxidative stress biomarkers in Bipolar Disorder (non-remitted and remitted phases), Major Depressive Disorder (non-remitted and remitted phases), and Controls.

### 3.3. *Pearson Correlation Coefficient*

The Pearson correlation coefficient was calculated for some data related to clinical aspects and biomarkers in order to identify the behavior of the same pair of variables in non-remitted BD, remitted BD, non-remitted MDD, remitted MDD and controls. These results are summarized on Table 3. When the correlation coefficients are followed by \*, this indicates

that the p-value is  $< 0.05$  and the correlation is significant. On the other hand, when the correlation coefficients are not followed by \*, the p-value is  $> 0.05$  and the correlation is not significant.

Non-remitted BD and both MDD patient groups (non-remitted and remitted) showed positive correlations between BMI and CRP, BMI and leptin, and leptin and insulin. For both remitted BD and MDD, it was found a strong and direct correlation between IL-6 and IL-1 $\beta$ , IL-15 and IL-10. For MDD (either non-remitted or remitted), a positive correlation between leptin and TC was established.

In non-remitted BD, it was possible to observe a direct correlation between unproductive days and emotional abuse, and between sexual abuse and SH. In non-remitted MDD, there was a positive correlation between leptin, Castelli I, Castelli II, IL-6, IL-1ra and duration of illness, and a negative correlation between leptin and Fagerström. In this same group of patients, we also observed a direct correlation between physical neglect and both IL-2 and IL-15, and a strong and positive correlation between duration of illness and hospitalization.

In remitted BD, it was observed a positive correlation between physical abuse and both work absences and duration of depressive episode, between family life disability and both emotional and physical neglects, between leptin and IL-12, and between BMI and both emotional and physical neglects. In remitted MDD, there was a direct correlation between IL-6 and both age at onset of mood disorder and IL-7, between ESR and both leptin and emotional neglect, between number of depressive episodes and both emotional and physical abuses, between social disability and physical abuse, and finally between family life disability and sexual, physical and emotional abuses.

**Table 3.** Pearson Correlation Coefficient for some clinical data and biomarkers in Bipolar Disorder (non-remitted and remitted phases), Major Depressive Disorder (non-remitted and remitted phases), and Controls.

#### 4. Discussion

In the present study, compared to the control group it was observed that non-remitted bipolar depression presented more work disability, more days lost or unable to carry out their normal daily responsibilities, more underproductive days and more social and family life disabilities. The functional impairment was found to persist even during remission in BD,

and approximately 30% of the patients showed severe impairment in work performance after the onset of illness. In MDD, functional impairment may be related to complete incapacity leading to an inability to attend basic self-care (4). For patients with bipolar and major depressive disorders, recovery should include symptomatic, syndromic and functional recovery (5, 55). Meanwhile, the reduction of the depressive symptom severity is not necessarily related to the improvement of quality of life and functioning (6).

In addition, patients with non-remitted bipolar depression presented more current suicide ideation than controls. It is estimated that BD increases the risk of suicide by at least 15 times compared to the general population. In MDD, the possibility of suicidal behavior exists at all times (4, 56, 57).

A relationship between child sexual abuse and course and severity of bipolar disorder was reported (58). The current study also found that sexual and physical abuses are more frequent in non-remitted bipolar depression patients than in controls. Furthermore, we found a positive correlation between emotional abuse and underproductive days for patients with non-remitted bipolar depression. Similarly, emotional abuse may be preferentially associated with BD in comparison to controls (59). For remitted BD, it was possible to observe a positive correlation between family life disability and emotional and physical neglects, and between work absences and physical abuse. BD patients who experienced childhood trauma developed the illness at an earlier age and presented increased risk of suicide attempt, substance misuse, or even deficits in cognitive functioning (60). There was also a positive correlation between BMI and both physical and emotional neglects in remitted BD. It is known that childhood trauma leads to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which might explain the appearance of HPA axis dysfunction in patients with BD. Such dysfunction might also alter cortisol, cytokines and oxidative stress (61, 62).

Non-remitted MDD showed a positive correlation between physical neglect and IL-2 and IL-15. Childhood trauma has been associated with chronic inflammatory state (63). There was an elevated inflammation in depressed adults who had experienced early life stress (64). A strong and positive correlation between number of depressive episodes and hospitalization in non-remitted MDD was also observed in our study. The risk of MDD was higher among patients that reported history of both physical and sexual abuses and used more medical services (65). Impairment functioning was also found in remitted MDD (6). Childhood maltreatment was associated with brain structural changes in adult patients with major depressive disorder. The hypoactivity of dorsomedial prefrontal cortex and a more

severe course of depression were observed in MDD patients with history of childhood maltreatment (26). Childhood trauma exposure was found to have a relationship with chronic depression in adulthood (66).

The current study showed that non-remitted bipolar depression patients presented more metabolic syndrome and higher BMI compared to controls. In addition, non-remitted bipolar depression patients presented higher levels of leptin than non-remitted MDD ones. Leptin resistance was correlated to obesity that could contribute to pathways underlying neurocognitive dysfunction in anxiety and depressive disorders (67). Leptin has been associated with obesity and depressive symptoms and there are brain regions that leptin mediate antidepressant activity (68). Both MDD and BD patients were overweight or obese (17-19, 69). Therefore, leptin may be involved in the pathophysiology of BD through common pathways or shared predisposing factors, such as enhanced pro-inflammatory cytokines and enhanced insulin that may contribute to obesity (70).

This study provides evidences not only for an association between BMI and leptin levels, but also for a positive correlation between BMI and CRP in patients with non-remitted bipolar depression and both phases of MDD compared to controls. These findings were consistent with previous research, which found higher levels of serum leptin and established a more direct correlation between BMI and CRP in patients with depression in comparison with controls (71). The positive correlation between BMI and both leptin and CRP may represent a common pathophysiological mechanism that could explain the possible role adiposity and inflammation play in depression. Bipolar depression patients in acute phase, partial remission and full remission had significantly higher mean levels of CRP, IL-1ra, sTNF-R1 and sIL-2R compared to the control group, enabling a possible correlation between BMI, leptin level, circulating lipids and medication status (70).

Significantly higher levels of uric acid were found in non-remitted and remitted phases of bipolar depression in comparison with non-remitted MDD. Previous research speculated that increased uric acid levels in BD and trait marker hypothesis were correlated (72).

The current study demonstrated that non-remitted MDD patients presented significantly higher levels of LOOH compared to controls. Significantly higher levels of AOPP were also found in non-remitted and remitted phases of patients with BD compared to controls. Other studies showed the presence of considerably high levels of AOPP in mood disorders (73). Several studies also showed significant alterations in oxidative stress biomarkers in manic and depressed bipolar patients compared to euthymic patients or

controls (74, 75). Another study reported that altered oxidative stress biomarkers were more related to state markers than trait markers in BD (76). In contrast, many studies reported altered oxidative stress biomarkers across all mood phases (77-79). Hence, oxidative stress and inflammatory biomarkers may represent a common pathophysiological mechanism that may contribute to damage and neuroprogression in patients with bipolar and unipolar depressions (8, 80, 81).

Such study reported a positive correlation between IL-6 and IL-1 $\beta$ , IL-15 and IL-10 in remitted phases of BD and MDD compared to non-remitted phases of BD and MDD and controls. In contrast, another study suggested that there could be higher levels of IL-6 in manic phase and a possibility of returning to baseline after a treatment with mood stabilizers (14). In patients with BD, it was stated that IL-6 tended to be higher during mania than during depression (82). Significant differences related to other cytokines were not observed in both unipolar and bipolar depression. Corroborating our results, another study did not observe significant differences between BD patients and healthy controls for IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-1ra, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) and sTNFR2 (83).

In non-remitted unipolar depression, it was found a positive correlation of leptin and Castelli I and II indexes, IL-6, IL-1ra and duration of depressive episode, as well as a negative correlation between leptin and severity of nicotine dependence. Patients with non-remitted MDD also presented tobacco use disorder (TUD), and the comorbidity between unipolar depression and TUD was found increasing the risk for elevated Castelli I and II indexes (84). In addition, a positive correlation between leptin and total cholesterol was observed in patients with MDD. Subjects with mood disorder and history of any childhood adversity presented lower HDL levels and there was an evidence of childhood adversity and obesity in adult patients with mood disorder and (24).

The alteration of clinical features and biomarkers in remitted and non-remitted phases of both bipolar and unipolar depressions could help clinicians to better understand the similarities and differences in BD and MDD. Although BD and MDD are classified as different disorders in DSM-5, in clinical phenomenology the classifications are not affected (85). This dichotomy can be explained by a continuum between schizophrenia and depressive disorders that may exist in BD (4).

Our findings suggest that there are significant similarities and differences between unipolar and bipolar depression. Both types of depression were associated with significant

similarities in psychopathology, including recurrent depressive episodes, more working, social and family life disabilities and more emotional abuse experience. Some similarities that were found include a positive correlation between BMI and leptin levels and between BMI and CRP in both bipolar depression and MDD. Remitted BD and MDD showed a strong correlation between IL-6 and IL-1 $\beta$ , IL-15 and IL-10.

In comparison with the control group, considerable differences were found in non-remitted bipolar depression patients, such as more work disability, more suicide ideation, more sexual and physical abuse experiences, more overweight and more metabolic syndrome. Remitted and non-remitted bipolar depression subjects had an earlier age at onset than MDD ones. A positive correlation between underproductive days and emotional abuse was also observed in non-remitted bipolar depression. BD (both phases) presented higher levels of AOPP than controls.

Non-remitted MDD had significantly higher levels of LOOH compared to controls. Furthermore, it was found a positive correlation between leptin and Castelli indexes I and II, IL-6, IL-1ra and duration of illness; and a negative one between leptin and severity of nicotine dependence.

Such results should be interpreted regarding the strengths and limitations of the study. Firstly, retrospective studies that investigate the history of abuse and neglect during childhood could be based on recall bias. Secondly, patients with bipolar or unipolar depression had fewer years of education than controls. Higher education levels were related to a healthier lifestyle, less obesity and fewer current cigarette smokers (86). Thirdly, even though this study opted for a small-sized sample, it was convenience's sample. Finally, the age of our sample between 18 and 65 years old, thus we cannot generalize these findings to older or younger populations.

Our findings suggest implications for clinical practice. Patients with remitted and non-remitted unipolar and bipolar depressions showed similarities and differences, including clinical features, comorbidities with metabolic syndrome, obesity, as well as functional impairment, childhood trauma and inflammatory, metabolic and oxidative stress biomarkers. Clinicians should precisely look beyond the traditional symptom presentation.

Overall, the assessment of phase and biomarkers in unipolar and bipolar depression might represent a potential target for treatment. Some adjunctive nutraceuticals with standard pharmacotherapies including S-adenosylmethionine, methylfolate, omega-3 and vitamin D, which act as anti-inflammatory and antioxidants therapies, could be used by individuals with bipolar or unipolar depression with altered biomarkers (87). The adjunctive

treatment with allopurinol in bipolar patients with hyperuricemia has been evaluated in several studies as an augmentation agent for mood stabilizers or anti-psychotics (88-92). On the other hand, infliximab, a TNF- $\alpha$  antagonist, has been used for the treatment of resistant depression patients with CRP > 5mg/l showing promising results (93).

### **Role of funding source**

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

### **Acknowledgements**

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

### **Conflict of interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

### **Contributors**

Sandra Odebrecht Vargas Nunes initiated and conceived the study, analyzed the data and drafted the manuscript. Ana Carolina Congio and Maisa Norcia collected the data and blood samples and were involved in planning the study. Decio Sabatini Barbosa, Ana Carolina Rossaneis, Vitor Fattori, Waldiceu A. Verri Jr. and Kamila Landucci Bonifácio performed all blood sample analyses. Mariana Ragassi Urbano performed statistical analyses. All the authors were involved in the analysis of data and critical review of the manuscript. All of them have read and approved the final manuscript.

