



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

MAURO PORCU

**TRANSTORNOS DO HUMOR CO-MÓRBIDOS COM  
TRANSTORNO POR USO DE TABACO E SUAS  
IMPLICAÇÕES NA GRAVIDADE DOS SINTOMAS, TRAUMA  
INFANTIL E ALTERAÇÕES DOS BIOMARCADORES  
INFLAMATÓRIOS E DE LEPTINA**

---

Londrina  
2018

MAURO PORCU

**TRANSTORNOS DO HUMOR CO-MÓRBIDOS COM  
TRANSTORNO POR USO DE TABACO E SUAS  
IMPLICAÇÕES NA GRAVIDADE DOS SINTOMAS, TRAUMA  
INFANTIL E ALTERAÇÕES DOS BIOMARCADORES  
INFLAMATÓRIOS E DE LEPTINA**

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

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sandra Odebrecht Vargas Nunes

Coorientação: Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa.

Londrina  
2018

MAURO PORCU

**TRANSTORNOS DO HUMOR CO-MÓRBIDOS COM TRANSTORNO  
POR TRANSTORNO USO DE TABACO E SUAS IMPLICAÇÕES NA  
GRAVIDADE DOS SINTOMAS, TRAUMA INFANTIL E ALTERAÇÕES  
DOS BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E DE LEPTINA**

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

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra O. Vargas  
Nunes  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Mariana Ragassi Urbano  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Dr. Celio Roberto Estanislau  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

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

---

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

Londrina, 8 de março de 2018

## DEDICATÓRIA

A Deus, pelo presente da Vida.

A Daniela minha companheira, amada esposa, que teve paciência em dispor de seu tempo de lazer, para ajudar-me na organização dos trabalhos, me incentivando sempre.

As minhas filhas Isabella e Giovanna – as alegrias da minha vida! Obrigado pelo incentivo em todos os instantes.

Aos Meus Pais, Pietro e Maria Murino ( in memorian ) pelos ensinamentos da vida, esforços no cuidados e incentivo aos estudos.

“Se um dia, já homem feito e realizado, sentires que a terra cede a teus pés, que tuas obras desmoronam, que não há ninguém à tua volta para te estender a mão, esquece a tua maturidade, passa pela tua mocidade, volta à tua infância e balbucia, entre lágrima e esperanças, as últimas palavras que sempre te restarão na alma: minha mãe, meu pai.”  
Rui Barbosa.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sandra Odebrecht Vargas Nunes, minha gratidão pela sua generosidade em compartilhar seu tempo e conhecimentos e pelo seu esforço constante para realização deste trabalho. Sem ela eu não teria chegado até aqui.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Mariana Urbano Ragassi pelo cuidado ético e disponibilidade na realização das análises estatísticas e pelos ensinamentos na pesquisa.

Ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Heber Odebrecht Vargas pelo incentivo desde o início e carinho pela minha pessoa.

A minha colega de Doutorado Regina Célia Bueno Rezende Machado, que esteve comigo durante essa caminhada, me apoiando e me auxiliando na coleta de dados.

“Não devemos de forma alguma preocupar-nos com o que diz a maioria, mas apenas com a opinião dos que têm conhecimento do justo e do injusto, e com a própria verdade”.

Platão.

## **AGRADECIMENTOS**

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

A todos os Colegas do grupo que colaboraram com a pesquisa.

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

PORCU, M. **Transtornos do humor co-mórbidos com transtorno por uso de tabaco e suas implicações na gravidade dos sintomas, trauma infantil e alterações dos biomarcadores inflamatórios e de leptina.** 2018. 187f. Tese Doutorado (Doutorado em Ciências da Saúde). Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2018.

## RESUMO

**Objetivos:** Investigar se a associação entre transtornos de humor Transtorno Bipolar (TB) ou Transtorno Depressivo Maior (TDM), co-mórbidos com Transtorno por Uso do Tabaco (TUT) está associado na severidade dos sintomas, na baixa qualidade de vida, no prejuízo funcional, nas alterações dos níveis de leptina, biomarcadores inflamatórios e no perfil lipídico.