## References

1. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2009;18(01):23-33.
2. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Sobol AM, Leighton AH. Affective disorders and mortality: a general population study. *Archives of General Psychiatry*. 1987;44(5):473-80.
3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, 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*. 2013;380(9859):2197-223.
4. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub; 2013.
5. Ávila CC, Cabello M, Cieza A, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorders: a systematic review of literature using the ICF as a reference. *Bipolar disorders*. 2010;12(5):473-82.
6. Cohen RM, Greenberg JM, IsHak WW. Incorporating multidimensional patient-reported outcomes of symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression to measure treatment impact and recovery in MDD. *JAMA psychiatry*. 2013;70(3):343-50.
7. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(2):262-70.
8. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):804-17.
9. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC medicine*. 2013;11(1):200.
10. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord*. 2012;137(1-3):151-5.
11. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2009;116(3):214-7.

12. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
13. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2014;169:15-20.
14. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, Kim H, Park S-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007;104(1):91-5.
15. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
16. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. 2015.
17. Kemp DE, Gao K, Chan PK, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord*. 2010;12(4):404-13.
18. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2012;24(1):69-81.
19. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2006;51(5):274-80.
20. Morris AA, Ahmed Y, Stoyanova N, Hooper WC, De Staerke C, Gibbons G, et al. The association between depression and leptin is mediated by adiposity. *Psychosomatic medicine*. 2012;74(5):483.
21. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar disorders*. 2011;13(4):387-95.
22. Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BW. Leptin dysregulation is specifically associated with major depression with atypical features: Evidence for a mechanism connecting obesity and depression. *Biological psychiatry*. 2015.
23. Milaneschi Y, Simonsick EM, Vogelzangs N, Strotmeyer ES, Yaffe K, Harris TB, et al. Leptin, abdominal obesity and onset of depression in older men and women. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(9):1205.

24. McIntyre RS, Soczynska JK, Liauw SS, Woldeyohannes HO, Brietzke E, Nathanson J, et al. The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. *International journal of psychiatry in medicine*. 2012;43(2):165-77.
25. Thomas C, Hypponen E, Power C. Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1240-9.
26. Chaney A, Carballedo A, Amico F, Fagan A, Skokauskas N, Meaney J, et al. Effect of childhood maltreatment on brain structure in adult patients with major depressive disorder and healthy participants. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2014;39(1):50.
27. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011;124(6):427-34.
28. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2008;10(8):867-76.
29. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(4):641.
30. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental psychobiology*. 2010;52(7):671-90.
31. Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, Zwi AB. The world report on violence and health. *The lancet*. 2002;360(9339):1083-8.
32. Noto MN, Noto C, Caribé AC, Miranda-Scippa Â, Nunes SO, Chaves AC, et al. Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2015;37(4):280-8.
33. Chahine EF. Child Abuse and Its Relation to Quality of Life of Male and Female Children. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2014;159:161-8.
34. Garo JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;186(2):121-5.
35. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(24):14293-6.
36. Watson S, Gallagher P, Dougall D, Porter R, Moncrieff J, Ferrier IN, et al. Childhood trauma in bipolar disorder. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*.

2013:0004867413516681.

37. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(2):764-85.
38. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAdS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Revista Brasileira de Psiquiatria.* 2001;23:156-9.
39. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23:56-62.
40. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Arch clin psychiatry (São Paulo, Impr).* 1998;25(5):262-72.
41. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429-35.
42. Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(9):1429-39.
43. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Spann ME, Thompson HF, Prakash A. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(2):75-83.
44. Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol.* 2008;23(2):70-83.
45. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
46. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059-62.
47. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003;27(2):169-90.

48. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40:249-55.
49. Masana L, Mangas A, Hernandez-Mijares A, Gonzalez-Santos P. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management*. 2009;5:1033-42.
50. Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta*. 1996;255(2):107-17.
51. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica chimica acta*. 2012;413(9):901-6.
52. Flecha BG, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;10(2):93-100.
53. Panis C, Herrera A, Victorino V, Campos F, Freitas L, De Rossi T, et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(1):89-97.
54. R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.r-project.org/>.
55. Bowden CL, Ketter TA, Sachs GS, Thase ME. Focus on bipolar disorder treatment. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66(12):1598.
56. Mann JJ. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Annals of internal medicine*. 2002;136(4):302-11.
57. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, H Moreno D, Turecki G, Reis C, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2015;17(1):1-16.
58. Maniglio R. Prevalence of child sexual abuse among adults and youths with bipolar disorder: a systematic review. *Clinical psychology review*. 2013;33(4):561-73.
59. Etain B, Mathieu F, Henry C, Raust A, Roy I, Germain A, et al. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *Journal of traumatic stress*. 2010;23(3):376-83.
60. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):2.

61. Fries GR, Vasconcelos-Moreno MP, Gubert C, dos Santos BT, Sartori J, Eisele B, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and illness progression in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;18(1).
62. Nunes SOV, Watanabe MAE, Morimoto HK, Moriya R, Reiche EMV. The impact of childhood sexual abuse on activation of immunological and neuroendocrine response. *Aggression and Violent Behavior*. 2010;15(6):440-5.
63. Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(3):180-92.
64. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Archives of general psychiatry*. 2008;65(4):409-15.
65. Arnow BA. Relationships between childhood maltreatment, adult health and psychiatric outcomes, and medical utilization. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;65:10-5.
66. Negele A, Kaufhold J, Kallenbach L, Leuzinger-Bohleber M. Childhood trauma and its relation to chronic depression in adulthood. *Depression research and treatment*. 2015;2015.
67. Wędrychowicz A, Zając A, Pilecki M, Kościelniak B, Tomasik PJ. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World journal of psychiatry*. 2014;4(4):103.
68. Lu X-Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(6):648-52.
69. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*. 2003;158(12):1139-47.
70. Tsai SY, Chung KH, Huang SH, Chen PH, Lee HC, Kuo CJ. Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission. *Bipolar Disord*. 2014;16(8):800-8.
71. Sawyer J. C-Reactive Protein (CRP) Levels in a Young Adult Population with Major Depressive Disorder (MDD). 2016.
72. Bartoli F, Crocarno C, Mazza MG, Clerici M, Carrà G. Uric acid levels in subjects with bipolar disorder: A comparative meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*. 2016;81:133-9.
73. Vargas HO, Nunes SO, de Castro MR, Vargas MM, Barbosa DS, Bortolaschi CC, et

al. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neuroscience letters*. 2013;544:136-40.

74. Andreatza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Cunha AB, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*. 2007;41(6):523-9.

75. Kunz M, Gama CS, Andreatza AC, Salvador M, Ceresér KM, Gomes FA, et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2008;32(7):1677-81.

76. Aydemir Ö, Çubukçuoğlu Z, Erdin S, Taş C, Onur E, Berk M. Oxidative stress markers, cognitive functions, and psychosocial functioning in bipolar disorder: an empirical cross-sectional study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2014;36(4):293-7.

77. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007;31(3):697-702.

78. Ranjekar PK, Hinge A, Hegde MV, Ghate M, Kale A, Sitasawad S, et al. Decreased antioxidant enzymes and membrane essential polyunsaturated fatty acids in schizophrenic and bipolar mood disorder patients. *Psychiatry research*. 2003;121(2):109-22.

79. Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of affective disorders*. 2008;107(1):89-94.

80. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Grassi-Oliveira R, Colom F, et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(7):957-66.

81. Vaváková M, Ďuračková Z, Trebatická J. Markers of oxidative stress and neuroprogression in depression disorder. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015.

82. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*. 2013;74(1):15-25.

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

84. Vargas HO, Nunes SO, Barbosa DS, Vargas MM, Cestari A, Dodd S, et al. 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 sciences*. 2014;102(1):65-71.

85. Nemeroff CB, Weinberger D, Rutter M, MacMillan HL, Bryant RA, Wessely S, et al. DSM-5: a collection of psychiatrist views on the changes, controversies, and future directions. *BMC Med*. 2013;11:202.

86. Control CfD, Prevention. Higher education and income levels keys to better health, according to annual report on nation's health. News release, May. 2012;16.

87. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *American Journal of Psychiatry*. 2016;173(6):575-87.

88. Bishnoi RJ. Clinical potential of allopurinol in the treatment of bipolar disorder. *Indian journal of psychological medicine*. 2014;36(2):218.

89. Machado-Vieira R. Purinergic system in the treatment of bipolar disorder: uric acid levels as a screening test in mania. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(5):735-6.

90. Machado-Vieira R, Lara DR, Souza DO, Kapczinski F. Therapeutic efficacy of allopurinol in mania associated with hyperuricemia. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2001;21(6):621-2.

91. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(8):1237.

92. Weiser M, Burshtein S, Gershon AA, Marian G, Vlad N, Grecu IG, et al. 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 disorders*. 2014;16(4):441-7.

93. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):31-41.

**Table 1.** Clinical and Demographic Characteristics in Bipolar Disorder (non-remitted and remitted phases), Major Depressive Disorder (non-remitted and remitted phases), and Controls

Variables	Controls n = 29	Non-remitted BD HDRS>7 n = 45	Remitted BD HDRS≤7 n = 18	Non-remitted MDD HDRS>7 n = 14	Remitted MDD HDRS≤7 n = 15	p-value
Age (years); mean (SD)	41.59 (19.10)	40.18 (11.33)	37.72 (8.88)	47.57 (9.30)	46.47 (9.44)	0.06
Gender						0.22
Female	75.90%	86.70%	61.10%	85.70%	80.00%	
Male	24.10%	13.30%	38.90%	14.30%	20.00%	
Marital Status						0.74
Stable Relationship	48.30%	57.80%	61.10%	42.90%	46.70%	
Others	51.70%	42.20%	38.90%	57.10%	53.30%	
Education (years); mean (SD)	16.04 (4.14) a	10.73 (4.47) b	11.17 (4.06) b	9.26 (5.18) b	10.13 (6.24) b	< 0.01
Employment Status						< 0.01
Unemployed	-	55.6% b	38.9% bc	21.4% bc	13.3% c	
Working	-	35.6 b	61.1% b	71.4% ab	73.3% ab	
Retired	-	8.9% a	0.0% a	7.1% a	13.3% a	
Depressive episodes (n); mean (SD)	-	8.30 (12.80) b	5.50 (3.87) b	3.92 (5.14) b	2.47 (1.92) b	< 0.01
Manic episodes	-	5.90 (13.22) b	3.38 (4.65) b	-	-	< 0.01
Age at onset of mood disorder (years); mean (SD)	-	21.27 (6.56) a	22.06 (8.78) a	32.44 (15.76) b	31.54 (10.36) b	< 0.01
Duration of illness (years); mean (SD)	-	18.91 (12.42)	16.19 (11.24)	15.56 (13.02)	13.54 (9.67)	0.53
Hospitalization (n); mean (SD)	0.00 (0.00)	0.64 (1.31)	0.88 (1.45)	1.46 (4.16)	0.00 (0.00)	0.07
Lifetime suicide ideation						< 0.01
No	89.7% a	24.4% b	5.6% b	42.9% b	33.3% b	
Yes	10.3% a	75.6% b	94.9% b	57.1% b	66.7% b	
Current suicide ideation						< 0.01
No	96.6% a	64.4% b	94.4% ab	78.6% ab	66.7% ab	
Yes	3.4% a	35.6% b	5.6% ab	21.4% ab	33.3% ab	
Lifetime suicide attempt	0.04 (0.19)	0.98 (1.96)	0.83 (1.20)	1.79 (5.31)	0.40 (0.74)	0.07
Current suicide attempt	0.86 (1.27) a	4.18 (2.72) b	0.61 (0.92) a	5.86 (2.54) b	1.33 (1.11) a	< 0.01
Sheehan disability scale Occupation (work)						< 0.01
≤ 6	96.6% b	40.0% c	77.8% abc	61.5% ac	80.0% abc	
> 6	3.4% b	60.0% c	22.2% abc	38.5% ac	20.0% abc	
Social Life						< 0.01
≤ 6	100.0% a	35.6% b	66.7% b	53.8% b	53.3% b	
> 6	0.0%a	64.4% b	33.3% b	46.2% b	46.7% b	
Family Life						< 0.01

≤ 6		100.0% b	35.6% a	66.7% a	53.8% a	53.3% a	
> 6		0.0% b	64.4% a	33.3% a	46.2% a	46.7% a	
Work absence days (last 30 days)	days	0.00 (0.00) a	4.80 (8.98) b	3.50(10.20) ab	1.62 (3.30) ab	4.00 (10.56) ab	< 0.01
Unproductive days (last 30 days)		0.34 (1.04) a	9.20 (11.13) b	2.06 (7.05) ab	4.08 (8.86) ab	4.33 (10.50) ab	< 0.01
Drugs							
Antidepressants							
No		88.0% a	53.3% b	61.1% ab	69.2% ab	60.0% ab	0.04
Yes		12.0% a	46.7% b	38.9% ab	30.8% ab	40.0% ab	
Antipsychotics							
No		96.0% b	64.4% a	50.0% a	92.3% ab	93.3% ab	<0.01
Yes		4.0% b	35.6% a	50.0% a	7.7% ab	6.7% ab	
Lithium							
No		100.0% c	71.1% ab	38.9% a	100.0% bc	100.0% bc	< 0.01
Yes		0.0% c	28.9% ab	61.1% a	0.0% bc	0.0% bc	
Other Mood Stabilizers*							
No		100.0% a	57.8% bc	38.9% c	92.3% ab	100.0% a	< 0.01
Yes		0.0% a	42.2% bc	61.1% c	7.7% ab	0.0% a	
Body Mass Index (mean)	Index	24.79 (5.89) a	28.40 (5.37) b	27.30 (4.47) ab	23.44 (5.21) ab	25.72 (5.21) ab	< 0.01
Metabolic Syndrome							
No		78.3% a	45.9% b	50.0% ab	76.9% ab	64.3% ab	0.04
Yes		21.7% a	54.1% b	50.0% ab	23.1% ab	35.7% ab	
Sexual abuse; mean (SD)		5.36 (1.10) a	8.58 (4.79) b	7.78 (5.65) ab	5.07 (1.69) a	5.13 (0.52) a	< 0.01
Physical abuse; mean (SD)		6.29 (2.59) a	10.11 (4.22) b	9.33 (5.08) ab	8.21 (5.48) ab	8.27 (4.10) ab	< 0.01
Emotional abuse; mean (SD)		5.93 (1.25) a	13.18 (5.24) b	12.39 (6.20) b	10.36 (6.10) b	10.67 (6.53) b	< 0.01
Emotional neglect; mean (SD)		9.00 (5.60) a	13.78 (6.07) b	13.72 (7.16) b	11.07 (6.62) ab	11.00 (6.52) ab	0.02
Physical neglect; mean (SD)		7.36 (3.84)	9.53 (4.46)	9.11 (4.07)	8.07 (3.20)	8.80 (4.62)	0.17
Statin use							
No		91.7% a	91.1% a	94.1% a	61.5% b	86.7% ab	0.04
Yes		8.3% a	8.9% a	5.9% a	38.5% b	13.3% ab	
Antihypertensive use							
No		69.60%	82.20%	82.40%	76.90%	73.30%	0.77
Yes		30.40%	17.80%	17.60%	23.10%	26.70%	
Antidiabetics use							
No		91.70%	91.10%	88.20%	92.30%	86.70%	0.98
Yes		8.30%	8.90%	11.80%	7.70%	13.30%	

MDD: Major Depressive Disorder; BD: Bipolar Disorder; HDRS<sub>17</sub>: Hamilton Depression Rating Scale-17 items; FTND: Fagerström Test Nicotine Dependence; \*Other Mood Stabilizers: lamotrigine, carbamazepine and valproate

**Table 2.** Leptin, inflammatory and oxidative stress biomarkers in Bipolar Disorder (non-remitted and remitted phases), Major Depressive Disorder (non-remitted and remitted phases), and Controls.

Biomarkers	Controls n = 29	Non-remitted BD	Remitted BD	Non-remitted MDD	Remitted MDD	p- value
		HDRS>7 n = 45	HDRS ≤ 7 n = 18	HDRS > 7 n = 14	HDRS ≤ 7 n = 15	
Uric acid (mg/dl)	4.55 (1.09) ab	4.70 (1.37) a	5.19 (1.92) a	3.55 (1.12) b	4.51 (1.15) ab	0.02
α1-AGP (mg/dl)	89.96 (43.35)	94.65 (37.28)	76.93 (26.70)	77.38 (22.35)	87.77 (33.76)	0.37
Creatinine (mg/dl)	0.88 (0.14)	0.85 (0.19)	0.96 (0.20)	0.83 (0.14)	0.83 (0.19)	0.19
Total proteins (g/dl)	7.25 (0.42)	7.10 (0.55)	7.28 (0.55)	7.18 (0.34)	6.99 (0.60)	0.42
Fibrinogen (mg/dl)	331.4138 (75.05)	309.6341 (69.63)	277.83 (48.44)	328.23 (75.75)	308.43 (43.58)	0.10
Glucose (mg/dl)	90.86 (13.90)	93.31 (13.54)	91.83 (11.40)	92.54 (13.01)	105.80 (46.96)	0.85
Homocysteine (mmol/L)	10.74 (6.92)	9.11 (2.25)	11.81 (7.95)	10.04 (1.82)	9.50 (3.09)	0.43
Insulin (mU/ml)	9.53 (4.42) ab	10.79 (9.43) ab	12.31 (7.23) a	7.91 (5.35) ab	6.61 (2.88) b	0.04
Lipids (mg/dl)						
TC	190.31 (35.34)	188.60 (37.58)	193.50 (45.92)	186.36 (36.69)	200.13 (46.06)	0.87
LDL	113.66 (29.67)	115.63 (33.38)	114.35 (32.76)	116.93 (36.50)	121.73 (40.33)	0.98
HDL	55.14 (17.94)	46.65 (14.08)	46.61 (18.18)	46.79 (9.91)	52.53 (18.08)	0.15
TG	101.90 (44.08)	129.88 (76.29)	157.61 (110.50)	110.93 (48.68)	126.80 (70.65)	0.36
Castelli I	3.68 (1.08)	4.40 (1.57)	4.50 (1.51)	4.44 (1.89)	4.23 (1.90)	0.28
Castelli II	2.26 (0.92)	2.72 (1.12)	2.60 (0.88)	2.69 (1.35)	2.64 (1.55)	0.49
CPR (mg/L)	3.62 (4.64)	6.48 (11.45)	4.26 (4.61)	6.16 (12.29)	2.90 (1.86)	0.75
AST (U/L)	18.82 (6.89)	17.39 (7.07)	18.06 (7.42)	20.07 (9.33)	19.47 (7.19)	0.77
ALT (U/L)	34.21 (10.14)	30.77 (17.06)	32.89 (12.19)	26.93 (10.00)	28.60 (10.18)	0.17
TSH (mUI/ml)	2.00 (0.83)	2.83 (2.02)	2.46 (1.55)	1.97 (1.66)	1.71 (0.90)	0.12
Urea (mg/dl)	30.33 (11.54)	28.06 (8.24)	27.40 (6.08)	28.36 (7.93)	29.55 (6.50)	0.92
ESR (mm/h)	13.43 (9.20)	12.81 (12.90)	10.28 (8.43)	13.71 (11.55)	18.27 (20.75)	0.75
Oxidative Stress						
AOPP (μM)	69.72 (20.03) a	91.33 (41.86) b	93.50 (85.02) b	75.70 (31.78) ab	65.85 (14.25) ab	<0.01
SH (μM)	390.87 (49.85)	404.74 (52.09)	416.36 (58.30)	400.06 (52.52)	405.68 (62.24)	0.63
NOx (μM)	6.41 (3.32)	5.97 (2.42)	7.08 (3.25)	7.42 (3.11)	8.37 (6.98)	0.20
TRAP/UA	222.98 (44.37)	201.54 (67.53)	201.44 (58.79)	249.13 (76.72)	200.67 (57.42)	0.06

LOOH (RLU)	1130754.00 (694999.40) a	1443244.00 (685511.70) ab	1362976.00 (1101048.70) a	2658039.00 (1975699.00) b	1516922.00 (568573.60) ab	<0.01
Interleukins (pg/mL)						
IL-1 $\beta$	12.60 (17.04)	9.72 (18.99)	6.39 (13.26)	5.68 (7.56)	8.69 (17.11)	0.12
IL-10	0.00 (0.00)	0.38 (2.42)	0.00 (0.00)	0.02 (0.06)	0.21 (0.57)	0.15
IL-13	0.74 (2.36)	0.38 (1.58)	0.12 (0.14)	0.08 (0.12)	0.16 (0.39)	0.09
IL-6	110.54 (577.02)	26.20 (139.29)	0.08 (0.35)	0.68 (2.56)	1.61 (5.83)	0.23
IL-7	13.46 (48.74)	6.30 (31.95)	0.00 (0.00)	2.06 (7.69)	1.45 (4.56)	0.43
IL-15	3.69 (10.24)	0.71 (2.81)	0.48 (1.65)	0.26 (0.97)	1.18 (4.42)	0.70
IL-5	13.40 (70.15)	4.53 (28.88)	0.00 (0.00)	1.54 (5.78)	0.00 (0.00)	0.69
IL-12	37.22 (67.20)	30.62 (83.68)	8.32 (15.08)	1.91 (6.53)	30.61 (111.32)	0.14
IL-1ra	29.14 (44.18)	27.55 (40.46)	26.22 (48.64)	11.01 (13.19)	21.01 (34.90)	0.32
IL-2	1.67 (5.85)	0.48 (2.40)	0.17 (0.73)	0.22 (0.83)	0.74 (2.86)	0.97
IL-17	1.87 (10.09)	0.54 (2.71)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	3.28 (12.69)	0.64
IL-2 R	45.78 (66.29)	44.83 (63.98)	57.36 (88.23)	14.73 (19.09)	23.06 (53.08)	0.10
IL-4	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.12 (0.49)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.24
IL-8	171.91 (373.13)	171.78 (815.11)	32.14 (55.39)	23.51 (60.31)	8.00 (8.87)	0.74
GM-CSF (pg/mL)	0.02 (0.09)	0.50 (3.20)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.84
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	0.10 (0.55)	0.06 (0.25)	0.00 (0.00)	0.05 (0.17)	0.00 (0.00)	0.62
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	9.62 (36.34)	1.40 (6.31)	0.00 (0.00)	0.30 (0.79)	0.00 (0.00)	0.41
sTNF-R2 (pg/mL)	8762.01 (4898.91)	8974.99 (5980.00)	10334.84 (5538.98)	6120.59 (3712.33)	6908.42 (5400.52)	0.18
sTNF-R1 (pg/mL)	367.53 (340.92)	387.53 (340.92)	402.75 (333.67)	227.26 (223.08)	236.07 (286.95)	0.14
Leptin (pg/mL)	2281.57 (1884.85) ab	3252.98 (2498.53) a	3036.84 (2895.38) ab	1120.04 (1304.47) b	1542.49 (1408.07) ab	< 0.01
BDNF (pg/mL)	30695.56 (19556.01)	32381.95 (21564.12)	36312.69 (15664.21)	24665.82 (14962.30)	25368.72 (21047.08)	0.28

AGP: acid glycoprotein; TC: total cholesterol; LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; TG: triglycerides; CRP: C-reactive protein; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase; TSH: thyroid stimulating hormone; ESR: erythrocyte sedimentation rate; AOPP: advanced oxidation protein products; SH: sulfhydryl; NOx: nitric oxide metabolites; TRAP/UA: total radical-trapping antioxidant parameter ( $\mu\text{M}$ ) corrected by uric acid (mg/dL); LOOH: lipid hydroperoxides; RLU: relative light units; IL-1 $\beta$ : interleukin 1  $\beta$ ; IL-10: interleukin 10; IL-13: interleukin 13; IL-6: interleukin 6; IL-7: interleukin 7; IL-15: interleukin 15; IL-5: interleukin 5; IL-12: interleukin 12; IL-1ra: interleukin 1 receptor antagonist; IL-2: interleukin 2; IL-17: interleukin 17; IL-2R: interleukin 2 receptor; IL-4: interleukin 4; IL-8: interleukin 8; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IFN- $\gamma$ : interferon  $\gamma$ ; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor  $\alpha$ ; sTNF-R2: soluble tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor 2; sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor 1; BDNF: brain derived neurotrophic factor.