**Métodos:** Os participantes foram indivíduos com transtornos bipolares e fumantes, transtornos bipolares e nunca fumantes, fumantes não-bipolares e transtornos não-bipolares e nunca fumantes. Também incluímos mulheres com depressão unipolar ou bipolar nunca fumantes e fumantes, e mulheres fumantes não-deprimidas e nunca fumantes. Os dados foram coletados no Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT) e no ambulatório de Psiquiatria da Universidade Estadual de Londrina, Paraná, Brasil. Todos os participantes assinaram termo de consentimento esclarecido e o trabalho foi aprovado no conselho de ética e pesquisa (CEP). (CAAE 3493581.2.0000.5231). Dados socio-demográficos e clínicos foram avaliados por questionário estruturado. Outras avaliações utilizadas foram medidas antropométricas, Escala de Gravidade de Depressão de Hamilton (HDRS), Escala de Gravidade de Ansiedade de Hamilton (HAM-A), Escala de Gravidade de Mania Jovem (YMRS), Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS), Qualidade de Vida (WHOQOL-BREF), Questionário de trauma de infância (CTQ). Os seguintes biomarcadores foram investigados: perfil lipídico, incluindo colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDLc), colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDLc), triglicerídeos, os índices de risco de Castelli I e II; e citocinas, incluindo interleucinas (IL) -1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-1RA, receptor de necrose tumoral solúvel 1 (sTNF-R1), leptina, proteína c-reativa ultrasensível (hs-PCR).

**Resultados:** Nos indivíduos fumantes com TB houve significativa correlação positiva entre abuso emocional e leptina, leptina e severidade de sintomas depressivos, leptina e severidade de sintomas ansiosos, leptina e Castelli index 1 e 2, abuso emocional e índice de massa corporal (IMC). Correlação negativa entre abuso emocional e qualidade de vida. Mulheres fumantes deprimidas tiveram correlação significativamente positiva entre negligência emocional e sTNF-R1 ( $p = 0,02$ ), circunferência da cintura e sTNF-R1 ( $p = 0,001$ ), IMC e sTNF-R1 ( $p < 0,01$ ), HAM-A e sTNF-R1 ( $p = 0,03$ ); IL-1 $\beta$  e sTNF-R1 ( $p < 0,01$ ), IL-10 e sTNF-R1 ( $p = 0,001$ ), IL-1RA e sTNF-R1 ( $p < 0,01$ ); IL-6 e sTNF-R1 ( $p < 0,01$ ), IL-12 e sTNF-R1 ( $p < 0,01$ ), Castelli index I e sTNF-R1 ( $p < 0,01$ ), Castelli index II e sTNF-R1 ( $p < 0,01$ ), e uma correlação significativamente negativa entre HDL e sTNF-R1 ( $p = 0,014$ ).

**Conclusões:** Estes achados sugerem que a co-ocorrência de TB e TUT estavam associados com trauma infantil, maior severidade dos sintomas (ansiosos e depressivos), baixa qualidade de vida, aumento do IMC e alterações nos níveis dos componentes do metabolismo e de leptina. Mulheres fumantes deprimidas que experimentaram mais trauma da infância e tiveram mais sintomas de ansiedade, apresentaram maior associação à ativação de processos inflamatórios e alterações no perfil lipídico e medidas antropométricas.

**Descritores:** Transtorno por uso do tabaco. Abuso infantil. Transtornos do Humor. Leptina. Biomarcadores inflamatórios.

PORCU, M. **Implications of comorbid mood disorders and tobacco use disorder on the severity of symptoms, childhood trauma and alterations inflammatory and leptin biomarkers.** 2018. 187p. Thesis (Doctorate in Health Sciences). Londrina State University; 2018.

## ABSTRACT

**Background:** The co-occurrence of bipolar disorder (BD) and tobacco use disorder (TUD) shares common genetic and environmental factors that could be associated with severity of symptoms, child abuse, lower quality of life, functional impairment, alterations in the levels of leptin, inflammatory biomarkers, and lipid profile.

**Methods:** Individuals investigated were bipolar disorder smokers and never-smokers, and non-bipolar disorder smokers and never-smokers. We also included women with unipolar or bipolar depression never-smokers and smokers, and women non-depressed smokers and never-smokers. Individuals were recruited from the outpatients at the Reference Center of Approach and Treatment for Smokers (CRATT) and outpatients of Psychiatry Unit at Londrina State University, Paraná, Brazil. All participants signed an informed consent form and the Research was approved by the ethics and research council (CEP). (CAAE 3493581.2.0000.5231). Socio-demographic, clinical data were assessed by structured questionnaire. Other assessments used were anthropometrics measures, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Sheehan Disability Scale, Quality of Life (WHOQOL-BREF), Childhood Trauma Questionnaire and laboratory biomarkers (leptin, high-sensitivity C-reactive protein, soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2, and lipid profile). Biomarkers used: Total cholesterol (TC), Triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), low-density lipoprotein cholesterol (LDLc), the Castelli's Risk indexes I and II, interleukins (IL): IL-1 $\beta$ , interleukin-1 receptor antagonist (IL-1RA); IL-6; IL-10; IL-12; sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor receptor 1.

**Results:** BD smokers had significant positive correlation between emotional abuse and leptin, leptin and severity of depression, leptin and severity of anxiety, leptin and Castelli risk indexes I and II, emotional abuse and body mass index, however, a negative correlation between emotional abuse and quality of life was observed. Women depressed smokers had significantly positive correlation between emotional neglect and sTNF-R1 ( $p=0.02$ ), waist circumference and sTNF-R1 ( $p=0.001$ ), BMI and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ), HAM-A and sTNF-R1 ( $p=0.03$ ); IL-1 $\beta$  and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ), IL-10 and sTNF-R1 ( $p=0.001$ ), IL-1RA and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); IL-6 and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ), IL-12 and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ), Castelli index I and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ), Castelli index II and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ), and a significantly negative correlation between HDL and sTNF-R1 ( $p=0.014$ ).

**Conclusion:** These findings suggest that the co-occurrence of BD and TUD was associated with childhood trauma, greater severity of symptoms (anxiety and depression), lower quality of life, higher body mass index, alterations in the levels of components of metabolism, and leptin. We also suggest that the subgroup of women depressed smokers who experienced more childhood trauma, had more severity on anxiety symptoms, and anthropometric measures might be associated with the activation of inflammatory biomarkers and component of lipid profile.

**Keywords:** Tobacco use disorder. Mood Disorders. Child Abuse. Leptin. Biomarkers.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotropina
BD	Bipolar Disorder – transtorno bipolar (TB)
CRH	Hormônio de Liberação de Corticotropina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CT	Colesterol Total
CRATT	Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 5ª edição
FTND	Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina
HAM-A	Escala de Avaliação de Hamilton para Ansiedade
HDL	High Density Lipoprotein – Lipoproteína de Alta Densidade
HDRS	Escala de Gravidade de Hamilton para Depressão
HHA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
Hs-CRP	High-sensitivity C – reactive protein (Proteína C- Reativa Ultra sensível)
HUL	<i>Hospital Univeritário de Londrina</i>
IDO	Enzima idoleamina 2.3. dioxigenase
IL	Interleucina
IL-1Ra	Interleucina antagonista do receptor de IL-1
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 Beta
IL-8	Interleucina Oito
IL-10	Interleucina Dez
IL-12	Interleucina Doze
IMC	Índice de Massa Corporea
INC	Instituto Nacional do Câncer
LDL	Low Density Lipoprotein – Lipoproteína de Baixa Densidade
MDD	Major Depressive Disorder
MTI	Maus Tratos na Infância
NAC	N-Acetil-Cisteína
OMS	Organização Mundial da Saúde