**Table 3.** Pearson Correlation Coefficient for some clinical data and biomarkers in Bipolar Disorder (non-remitted and remitted phases), Major Depressive Disorder (non-remitted and remitted phases), and Controls.

Variable 1	Variable 2	Controls n = 29	Non-remitted BD	Remitted BD	Non-remitted MDD	Remitted MDD
			HDRS > 7 n = 45	HDRS ≤ 7 n = 18	HDRS > 7 n = 14	HDRS ≤ 7 n = 15
BMI	CRP	0.033	<b>0.418*</b>	0.423	<b>0.643*</b>	<b>0.545*</b>
BMI	Leptin	0.153	<b>0.572*</b>	0.376	<b>0.620*</b>	<b>0.669*</b>
Leptin	Insulin	0.344	<b>0.345*</b>	0.255	<b>0.717*</b>	<b>0.736*</b>
Unproductive days	Emotional abuse	0.131	<b>0.404*</b>	-0.144	-0.318	-0.201
BMI	Emotional neglet	0.238	-0.019	<b>0.538*</b>	0.168	0.403
BMI	Physical neglet	0.255	0.124	<b>0.578*</b>	-0.233	0.363
Duration of illness	Physical abuse	-	0.007	<b>0.536*</b>	0.417	-0.096
Social disability	life Emotional abuse	-0.690	0.283	<b>0.638*</b>	-0.196	0.491
Family disability	life Emotional neglet	0.353	0.160	<b>0.618*</b>	-0.165	0.091
Family disability	life Physical neglet	0.268	0.001	<b>0.647*</b>	-0.118	0.466
Work absences	Physical abuse	-	0.088	<b>0.597*</b>	-0.236	-0.126
Leptin	IL-12	-0.310	0.098	<b>0.533*</b>	0.506	-0.279
Leptin	Castelli I	-0.085	0.236	0.004	<b>0.547*</b>	0.311
Leptin	Castelli II	-0.075	0.249	0.013	<b>0.712*</b>	0.269
Leptin	IL-6	0.213	-0.057	0.208	<b>0.682*</b>	-0.264
Leptin	IL-1ra	-0.182	0.231	0.086	<b>0.529*</b>	0.167
Leptin	Fagerström	-	-0.047	-0.242	<b>-0.593*</b>	-0.181
Leptin	Duration of illness	-	0.135	-0.011	<b>0.668*</b>	-0.057
Depressive episodes	Hospitalizati on	-	-0.070	0.034	<b>0.950*</b>	-
IL-15	Physical neglet	-0.168	-0.208	0.067	<b>0.534*</b>	-0.216
IL-2	Physical neglet	-0.185	-0.191	0.054	<b>0.534*</b>	-0.228
IL-6	Age at onset of mood disorder	-	-0.204	0.180	-0.415	<b>0.646*</b>
IL-6	IL-7	-0.033	0.118	-	-0.077	<b>0.993*</b>
Leptin	ESR	0.192	0.096	0.151	-0.028	<b>0.614*</b>
Depressive episodes	Physical abuse	-0.800	0.368	0.210	-0.270	<b>0.627*</b>

Depressive episodes		Emotional abuse	-0.161	0.189	0.023	-0.393	<b>0.622*</b>
Social disability	life	Physical abuse	0.148	0.196	0.381	-0.373	<b>0.661*</b>
Family disability	life	Sexual abuse	0.062	0.100	0.128	-0.089	<b>0.542*</b>
Family disability	life	Physical abuse	-0.106	-0.008	0.309	-0.144	<b>0.764*</b>
Family disability	life	Emotional abuse	-0.097	0.139	0.377	-0.183	<b>0.548*</b>
ESR		Emotional neglect	0.307	-0.043	0.211	-0.100	<b>0.548*</b>
IL-6		IL-1 $\beta$	0.092	-0.019	<b>0.880*</b>	-0.216	<b>0.880*</b>
IL-6		IL-15	-0.048	0.043	<b>0.969*</b>	-0.077	<b>0.999*</b>
IL-6		IL-10	0.092	-0.019	<b>0.880*</b>	-0.216	<b>0.927*</b>
Leptin		TC	-0.097	0.173	0.100	<b>0.547*</b>	<b>0.524*</b>

## 6. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nossos achados sugerem implicações para a prática clínica. Pacientes com depressão bipolar em fase aguda e em remissão apresentam semelhanças e diferenças de pacientes depressivos unipolares em ambas as fases em características clínicas, comorbidades com síndrome metabólica e obesidade, prejuízo funcional e em biomarcadores inflamatórios, metabólicos e de estresse oxidativo. Psiquiatras clínicos devem olhar além da tradicional apresentação sintomática.

Além disso, a avaliação da fase e dos biomarcadores nas depressões bipolar e unipolar pode representar um potencial alvo para o tratamento. Alguns suplementos com características anti-inflamatórias e antioxidantes como S-adenosilmetionina, metilfolato, ômega-3 e vitamina D podem ser usados por pacientes depressivos (bipolar ou unipolar) que tenham alteração nos biomarcadores (92). O tratamento adjunto aos estabilizadores de humor e/ou antipsicóticos com alopurinol em pacientes bipolares com hiperuricemia tem sido avaliado em vários estudos (93-97). Infliximab, um antagonista do TNF- $\alpha$ , foi usado para o tratamento de depressão resistente em pacientes com PCR > 5 mg/L com resultados promissores (98).

## REFERÊNCIAS

1. Kessler RC, Aguilar-Gaxiola S, Alonso J, Chatterji S, Lee S, Ormel J, et al. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. *Epidemiologia e psichiatria sociale*. 2009;18(01):23-33.
2. Murphy JM, Monson RR, Olivier DC, Sobol AM, Leighton AH. Affective disorders and mortality: a general population study. *Archives of General Psychiatry*. 1987;44(5):473-80.
3. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, 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*. 2013;380(9859):2197-223.
4. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*: American Psychiatric Pub; 2013.
5. Ávila CC, Cabello M, Cieza A, Vieta E, Ayuso-Mateos JL. Functioning and disability in bipolar disorders: a systematic review of literature using the ICF as a reference. *Bipolar disorders*. 2010;12(5):473-82.
6. Cohen RM, Greenberg JM, IsHak WW. Incorporating multidimensional patient-reported outcomes of symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression to measure treatment impact and recovery in MDD. *JAMA psychiatry*. 2013;70(3):343-50.
7. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 2004;161(2):262-70.
8. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):804-17.
9. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC medicine*. 2013;11(1):200.
10. Barbosa IG, Rocha NP, Huguet RB, Ferreira RA, Salgado JV, Carvalho LA, et al. Executive dysfunction in euthymic bipolar disorder patients and its association with plasma biomarkers. *J Affect Disord*. 2012;137(1-3):151-5.
11. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M, Mascarenhas M, Vargas AE, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2009;116(3):214-7.

12. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
13. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2014;169:15-20.
14. Kim Y-K, Jung H-G, Myint A-M, Kim H, Park S-H. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2007;104(1):91-5.
15. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *New England journal of medicine*. 1999;340(6):448-54.
16. Dargél AA, Godin O, Kapczinski F, Kupfer DJ, Leboyer M. C-reactive protein alterations in bipolar disorder: a meta-analysis. 2015.
17. Anderson G, Berk M, Dean O, Moylan S, Maes M. Role of immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways in the etiology of depression: therapeutic implications. *CNS drugs*. 2014;28(1):1-10.
18. Chahine EF. Child Abuse and Its Relation to Quality of Life of Male and Female Children. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*. 2014;159:161-8.
19. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;186(2):121-5.
20. Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush AJ, Schatzberg AF, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(24):14293-6.
21. Noto MN, Noto C, Caribé AC, Miranda-Scippa Â, Nunes SO, Chaves AC, et al. Clinical characteristics and influence of childhood trauma on the prodrome of bipolar disorder. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2015;37(4):280-8.
22. Watson S, Gallagher P, Dougall D, Porter R, Moncrieff J, Ferrier IN, et al. Childhood trauma in bipolar disorder. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*. 2013:0004867413516681.
23. Kemp DE, Gao K, Chan PK, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. *Bipolar Disord*. 2010;12(4):404-13.
24. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Goldstein BI, Taylor VH, Schaffer A, Beaulieu S, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid

metabolic disorders. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2012;24(1):69-81.

25. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Soczynska JK, Kennedy SH. Obesity in bipolar disorder and major depressive disorder: results from a national community health survey on mental health and well-being. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2006;51(5):274-80.

26. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Compêndio de Psiquiatria-: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica*: Artmed Editora; 2016.

27. Keck PE, McElroy SL, Arnold LM. Bipolar disorder. *Medical Clinics of North America*. 2001;85(3):645-61.

28. Rock P, Roiser J, Riedel W, Blackwell A. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological medicine*. 2014;44(10):2029.

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

30. Tohen M, Hennen J, Zarate Jr CM, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, et al. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *American Journal of Psychiatry*. 2000;157(2):220-8.

31. Azar R, Mercer D. Mild depressive symptoms are associated with elevated C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels during early to midgestation: a prospective pilot study. *Journal of Women's Health*. 2013;22(4):385-9.

32. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*. 2009;65(9):732-41.

33. Thomas AJ, Davis S, Morris C, Jackson E, Harrison R, O'Brien JT. Increase in interleukin-1 $\beta$  in late-life depression. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(1):175-7.

34. Müller N, Schwarz M. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Nature Publishing Group*; 2007.

35. Walker A, Kavelaars A, Heijnen C, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacological reviews*. 2014;66(1):80-101.

36. Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, Lapidus M, Grunebaum MF, Oquendo MA, et al. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain, behavior, and immunity*. 2011;25(6):1272-8.

37. Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar disorder and inflammation. *Psychiatric Clinics of North America*. 2016;39(1):125-37.

38. Fiedorowicz JG, Prossin AR, Johnson CP, Christensen GE, Magnotta VA, Wemmie JA. Peripheral inflammation during abnormal mood states in bipolar I disorder. *Journal of affective disorders*. 2015;187:172-8.
39. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biological psychiatry*. 2013;74(1):15-25.
40. Munkholm K, Vinberg M, Kessing LV. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2013;144(1):16-27.
41. Munkholm K, Brauner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2013;47(9):1119-33.
42. Bai YM, Su TP, Li CT, Tsai SJ, Chen MH, Tu PC, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar disorders*. 2015;17(3):269-77.
43. Stefanescu C, Ciobica A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. *Journal of affective disorders*. 2012;143(1):34-8.
44. Maes M, Galecki P, Chang YS, Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(3):676-92.
45. Ohmori H, Kanayama N. Immunogenicity of an inflammation-associated product, tyrosine nitrated self-proteins. *Autoimmunity reviews*. 2005;4(4):224-9.
46. Owen A, Batterham M, Probst Y, Grenyer B, Tapsell LC. Low plasma vitamin E levels in major depression: diet or disease? *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(2):304-6.
47. Kodydková J, Vávrová L, Zeman M, Jiráček R, Macášek J, Staňková B, et al. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clinical biochemistry*. 2009;42(13):1368-74.
48. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Lower plasma Coenzyme Q 10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor to cardiovascular disorder in that illness. *Neuroendocrinology Letters*. 2009;30(4):462-9.
49. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. 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 endocrinology letters*. 2010;32(2):133-40.

50. Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R. Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Report*. 2003;8(6):365-70.

51. Khaleghipour S, Masjedi M, Ahade H, Enayate M, Pasha G, Nadery F, et al. Morning and nocturnal serum melatonin rhythm levels in patients with major depressive disorder: an analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2012;130(3):167-72.

52. Pasco JA, Jacka FN, Williams LJ, Evans-Cleverdon M, Brennan SL, Kotowicz MA, et al. Dietary selenium and major depression: a nested case-control study. *Complementary therapies in medicine*. 2012;20(3):119-23.

53. Cumurcu BE, Ozyurt H, Etikan I, Demir S, Karlidag R. Total antioxidant capacity and total oxidant status in patients with major depression: impact of antidepressant treatment. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2009;63(5):639-45.