PCR	Proteína C-Reativa
QUESI	Questionário Sobre Traumas na Infância
SDS	Scale Disability Sheehan - Escala de Incapacidade de Sheehan
SCID	Structures Clinical Interview for DSM-IV – Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV, Eixo 1.
SM	Síndrome Metabólica
sTNF-R1	Receptor 1 solúvel de superfície celular para fator de necrose tumoral
sTNF-R2	Receptor 2 solúvel de superfície celular para fator de necrose tumoral
TB	Transtorno Bipolar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídios Totais
TDM	Fator de Necrose Tumoral
TUT	Transtorno Depressivo Maior
UEL	Transtorno por Uso de Tabaco ou TUD:tobacco use disorder
WHOQOL-BREF	Universidade Estadual de Londrina World Health Organization Quality of Life Instrument – brief version -
YMRS	Escala de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde versão abreviada  Escala de Avaliação de Mania de Young

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>Introdução</b> .....	12
1.1	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	14
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1	<b>Critérios Diagnósticos para transtornos do humor e Transtorno por uso de tabaco</b> .....	15
2.2.	<b>Comorbidade de Transtornos do Humor e Transtorno por Uso de Tabaco</b> .....	20
2.3.	<b>Transtornos do humor e Transtorno por Uso de Tabaco relacionados aos Trauma na Infância</b> .....	22
2.4.	<b>Comorbidades de Transtornos do Humor e Transtorno por uso de tabaco relacionados aos biomarcadores inflamatórios, leptina e componentes lipídicos</b> .....	24
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	28
3.1	OBJETIVO GERAL .....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	28
<b>4.</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	29
4.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA .....	29
4.2	LOCAL DE ESTUDO .....	29
4.3	POPULAÇÃO ESTUDO .....	30
4.4	INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS .....	31
4.4.1	QUESTIONÁRIOS .....	31
4.4.1.1	Questionário de Trauma Infantil – Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) .....	31
4.4.2	Diagnóstico .....	32
4.4.3	Escalas .....	32
4.4.3.1	Escala de Gravidade de Hamilton – Depressão .....	32
4.4.3.2	Escala de Gravidade de Hamilton – Ansiedade .....	32
4.4.3.3	Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS) .....	32
4.4.3.4	Escala de Gravidade de Mania de Young (YMRS) .....	33

4.4.3.5	Escala de Qualidade de Vida (WHOQOOL-Bref).....	33
4.5	Medidas Antropométricas, Pressão Arterial e Síndrome Metabólica .....	34
4.6	MEDIDAS LABORATORIAIS.....	34
4.6.1	Perfil Lipídico .....	34
4.6.2	Biomarcadores Inflamatórios .....	35
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>36</b>
5.1	<b>Artigo 1 - “DEPRESSED FEMALE SMOKERS HAVE HIGHER LEVELS OF SOLUBLE TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR 1” submetido ao Journal Addictive Behaviors Reports.....</b>	<b>40</b>
5.2	<b>Artigo 2 - “LEPTIN LEVELS ARE ASSOCIATED WITH SEVERITY OF DEPRESSION, CHILDHOOD TRAUMA, AND LIPID PROFILE IN BIPOLAR SMOKERS”, submetido ao Journal Affective Disorders .....</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>91</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>92</b>
	<b>APÊNDICES.....</b>	<b>106</b>
	<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE .....</b>	<b>107</b>
	<b>APÊNDICE B-Questionário e escalas de Avaliação Inicial.....</b>	<b>109</b>
	<b>Apêndice C - Questionários e escalas de Segmento.....</b>	<b>160</b>
	<b>ANEXOS.....</b>	<b>181</b>
	<b>ANEXO A - Parecer CEP - Aprovação do Projeto de Pesquisa.....</b>	<b>182</b>

## 1 Introdução

A depressão unipolar e bipolar, bem como o transtorno por uso de tabaco (TUT), estão associados uma carga global de doença, decorrente de níveis elevados de cronicidade, incapacidade progressiva e morte prematura. Esses transtornos representam as principais causas de anos de vida vividos com incapacidade<sup>(1-3)</sup>.