54. Berk M, Conus P, Kapczinski F, Andreazza AC, Yücel M, Wood SJ, et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust*. 2010;193(4 Suppl):S36-40.

55. Heim C, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(6):693-710.

56. Álvarez M-J, Roura P, Osés A, Foguet Q, Solà J, Arrufat F-X. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *The Journal of nervous and mental disease*. 2011;199(3):156-61.

57. Price LH, Kao H-T, Burgers DE, Carpenter LL, Tyrka AR. Telomeres and early-life stress: an overview. *Biological psychiatry*. 2013;73(1):15-23.

58. Etain B, Henry C, Bellivier F, Mathieu F, Leboyer M. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2008;10(8):867-76.

59. Etain B, Mathieu F, Henry C, Raust A, Roy I, Germain A, et al. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *Journal of traumatic stress*. 2010;23(3):376-83.

60. Goldstein BI, Liu SM, Zivkovic N, Schaffer A, Chien LC, Blanco C. The burden of obesity among adults with bipolar disorder in the United States. *Bipolar disorders*. 2011;13(4):387-95.

61. Milaneschi Y, Lamers F, Bot M, Drent ML, Penninx BW. Leptin dysregulation is

specifically associated with major depression with atypical features: Evidence for a mechanism connecting obesity and depression. *Biological psychiatry*. 2015.

62. Milaneschi Y, Simonsick EM, Vogelzangs N, Strotmeyer ES, Yaffe K, Harris TB, et al. Leptin, abdominal obesity and onset of depression in older men and women. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012;73(9):1205.

63. Morris AA, Ahmed Y, Stoyanova N, Hooper WC, De Staerke C, Gibbons G, et al. The association between depression and leptin is mediated by adiposity. *Psychosomatic medicine*. 2012;74(5):483.

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

65. Thomas C, Hypponen E, Power C. Obesity and type 2 diabetes risk in midadult life: the role of childhood adversity. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1240-9.

66. Chaney A, Carballedo A, Amico F, Fagan A, Skokauskas N, Meaney J, et al. Effect of childhood maltreatment on brain structure in adult patients with major depressive disorder and healthy participants. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. 2014;39(1):50.

67. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2011;124(6):427-34.

68. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(4):641.

69. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental psychobiology*. 2010;52(7):671-90.

70. Krug EG, Mercy JA, Dahlberg LL, Zwi AB. The world report on violence and health. *The lancet*. 2002;360(9339):1083-8.

71. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(2):764-85.

72. Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAdS, Hallak JEC, Labate CM, Zuardi AW. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2001;23:156-9.

73. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
74. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Arch clin psychiatry (São Paulo, Impr)*. 1998;25(5):262-72.
75. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
76. Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9):1429-39.
77. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996;11 Suppl 3:89-95.
78. Sheehan DV, Harnett-Sheehan K, Spann ME, Thompson HF, Prakash A. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26(2):75-83.
79. Sheehan KH, Sheehan DV. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008;23(2):70-83.
80. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, Walker E, Pogge D, Ahluvalia T, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl*. 2003;27(2):169-90.
81. Grassi-Oliveira R, Stein LM, Pezzi JC. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Revista de Saúde Pública*. 2006;40:249-55.
82. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, FAGERSTROM KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British journal of addiction*. 1991;86(9):1119-27.
83. Carmo Jd, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. *Rev Bras Med*. 2002;59(1/2):73-80.
84. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*.

2009;120(16):1640-5.

85. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.

86. Masana L, Mangas A, Hernandez-Mijares A, Gonzalez-Santos P. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular health and risk management*. 2009;5:1033-42.

87. Repetto M, Reides C, Gomez Carretero ML, Costa M, Griemberg G, Llesuy S. Oxidative stress in blood of HIV infected patients. *Clin Chim Acta*. 1996;255(2):107-17.

88. Hanasand M, Omdal R, Norheim KB, Gøransson LG, Brede C, Jonsson G. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clinica chimica acta*. 2012;413(9):901-6.

89. Flecha BG, Llesuy S, Boveris A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radical Biology and Medicine*. 1991;10(2):93-100.

90. Panis C, Herrera A, Victorino V, Campos F, Freitas L, De Rossi T, et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast cancer research and treatment*. 2012;133(1):89-97.

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

92. Sarris J, Murphy J, Mischoulon D, Papakostas GI, Fava M, Berk M, et al. Adjunctive nutraceuticals for depression: a systematic review and meta-analyses. *American Journal of Psychiatry*. 2016;173(6):575-87.

93. Bishnoi RJ. Clinical potential of allopurinol in the treatment of bipolar disorder. *Indian journal of psychological medicine*. 2014;36(2):218.

94. Machado-Vieira R. Purinergic system in the treatment of bipolar disorder: uric acid levels as a screening test in mania. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2012;32(5):735-6.

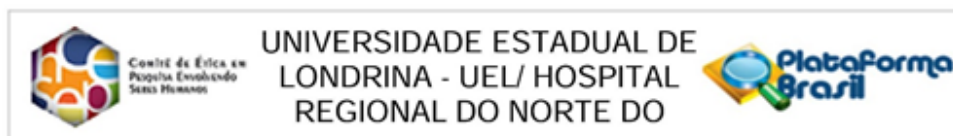
95. Machado-Vieira R, Lara DR, Souza DO, Kapczinski F. Therapeutic efficacy of allopurinol in mania associated with hyperuricemia. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2001;21(6):621-2.

96. Machado-Vieira R, Soares JC, Lara DR, Luckenbaugh DA, Busnello JV, Marca G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled 4-week study on the efficacy and safety of the purinergic agents allopurinol and dipyridamole adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008;69(8):1237.

97. Weiser M, Burshtein S, Gershon AA, Marian G, Vlad N, Grecu IG, et al. 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 disorders*. 2014;16(4):441-7.
98. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA psychiatry*. 2013;70(1):31-41.

**ANEXOS**

## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

**Pesquisador:** Sandra Nunes

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 34935814.2.0000.5231

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

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

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.177.978

**Data da Relatoria:** 07/08/2015

#### Apresentação do Projeto:

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

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

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

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

**Endereço:** PROPPG - LABESC - Sala 3

**Bairro:** Campus Universitário

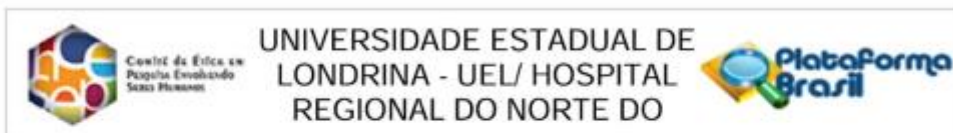
**CEP:** 86.057-970

**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**Telefone:** (43)3371-5455

**E-mail:** cep268@uel.br



Continuação do Parecer: 1.177.978

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

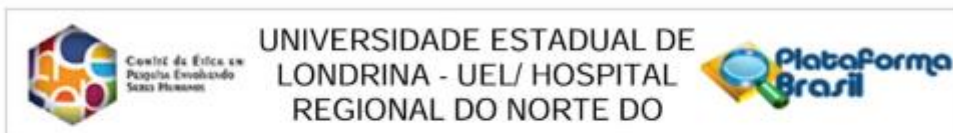
Todos os participantes darão seu consentimento informado para participar do estudo, após a aprovação da pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa na universidade estadual de Londrina (UEL).

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

#### Objetivo da Pesquisa:

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

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



Continuação do Parecer: 1.177.978

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

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

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

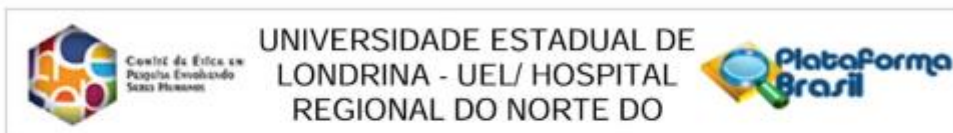
Como benefícios diretos espera-se que Pacientes portadores do transtorno afetivo bipolar e do transtorno por uso de tabaco, que apresentarem alterações em biomarcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e síndrome metabólica na fase basal do tratamento, possam ter redução das alterações destes biomarcadores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

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

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

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

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



Continuação do Parecer: 1.177.978

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

A pesquisadora afirma que não haverá guarda de material biológico.

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

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

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

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

**Recomendações:**

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

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

**Situação do Parecer:**

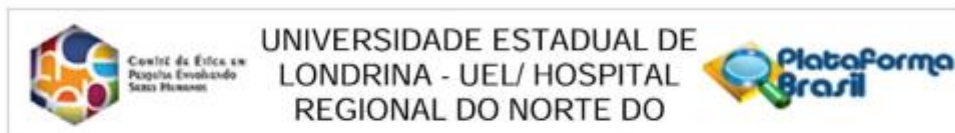
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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



Continuação do Parecer: 1.177.978

LONDRINA, 10 de Agosto de 2015

---

**Assinado por:**  
**Paula Mariza Zedu Alliprandini**  
**(Coordenador)**

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

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Prezado (a) senhor (a):

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

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

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

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de mais esclarecimentos pode nos contatar (Sandra Odebrecht Vargas Nunes, e-mail: [sandranunes@sercomtel.com.br](mailto:sandranunes@sercomtel.com.br) , telefone: (43) 3323-8210, Heber Odebrecht Vargas, e-mail: [hebervargas@sercomtel.com.br](mailto:hebervargas@sercomtel.com.br) , Décio Sabattini Barbosa, e-mail: [sabattini@sercomtel.com.br](mailto:sabattini@sercomtel.com.br), telefone: (43) 3371-2451) ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade

Estadual de Londrina, situado junto ao LABESC – Laboratório Escola, no Campus Universitário, telefone 3371-5455 ou por e-mail: [cep268@uel.br](mailto:cep268@uel.br).

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

Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

Pesquisador responsável:

RG: \_\_\_\_\_

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

Assinatura (ou impressão dactiloscópica):

\_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Rubrica pesquisador

## INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

AMBULATÓRIO DE PSIQUIATRIA – AVALIAÇÃO CLÍNICA

Instrumento Número: |\_|\_|\_|. Data da primeira avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Etiqueta de Identificação

Telefone do paciente: \_\_\_\_\_

Entrevistador: \_\_\_\_\_

### SEÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA

A – Soc1 - RG do paciente

\_\_\_\_\_

B – Soc2 - Data de nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

C – Soc3 - Idade (em anos):

D – Soc4 - Naturalidade

0 – Brasil

1 – outros

E – Soc5 - Sexo

0 – feminino

1 – homem

F – Soc6 - Situação conjugal

0 – solteiro(a)

1 – união estável

2 – separado/divorciado(a)

3 – viúvo(a)

G – Soc7 - Cor da pele

0 – branca

1 – negra

2 – amarela

3 – mulato

4 – pardo

5 – Indígena

H – Soc8 – Anos de estudo

I – Soc9 - Reside

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

J – Soc10 - Renda familiar

- 0 – menor que um salário mínimo
- 1 – um salário mínimo
- 2 – > 1 salário e ≤ 2 salários mínimos
- 3 - > 2 salários e ≤ 3 salários
- 4 - > 3 salários e ≤ 4 salários
- 5 - ≥ 5 salários

K – Soc11 – Quantas pessoas vivem desta renda?