O TUT, o transtorno bipolar (TB) e transtorno depressivo maior (TDM) têm um mecanismo fisiopatológico compartilhado significativo, incluindo níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias, sistemas neurotransmissores diversos, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), ativação microglial, aumento da produção de estresse oxidativo e redução dos níveis de antioxidantes<sup>(4)</sup>. Além disso, parece que essas vias são mais ativadas em TUT comórbido e transtornos do humor do que em cada uma dessas doenças separadamente<sup>(5)</sup>. A co-ocorrência de distúrbios relacionados ao uso de substância e distúrbios mentais pode ser causada por fatores sobrepostos, como déficits cerebrais subjacentes, vulnerabilidades genéticas e / ou exposição precoce ao estresse ou trauma<sup>(6)</sup>.

Esta co-ocorrência de TUT e transtornos do humor tem tido uma série de explicações teóricas comuns, incluindo: o tabagismo tem efeitos antidepressivos, sendo uma forma de automedicação; TUT, TB e TDM compartilham fatores de risco ambientais ou genéticos comuns; TB e TDM são uma consequência da disfunção cerebral, que é agravada por TUT<sup>(7)</sup>.

Apesar da crescente conscientização sobre as doenças relacionadas ao tabagismo, as taxas desta substância aumentam em mulheres jovens<sup>(8)</sup>. Há uma relação entre transtorno por uso de tabaco e transtornos depressivos, que pode ser particularmente relevante nas mulheres, dado que elas têm taxas mais altas de depressão e ansiedade<sup>(9)</sup>. As mulheres que deixam de fumar exibem níveis semelhantes de sintomatologia depressiva aos dos fumantes atuais<sup>(10)</sup>. O TUT é um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento de sintomas de depressão e ansiedade severa<sup>(11)</sup>.

Tanto a depressão bipolar como a TDM mostram evidências de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), o receptor solúvel do fator de necrose tumoral 1 (sTNF-R1), a interleucina -1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ); IL-6, IL-10, IL-12 e antagonista do receptor de IL-1 (IL1RA), bem como proteínas de fase aguda, tais como a proteína C-reativa (PCR)<sup>(12-21)</sup>. Os níveis de Proteína C-Reativa ultrasensível (hs-CRP), fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), receptor 1 solúvel de superfície celular para fator de necrose tumoral (sTNF-R1) e sTNF-R2 também são elevados nos fumantes atuais com doença cardiovascular e doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>(22)</sup>. O TUT foi associado a níveis elevados de inflamação<sup>(23)</sup>. O uso do tabaco e o aumento de tecido adiposo estão

relacionados à ativação do caminho do TNF-  $\alpha$  e seus receptores sTNF-R1 e sTNF-R2<sup>(24)</sup>, bem como de aumento de leptina<sup>(25,26)</sup>.

Alterações de perfil lipídico e de leptina ocorrem em pacientes com transtornos do humor<sup>(27)</sup>. Os níveis de leptina foram maiores em pacientes deprimidos<sup>(28)</sup>, bem como houve aumento nos níveis de leptina em pacientes com transtorno bipolar<sup>(29)</sup>. A leptina está alterada em mulheres deprimidas decorrente da ativação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HHA)<sup>(30)</sup>. Em relação ao uso de tabaco, muitos biomarcadores da exposição ao tabaco ainda não foram relacionados com risco de doenças relacionadas ao tabaco<sup>(31)</sup>, mas fumantes pesados têm demonstrado risco aumentado para síndrome metabólica<sup>(32)</sup>.

Os pacientes com transtornos do humor e indivíduos com TUT têm altas taxas de experiência com maus-tratos na infância (MTI)<sup>(33-36)</sup>. Os indivíduos deprimidos com MTI são mais propensos a fumar. História de transtornos do humor e trauma infantil aumenta o risco de início precoce do tabagismo, bem como a progressão do tabagismo diário para a dependência da nicotina<sup>(37,38)</sup>. O abuso infantil pode afetar os riscos de diabetes e doenças cardiovasculares na vida adulta de mulheres<sup>(39)</sup>. O trauma da infância tem sido associado ao maior índice de massa corporal(IMC)<sup>(40)</sup>, níveis mais elevados de proteína C reativa (PCR)<sup>(41,42)</sup>. A experiência do estresse crônico parece sensibilizar a resposta da secreção de leptina.