--	--

L – Soc12 - Situação laboral

- 0 – trabalha
- 1 – desempregado
- 2 – auxílio – doença
- 3 – seguro-desemprego
- 4 – aposentado
- 5 – trabalho não remunerado

## SEÇÃO DE TRANSTORNOS DE HUMOR

### SCID – EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

Codificar o número de episódios depressivos

#### SCID – EPISÓDIO MANÍACO

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1- sim

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

0 – não  
1- sim

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

0 – não  
1- sim

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

0 – não  
1 – sim

AK – SC-A24 - SE NÃO HOUVER AUMENTO DE ATIVIDADE:  
Você estava fisicamente irrequieto? (Quanto isto era desagradável?) ...você fez alguma coisa que poderia ter causado problemas para você ou para sua família? (Comprar coisas das quais não precisava? Qualquer comportamento sexual que não era normal para você? Dirigir de maneira imprudente?) (CRITÉRIO B7)

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

Codificar o número de episódios maníacos

--	--

SCID – EPISÓDIO HIPOMANÍACO

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

Codificar o número de episódios hipomaníacos

--	--

## SCID – TRANSTORNOS DE HUMOR

### CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

--	--	--	--	--

## CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

BN – SC - D9 – Especifique o episódio atual

--	--	--	--	--	--

## CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não

1 – sim

BQ – SC-D1''' - Indicar o tipo: Transtorno Ciclotímico ou Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação

--	--	--	--	--

### CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

--	--	--	--	--

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

0 – controle

1 – TAB tipo I

2 – TAB tipo II

3 – ciclador rápido

4 – ciclotimia

5 – TAB Sem Outra Especificação

6 – Depressão Maior (unipolar)

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

--	--

0 – eutímia

1 – até um mês

2 – entre 1 e 2 meses

3 – entre 2 e 3 meses....

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

--	--

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

0 – controle

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

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

--	--

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

0 – não bipolar.

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

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

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

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

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

0 – não resistente

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

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

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

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

5 – resistência ao estágio 4 + resistência a ECT bilateral

99999 – não fez tratamento para depressão

HAMILTON – DEPRESSÃO

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

1. Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

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

Você tem chorado?

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

0 – ausente

1 – sentimentos relatados somente se perguntados

2 – sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

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

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

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

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

SE SIM: quais foram esses pensamentos?

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

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

Você sente que está sendo punido ficando doente?

#### CD - HAM2 – SENTIMENTOS DE CULPA

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

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

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

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

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

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

#### CE - HAM3 – SUICÍDIO

0 – ausente

1- acha que não vale a pena viver

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

3- ideias ou atitudes suicidas

4- tentativas de suicídio

4. Como tem sido seu sono na última semana?

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

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

#### CF - HAM4 – INSÔNIA INICIAL

0- sem dificuldades para iniciar o sono

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

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

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

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

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

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

#### CG - HAM5 – INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0- sem dificuldade

1- queixa de agitação e perturbação durante a noite

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

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

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

#### CH - HAM6 – INSÔNIA TARDIA

0- sem dificuldade

1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir

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

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

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

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

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?

(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

#### CI - HAM7 – TRABALHO E ATIVIDADES

0- sem dificuldades

1- pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionados a atividades, trabalho ou passatempos

2- perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou outras atividades)

3- diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente ocupa-se por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos) com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria

4- parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda.

8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

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

0 - pensamentos e fala normais

1 - lentificação discreta à entrevista

2 - lentificação óbvia durante à entrevista

3 - entrevista difícil

4 - estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

#### CK - HAM9 – AGITAÇÃO

0 - nenhuma

1 – inquietação

2 - mexe as mãos, cabelos etc.;

3 - movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista

4 - retorce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

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

CL - HAM10 – ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0 - sem dificuldade
- 1 - tensão e irritabilidade subjetivas
- 2 - preocupa-se com trivialidades
- 3 - atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- 4 - paciente expressa medo sem ser perguntado

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

*Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.*

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

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

CM - HAM11 – ANSIEDADE – SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:

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

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar frequentemente

Sudorese

- 0 - ausente
- 1 - duvidoso ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados
- 2 - leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes
- 3 - moderado: mais do que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal
- 4 - grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente

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

Você tem tido que se forçar a comer?

As outras pessoas têm que insistir para você comer?

CN - HAM12 – SINTOMAS SOMÁTICOS – GASTRINTESTINAIS

0 – nenhum

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

2 - dificuldade para comer se não insistirem

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

Você se sente cansado o tempo todo?

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

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

## CO - HAM13- SINTOMAS SOMÁTICOS – GERAIS

0 - nenhum

1 - peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, na cabeça ou nos músculos.

Perda de energia e fadiga

2 - qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

14. Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho, mas sobre seu interesse por sexo- o quanto você tem pensado nisso?)

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (em relação à época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

## CP - HAM14 - SINTOMAS GENITAIS

0 - ausentes

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

2 - óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

15. Na última semana, o quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que você pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: Como o quê, por exemplo? Com que freqüência isso tem ocorrido?

## CQ - HAM15 – HIPOCONDRIA

0 - ausente

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

2 - preocupação com a saúde

3 - queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.

4 - delírios hipocondríacos

16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

## CR - HAM16 – PERDA DE PESO

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

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

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

17. Avaliação baseada na observação

## CS - HAM17 – CRÍTICA (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA)

0 - reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento

1 - reconhece estar, mas atribui a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso etc.

2 - nega estar doente

## COLUMBIA – SUICÍDIO

### IDEAÇÃO SUICIDA

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

#### 1. Desejo de estar morto/a

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

#### 2. Pensamentos suicidas ativos não-específicos

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

*Você já pensou realmente em se matar?*

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

*Você tem pensado em como poderia fazer isso?*

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

5. Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

### **INTENSIDADE DA IDEACÃO**

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

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

0 – nenhum

1 – Desejo de estar morto/a

2 – Pensamentos suicidas ativos não-específicos

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

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

5 - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

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

0 – nenhum

1 – Desejo de estar morto/a

- 2 – Pensamentos suicidas ativos não-específicos
- 3 - Ideação suicida ativa com algum método (sem plano) sem intenção de agir
- 4 – Ideação suicida ativa com alguma intenção de agir, sem plano específico
- 5 - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

*Quantas vezes você teve esses pensamentos?*

EA – Col7a – Frequência durante a vida.

- 0 – nunca
- 1 - Menos de uma vez por semana
- 2 - Uma vez por semana
- 3 - 2-5 vezes por semana
- 4 - Todos os dias ou quase todos os dias
- 5 - Muitas vezes por dia

EB – Col7b – Frequência no último mês.

- 0 – nunca
- 1 - Menos de uma vez por semana
- 2 - Uma vez por semana
- 3 - 2-5 vezes por semana
- 4 - Todos os dias ou quase todos os dias
- 5 - Muitas vezes por dia

*Quando você tem esses pensamentos, quanto tempo eles duram?*

EC – Col8a – Duração durante a vida.

- 0 – não se aplica
- 1 - Passageiros - alguns segundos ou minutos
- 2 - Menos de 1 hora/algum tempo
- 3 - 1-4 horas / muito tempo
- 4 - 4-8 horas / a maior parte do dia
- 5 - Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos

ED – Col8b – Duração no último mês.

- 0 – não se aplica
- 1 - Passageiros - alguns segundos ou minutos
- 2 - Menos de 1 hora/algum tempo
- 3 - 1-4 horas / muito tempo
- 4 - 4-8 horas / a maior parte do dia
- 5 - Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos

EE- Col9a – Controle durante a vida.

- 99999 – não se aplica
- 1 - É capaz de controlar os pensamentos facilmente
- 2 - Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade
- 3 - Pode controlar os pensamentos com alguma dificuldade
- 4 - Pode controlar os pensamentos com muita dificuldade
- 5 - É incapaz de controlar os pensamentos
- 0 - Não tenta controlar os pensamentos.

EF- Col9b – Controle no último mês.

- 99999 – não se aplica
- 1 - É capaz de controlar os pensamentos facilmente

- 2 - Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade
- 3 - Pode controlar os pensamentos com alguma dificuldade
- 4 - Pode controlar os pensamentos com muita dificuldade
- 5 - É incapaz de controlar os pensamentos
- 0 - Não tenta controlar os pensamentos.

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

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

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

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

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

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

EI – Col11a - Razões para ideação durante a vida.

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

EJ – Col11b - Razões para ideação no último mês.

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

**COMPORTAMENTO SUICIDA**

Um ato potencialmente autolesivo cometido com ao menos algum desejo de morrer, *como resultado da ação*. O comportamento foi, em parte, pensado como um método para se matar. A intenção não precisa ser de 100%. Se existe *qualquer* intenção / desejo de morrer associado ao ato, este pode ser considerado como uma tentativa de suicídio efetiva. *Não é necessário haver qualquer lesão ou ferimento*, apenas um potencial para lesionar ou ferir. Se a pessoa puxa o gatilho com a arma na boca, mas a arma está quebrada, e então não resulta em lesões, este ato é considerado como uma tentativa. Inferindo intenção: Mesmo que a pessoa negue a intenção / o desejo de morrer, esta deve ser inferida clinicamente a partir do comportamento ou das circunstâncias. Por exemplo, a única intenção que se pode inferir de um ato altamente letal que, obviamente, não é um acidente, é a intenção de suicídio (p.ex., tiro na cabeça, pular da janela de um andar alto). Também se deve inferir intenção de morrer, se alguém nega esta intenção, mas pensa que o que fez poderia ser letal.

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

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

*Você\_\_\_ como uma maneira de pôr fim à sua vida?*

*Você queria morrer (nem que fosse só um pouquinho) quando você\_\_\_?*

*Você estava tentando pôr um fim à sua vida quando você\_\_\_?*

*Ou Você pensou que era possível ter morrido com\_\_\_?*

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

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

--	--

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

--	--

EM – Col13a - Comportamento autolesivo não suicida durante a vida

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

Tentativa interrompida:

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

Overdose: A pessoa tem pílulas na mão, mas é impedida de ingeri-las. Uma vez que ela tenha ingerido qualquer quantidade de pílulas, o ato se torna uma tentativa e não uma tentativa interrompida. Tiro: a pessoa tem uma arma apontada para si, a arma é retirada

por outra pessoa ou de alguma forma ela é impedida de puxar o gatilho. Uma vez que ela puxar o gatilho, mesmo que a arma não dispare é considerado como uma tentativa. Pular:

A pessoa está pronta para pular, é agarrada e retirada da beirada. Enforcamento: A pessoa tem um laço em torno do pescoço, mas ainda não começou a se enforçar - é impedida de fazer isso.

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

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

--	--

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

--	--

Tentativa abortada:

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

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

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

--	--

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

--	--

Atos ou comportamentos preparatórios:

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

*Responder somente para tentativas efetivas*

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

0 - Ausência de danos físicos ou danos físicos muito leves

1 - Danos físicos leves (p .ex., letargia da fala, queimaduras de primeiro grau, sangramentos leves, entorses)

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

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

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

#### YOUNG – MANIA

EX - YOUNG1 - Humor e afeto elevados

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

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

EY - YOUNG2 - Energia aumentada

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

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

## EZ - YOUNG3 - Interesse sexual

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

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

## FA - YOUNG4 – Sono

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

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

## FB - YOUNG5 – Irritabilidade

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

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

## FC - YOUNG6 – Fala - velocidade e quantidade

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

- 0 - Sem aumento
- 2 - Percebe-se mais falante do que o seu habitual
- 4 - Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborreico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala)
- 6 - Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador)
- 8 - Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

FD - YOUNG7 – Linguagem - Distúrbio do pensamento

*Observação direta*

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

FE - YOUNG8 – Conteúdo

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

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

FF - YOUNG9 - Comportamento disruptivo agressivo

*Observação direta*

- 0 - Ausente, cooperativo
- 2 - Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado

- 4 - Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada
- 6 - Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

#### FG - YOUNG10 – Aparência

##### *Observação direta*

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

#### FH - YOUNG11 - Insight (discernimento)

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

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

#### Seção de ansiedade

##### SCID PARA TRANSTORNO DE PÂNICO

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

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

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

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

*Durante esse ataque...*

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

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

0 – não

1 – sim

...você suava?

FO – SC-F5 - (2) sudorese

0 – não

1 – sim

...você teve tremores ou estremecimentos?

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...parecia que você estava asfixiado?

FR – SC-F8 - (5) sensações de asfixia

0 – não

1 – sim

...você sentiu dor ou pressão no peito?

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...você teve medo de morrer?

FX – SC- F14 - (11) medo de morrer

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

## CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DE PÂNICO COM AGORAFOBIA

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

SE SIM: Fale-me sobre isso...

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

#### TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

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

SE O PACIENTE NÃO ESTIVER CERTO DO SIGNIFICADO:

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

GM – SC-F29 - OBSESSÕES: (1), (2), (3) E (4) SÃO CODIFICADOS COMO “+” (F25 – F28 são 1)

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

## TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

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

SE ALGUM EVENTO É CITADO: Às vezes essas coisas ficam voltando à cabeça em pesadelos, lampejos ou pensamentos que a pessoa não consegue se livrar. Isso já aconteceu com você?

SE NÃO: E quanto a ficar muito transtornado em uma situação que lhe lembrava uma dessas coisas terríveis?

GW- SC-F39 - História positiva para evento traumático

0 – não

1 – sim

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

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

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

GX – SC-F40 - A. Exposição a um evento traumático no qual os seguintes quesitos estiveram presentes: a pessoa vivenciou, testemunhou ou foi confrontada com um ou mais eventos que envolveram morte ou grave ferimento, reais ou ameaçados, ou uma ameaça à integridade física, própria ou de outros.

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

Por exemplo...

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...você teve dificuldades de concentração?

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

0 – não

1 – sim

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

HQ –SC- F59 - (4) hipervigilância

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

HW - TAG - Paciente tem diagnóstico de TAG?

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI)

Enquanto eu crescia...

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

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

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

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

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

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

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

1 – Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 – Sempre

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

1 – Nunca

- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

IE - QUESI6 - Eu tive que usar roupas sujas.

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

IF - QUESI-7 - Eu me senti amado (a).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1 - Nunca

- 2 - Poucas Vezes
- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes

- 3 - Às vezes
- 4 - Muitas Vezes
- 5 - Sempre

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

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

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

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

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

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

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

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

IW – QUESI-24 - Alguém me molestou.

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

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

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

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

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

- 4 - Muitas Vezes
- 5 – Sempre

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

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

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

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

#### IDATE ESTADO

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

JB – ID-E-1 – Sinto-me calmo.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JC – ID-E-2 – Sinto-me seguro.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JD – ID-E-3 – Estou tenso.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JE – ID-E-4 – Estou arrependido.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JF – ID-E-5 – Sinto-me à vontade.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JG – ID-E-6 – Sinto-me perturbado.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

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

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JI- ID-E- 8 – Sinto-me descansado.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JJ – ID-E-9 – Sinto-me ansioso.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JK – ID-E-10 – Sinto-me “em casa”.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JL – ID-E-11 – Sinto-me confiante.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JM – ID-E-12 – Sinto-me nervoso.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JN – ID-E-13 – Estou agitado.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

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

- 1 – absolutamente não

- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JP – ID-E-15 – Estou descontraído.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JQ – ID-E-16 – Sinto-me satisfeito.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JR – ID-E-17 – Estou preocupado.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JS – ID-E-18 – Sinto-me confuso.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JT – ID-E-19 – Sinto-me alegre.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JU – ID-E-20 – Sinto-me bem.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

I

#### DATE TRAÇO

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

JV – ID-T-1 – Sinto-me bem.

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

JW – ID-T-2 – Canso-me facilmente.

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

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

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

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

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

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

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

KA – ID-T-6 – Sinto-me descansado.

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

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

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

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

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

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

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

KE – ID-T-10 – Sou feliz.

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

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KH – ID-T-13 – Sinto-me seguro.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KJ – ID-T-15 – Sinto-me deprimido.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KK – ID-T-16 – Estou satisfeito.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

- 1 – quase nunca
  - 2 – às vezes
  - 3 – frequentemente
  - 4 – quase sempre
- KO – ID-T-20 – Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas no momento.
- 1 – quase nunca
  - 2 – às vezes
  - 3 – frequentemente
  - 4 – quase sempre

#### Escala de ansiedade de Hamilton

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

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

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

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

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

KR – H.Ans.3 – Medos (De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. - avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).

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

KS – H.Ans.4 – Insônia (Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.)

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

KT- H.Ans.5 – Intelectual cognitivo (Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.)

- 0 – Nenhum

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

KU – H.Ans.6 – Humor Deprimido (Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.)

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

KV – H.Ans.7 - Somatizações Motoras (Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.)

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

KW – H.Ans.8 - Somatizações Sensoriais (Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.)

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

KX – H.Ans.9 - Sintomas Cardiovasculares (Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.)

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

KY – H.Ans.10 - Sintomas Respiratórios (Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.)

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

KZ – H.Ans.11 – Sintomas Gastrointestinais (Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.)

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

LA – H.Ans.12 – Sintomas Genitourinários (Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc).

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

LB – H.Ans.13 – Sintomas autonômicos (Boca seca, rubor, palidez, tendência a sudorese, mãos molhadas, inquietação, tensão, dor de cabeça, pêlos eriçados, tonteiras, etc.)

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

LC – H.Ans.14 – Comportamento durante a entrevista (Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos - tremores, remexer, cacoetes - franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.)

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

#### Seção de tabagismo

LD – Tabaco1 - Diagnóstico do paciente:

- 0 – nunca fumante
- 1 – não fumante – menos de 100 cigarros na vida
- 2 – diagnóstico atual de dependência do tabaco
- 3 – fumante sem uso há 6 meses ou mais (6 meses de abstinência)

LE – Tabaco2 - Com quantos anos você começou a fumar?

--	--

LF – Tabaco3 - Quantos cigarros fuma por dia?

--	--

LG – Tabaco4 - Anos/Maço. (nºcigarros x anos fumando/20)

--	--

L

H – Tabaco5 - Quantas vezes você tentou parar de fumar?

--	--

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

0 – não

1 – sim

LJ – Tabaco7 – Já utilizou psicoterapia (individual ou grupo) para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

LL – Tabaco9 – Já utilizou bupropiona para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

LM – Tabaco10 – Já utilizou vareniclina para parar de fumar?

0 – não

1 – sim

LN – Tabaco11 – Já utilizou outros recursos para parar de fumar? (homeopatia, acupuntura....)

0 – não

1 – sim

LO – Tabaco12 - A última vez que ficou abstinente foi por quanto tempo, em meses?

--	--

LP – Tabaco13 – Você convive com fumantes na sua casa?

0 – não

1 – sim

LQ – Tabaco14 - Tentou parar de fumar nos últimos 3 meses?

0 – não

1 – sim

#### Escala de Tolerância de Fagerström – *Gravidade à Dependência de Nicotina*

LR – FAGER 1 - Quanto tempo depois de acordar fuma o primeiro cigarro?

0 - Após 60 minuto

1 - Entre 31 a 60 minutos

2 - Entre 06 a 30 minutos

3 - Nos primeiros 5 minutos

LS – FAGER 2 - Você acha difícil não fumar em lugares onde é proibido, como em igrejas, bibliotecas, local de trabalho, shoppings, etc?

0 - Não

1 - Sim

LT – FAGER 3 - Qual cigarro do dia traz mais satisfação?

0 - Outros

1 - O primeiro da manhã

LU – FAGER 4 - Quantos cigarros você fuma por dia?

0 - Menos de 10

1 - De 11 a 20

2 - De 21a 30

3 - Mais de 31

LV – FAGER 5 - Você fuma mais pela manhã?

0 - Não

1 - Sim

LW – FAGER 6 - Você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo?

0 - Não

1 - Sim

Escala de abstinência de nicotina de Minnesota (MNWS)

Por favor, dê sua nota de acordo com os últimos 7 dias:

LX– MINNE1 - Raiva, irritabilidade e frustração

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

LY - MINNE2 - Ansiedade e nervosismo

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

LZ – MINNE3 - Humor deprimido e tristeza

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MA – MINNE4 - Desejo e fissura para fumar

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MB – MINNE5 - Dificuldade de concentração

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MC – MINNE6 - Aumento do apetite, fome e ganho de peso

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

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

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

ME - MINNE8 - Incapacidade de relaxar

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MF - MINNE9 - Impaciência

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MG - MINNE10 – Obstipação

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MH - MINNE11 - Tontura

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MI - MINNE12 – Tosse

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MJ - MINNE13 - Pesadelo, sonhos

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

MK - MINNE14 – Náusea

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

ML - MINNE15 - Nó na garganta

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

ASSIST – TABACO (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda ...)

MM –ASSITab1 - Na sua vida você já usou DERIVADOS DO TABACO?

0 – não

3 – sim

MN - ASSITab2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DERIVADOS DO TABACO?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

MO – ASSITab3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DERIVADOS DO TABACO?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

MP – ASSITab4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DERIVADOS DO TABACO resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

MQ – ASSITab5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de DERIVADOS DO TABACO você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

MR – ASSITab6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de DERIVADOS DO TABACO?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

MS – ASSITab7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de DERIVADOS DO TABACO?

0 - NÃO, Nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – ÁLCOOL (cerveja, vinho, destilados – pinga, uísque ...)

MT – ASSIAIc1 - Na sua vida você já usou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – não e 3 – sim

MU – ASSIAIc2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

MV – ASSIAIc3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

MW – ASSIAIc4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de BEBIDAS ALCOÓLICAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

MX – ASSIAIc5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

MY – ASSIAIc6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 - NÃO, Nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

MZ – ASSIAIc7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 - NÃO, Nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – MACONHA (baseado, erva, haxixe ...)

NA – ASSIMac1 - Na sua vida você já usou MACONHA?

0 – não

3 – sim

NB – ASSIMac2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou MACONHA?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

NC – ASSIMac3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir MACONHA?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

ND – ASSIMac4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de MACONHA resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

NE – ASSIMac5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de MACONHA você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

NF – ASSIMac6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de MACONHA?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

NG – ASSIMac7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de MACONHA?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – COCAÍNA/CRACK (pó, pedra, branquinha, nuvem ...)

NH – ASSICoc1 - Na sua vida você já usou COCAÍNA/CRACK?

0 – não

3 – sim

NI – ASSICoc2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou COCAÍNA/CRACK?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

NJ – ASSICoc3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir COCAÍNA/CRACK?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

NK – ASSICoc4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de COCAÍNA/CRACK resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

NL – ASSICoc5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de COCAÍNA/CRACK você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

NM – ASSICoc6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de COCAÍNA/CRACK?

0 - NÃO, Nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

NN – ASSICoc7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de COCAÍNA/CRACK?

0 - NÃO, Nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – ESTIMULANTES (bolinhas, rebites ...)

NO – ASSIANf1 - Na sua vida você já usou ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

0 – não

3 – sim

NP – ASSIANf2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

NQ – ASSIANf3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

NR – ASSIANf4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

NS – ASSIANf5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

NT – ASSIAnf6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

NU – ASSIAnf7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – INALANTES (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter ...)

NV – ASSI-Ina1 - Na sua vida você já usou INALANTES?

0 – não

3 – sim

NW – ASSI-Ina2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou INALANTES?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

NX – ASSI-Ina3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir INALANTES?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

NY – ASSI-Ina4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de INALANTES resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

NZ – ASSI.Ina5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de INALANTES você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

OA – ASSI.Ina6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de INALANTES?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

OB – ASSI.Ina7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de INALANTES?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – HIPNÓTICOS E SEDATIVOS (remédios para dormir, diazepam, lorax ...)

OC – ASSIHip1 - Na sua vida você já usou HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

0 – não

3 – sim

OD – ASSIHip2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

OE – ASSIHip3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

OF – 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

OG – ASSIHip5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

OH – ASSIHip6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

OI – ASSIHip7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST = DROGAS ALUCINÓGENAS (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)

OJ – ASSIALu1 - Na sua vida você já usou DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 – não

3 – sim

OK – ASSIALu2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

OL – ASSIALu3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

OM – ASSIALu4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DROGAS ALUCINÓGENAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

ON – ASSIALu5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de DROGAS ALUCINÓGENAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

OO – ASSIALu6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

OP – ASSIALu7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – OPIOIDES (heroína, morfina, metadona, coldeína ...)

OQ – ASSIOpi1 - Na sua vida você já usou OPIOIDES?

0 – não

3 – sim

OR – ASSIOpi2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou OPIOIDES?

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

OS– ASSIOpi3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir OPIOIDES?

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

OT – ASSIOpi4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de OPIÓIDES resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

OU – ASSIOpi5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de OPIÓIDES você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

7 – semanalmente

8 – diariamente

OV – ASSIOpi6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de OPIÓIDES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

OW – ASSIOpi7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de OPIÓIDES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

ASSIST – OUTROS especificar:

---

OX – ASSIOut1 - Na sua vida você já usou OUTROS ?

- 0 – não e 3 – sim

OY – ASSIOut2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou OUTROS?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

OZ – ASSIOut3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir OUTROS?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

PA – ASSIOut4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de OUTROS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

PB – ASSIOut5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de OUTROS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

PC – ASSIOut6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de OUTROS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

PD – ASSIOut7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de OUTROS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

Seção de ISDA

PE- ISDA1 - Quantas Internações em hospital geral no último ano?

--	--

PF- ISDA2 - Sofreu de gripe nos últimos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PG – ISDA3 - Sofreu de alguma Infecção nos últimos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PH - ISDA4 - Sofreu de alguma alergia nos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

PI – ISDA5 - Tem asma?

- 0 – não
- 1 – sim

PJ – ISDA6 - Tem atopia?

- 0 – não
- 1 – sim

PK- ISDA7 – Tem diabetes mellitus tipo II?

- 0 – não
- 1 – sim

PL – ISDA8 - Tem hipertensão arterial?

- 0 – não
- 1 – sim

PM – ISDA9 - Tem ou teve algum problema cardíaco (AVC, infarto ou angina)?

- 0 – não
- 1 – sim

PN – ISDA10 - Tem Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC?

- 0 – não
- 1 – sim

PO – ISDA11 - Tem dislipidemia?

- 0 – não
- 1 – sim

--	--

PP– ISDA12 - Teve câncer?

0 – não

1 – sim, especifique: \_\_\_\_\_

PQ - ISDA13 - Tem epilepsia/crise convulsiva?

0 – não

1 – sim

#### Seção de história familiar

Familiar de primeiro grau = pai, mãe, irmãos e filhos

PR – HFAM1 – Sua mãe fumou em sua gestação?

0 – não

1 – sim

99999 – não sei

PS – HFAM2 - Tabagismo em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PT – HFAM3 - Dependência de álcool em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PU - HFAM4 - Dependência de substância ilícita em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PV – HFAM5 - Depressão em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PW– HFAM6 - Transtorno Bipolar em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PX - HFAM7 - Tentativa de suicídio em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

PY – HFAM8 – Esquizofrenia em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

#### SEÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

PZ – CGI - Impressão Clínica Global

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

1 - Não está doente

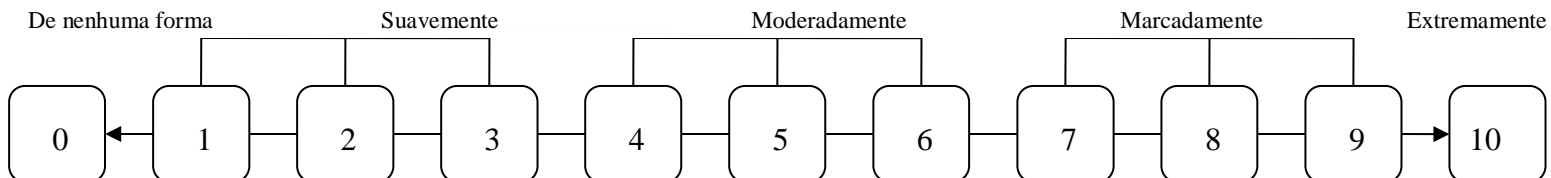
2 - Muito leve

- 3 – Leve
- 4 – Moderado
- 5 – Acentuado
- 6 – Grave
- 7 - Extremamente grave

Escala de Incapacidade de Sheehan

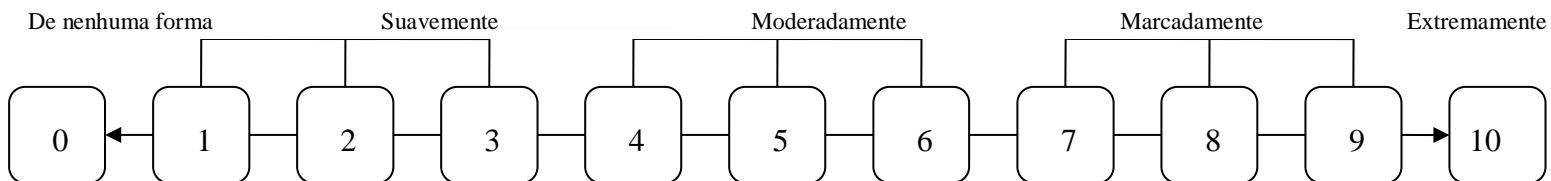
Trabalho/Escola

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



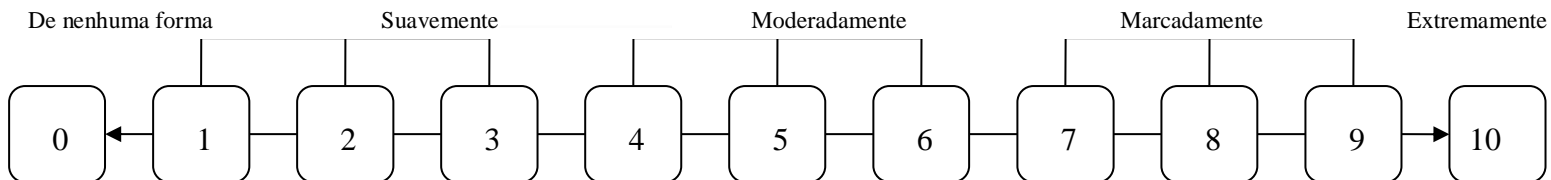
Vida Social

QB – She2 - Os sintomas têm interrompido sua vida social:



Vida familiar/responsabilidades do lar

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



QD –She4 - Dias perdidos – Os sintomas têm causado faltas no trabalho, escola ou têm causado incapacidade em trabalhar em casa?

Dias perdidos/faltas no último mês:

QE– She5 - Dias improdutivos – Mesmo que tenha ido ao trabalho e escola ou trabalho em casa, os sintomas têm diminuído sua produtividade?

Dias improdutivos no último mês (apesar de ter ido à escola/trabalho sua produtividade estava reduzida):

## WHOQOL – ABREVIADO

QF - WHO1 - Como você avaliaria sua qualidade de vida?

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

QG - WHO2 - Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?

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

QH - WHO3 - Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?

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

QI – WHO4 - O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?

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

QJ - WHO5 - O quanto você aproveita a vida?

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

QK - WHO6 - Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?

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

QL - WHO7 - O quanto você consegue se concentrar?

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

5 - extremamente

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

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

QN - WHO9 - Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?

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

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

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

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

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

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

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

QR - WHO13 - Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?

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

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

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

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

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

QU - WHO16 - Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?

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

QV - WHO17 - Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar atividades do seu dia-a-dia?

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

QW - WHO18 - Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?

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

QX - WHO19 - Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

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

QY - WHO20 - Quão satisfeito você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

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

QZ - WHO21 - Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?

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

RA - WHO22 - Quão satisfeito(a) você está com o apoio que recebe de seus amigos?

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

RB - WHO23 - Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

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

RC - WHO24 - Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

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

RD - WHO25 - Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?

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

RE - WHO26 - Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?

- 1 – nunca
- 2 – algumas vezes
- 3 – frequentemente
- 4 – muito frequentemente
- 5 - sempre

IPAQ– International Physical Activity Questionnaire – versão 6

Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL. Por favor responda cada questão *mesmo* que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades como meio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.

RF - IPAQ1a - Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades LEVES ou MODERADAS por pelo menos 10 minutos, que façam você suar POUCO ou aumentem LEVEMENTE sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

--	--

RG - IPAQ1b - Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA no total, em minutos?

--	--	--

RH - IPAQ2a – Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

RI - IPAQ2b - Nos dias em que você faz essas atividades por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total, em minutos, você gastou?

## II - ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

RJ – IPAQII.1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

0 – Não

1 – Sim

RK – IPAQII.1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha?

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta, em minutos:

RL – IPACII.1c . Andando rápido

RM – IPACII.1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves

RN – IPACII.1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção pesada ou trabalhar com enxada, escavar

## ATIVIDADE FÍSICA EM CASA

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito *em casa* durante uma semana normal:

RO – IPACII.2a . Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar:

RP – IPAQII.2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA, em minutos?

RQ – IPAQII.2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço *moderado* como varrer, rastelar, podar:

RR – IPAQII.2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta POR DIA, em minutos?

RS – IPAQII.2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço vigoroso ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

RT – IPAQII.2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta POR DIA, em minutos?

#### ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

RU – IPAQ.3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

RV – IPAQ.3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta caminhando? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

RW – IPAQ.3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

RX – IPAQ.3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

Dados antropométricos de Síndrome Metabólica

RY – SMe1 - Altura do paciente, em metros

RZ - SMe2 - Peso em Quilogramas

SA – SMe3 - Pressão arterial sistólica, em mmHg

SB – SMe4 - Pressão arterial diastólica, em mmHg

SC – SMe5 - Frequência Cardíaca

SD – SMe6 - Circunferência Abdominal, em centímetros

SE – Mono% - Monóxido de carbono em %

SF – Monoppm – Monóxido de carbono em p.p.m.

Seção com uso de medicações

SG - Med1 - Uso atual de antidepressivos?

0 – não e 1 – sim

SH - Med2 - Uso passado de antidepressivos?

0 – não e 1 – sim

SI - Med3 - Período livre de antidepressivos em semanas

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

SJ - Med4 - Uso atual de antipsicóticos ?

0 – não e 1 – sim

SK - Med5 - Uso passado de antipsicóticos?

0 – não e 1 – sim

SL - Med6- Período livre de antipsicóticos em semanas

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

SM - Med7 – Uso atual de lítio?

0 – não e 1 – sim

SN - Med8 - Uso passado de lítio?

0 – não e 1 – sim

SO - Med9- Período livre de lítio em semanas

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

SP – Med10 - Uso atual de estabilizadores de humor?

0 – não e 1 – sim

SQ – Med11 - Uso passado de estabilizadores de humor?

0 – não e 1 – sim

SR – Med12 - Período livre de estabilizadores de humor em semanas

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

SS - Med13 - Uso atual de anticonvulsivantes para epilepsia?

0 – não e 1 – sim

ST – Med14 - Uso atual de sedativos?

0 – não e 1 – sim

SU – Med15 - Uso passado de sedativos?

0 – não e 1 – sim

SV – Med16 - Período livre de sedativos em semanas

SW – Med17 - Uso atual de anti-hipertensivos?

0 – não e 1 – sim

SX – Med18 - Uso passado de anti-hipertensivos?

0 – não e 1 – sim

SY – Med19 - Período livre de anti-hipertensivos em semanas

SZ – Med20 - Uso atual de antidiabéticos?

0 – não e 1 – sim

TA – Med21 - Uso passado de antidiabéticos?

0 – não e 1 – sim

TB – Med22 - Período livre de antidiabéticos

TC – Med23 - Uso atual de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TD – Med24 - Uso passado de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TE – Med25 - Período livre de aspirina

TF – Med26 - Uso atual de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TG – Med27 - Uso passado de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TH – Med28 - Período livre de estatinas em semanas

TI – Med29 - Uso atual de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TJ – Med30 - Uso passado de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TK – Med31 - Período livre de hormônios em semanas

TL – Med32 - Uso atual de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TM – Med33 - Uso passado de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TN– Med34 - Período livre de ômega – 3 em semanas

TO – Med35 - Uso atual de antioxidantes? (NAC, ácido fólico, co-enzima Q10, cúrcuma, complexo de antioxidantes)

0 – não e 1 – sim

TP – Med36 - Uso passado de antioxidantes?

0 – não e 1 – sim

TQ – Med37 - Período livre de antioxidantes em semanas

TR – Med38 - Uso atual de de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TS – Med39 - Uso passado de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TT – Med40 - Período livre de polivitamínicos em semanas

TU – Med41 - Uso atual de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TV – Med42 - Uso passado de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TW– Med43 - Período livre de Corticosteroides em semanas

TX– Med44 - Uso atual de AINE (antiinflamatório não-esteróide)?

0 – não e 1 – sim

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

0 – não e 1 – sim

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