É importante uma contribuição científica no estudo de comorbidade entre TUT e transtornos do humor, portanto o presente estudo objetivou elucidar se em indivíduos com transtornos de humor, seja depressão bipolar ou TDM, quando co-mórbidos com TUT apresentavam maior gravidade dos sintomas, experimentavam mais história de trauma infantil, tiveram comprometimento funcional, apresentavam pior qualidade de vida e tinham alterações em biomarcadores inflamatórios, leptina e componentes de perfil lipídico, comparados com os indivíduos com transtornos do humor e nunca fumantes, transtorno por uso de tabaco sem transtornos do humor ou indivíduos sem transtornos do humor e nunca fumantes.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Na prática clínica, pacientes que apresentam a comorbidade TUT e transtornos do humor são comuns, geralmente apresentam maior gravidade dos sintomas, comprometimento funcional e pior qualidade de vida do que os portadores de uma patologia isolada. O termo comorbidade deve ser utilizado apenas para descrever a coexistência de transtornos ou doenças, e não de sintomas. O estudo de comorbidade é importante, pois os indivíduos com transtornos do humor co-mórbido com transtorno por uso de tabaco têm pior prognóstico e a esta comorbidade poderá levar à prejuízo ocupacional, maior gravidade de sintomas, pior qualidade de vida, mais história de MTI, bem como alterações em biomarcadores inflamatórios, componentes de perfil lipídico e níveis de leptina. Compreender a comorbidade de transtornos do humor e por uso de tabaco permite que relevantes informações sejam obtidas sobre como os processos biológicos, estresse de vida precoce, comprometimento funcional e na qualidade de vida, bem como algumas vias comuns biológicas, psicológicas e sociais se correlacionam ou outras vezes são independentemente da comorbidade. Futuras pesquisas poderão apontar inúmeras perspectivas no desenvolvimento de tratamentos personalizados para ambas comorbidades, que certamente trará implicações terapêuticas e prognósticas

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1. Critérios Diagnósticos para transtornos do humor e Transtorno por uso de tabaco

A Organização Mundial de Saúde em sua classificação internacional das doenças, em sua décima versão classifica como F 30 – F 39 os Transtornos do humor, incluindo o episódio maníaco, transtorno afetivo bipolar, episódio depressivo, transtorno depressivo recorrente, transtorno persistente do humor, outros transtornos do humor e transtorno do humor não especificado<sup>(43)</sup>.

Os transtornos do humor, foram desmembrados em dois, transtornos depressivos e transtornos bipolares, segundo o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5ª edição<sup>(9)</sup> inclui um grupo amplo de enfermidades nas quais se destacam os transtornos bipolares I e II com uma prevalência em doze meses estimada nos Estados Unidos de 0.6% e 0.8% respectivamente e transtorno depressivo maior com prevalência em um ano, estimada em 7%<sup>(9)</sup>.

No DSM-5<sup>(9)</sup> os critérios diagnósticos para o transtorno depressivo maior são os seguintes:

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

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

2. Diminuição do interesse/prazer em todas ou quase todas atividades.

3. Perda ou ganho significativo de peso.

4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.

5. Agitação ou retardo psicomotor.

6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada.

8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).

9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

A. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

B. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

C. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.

No DSM-5(9) os critérios diagnósticos para o transtorno bipolar são:

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
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

A – 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.

B - O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.

### Episódio Hipomaníaco:

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).

### 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.

### 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.

A Organização Mundial de Saúde em sua classificação internacional das doenças, em sua décima versão classifica como F 17 os Transtornos Mentais e de Comportamento decorrentes do Uso de Tabaco<sup>(43)</sup>.

Os transtornos relacionados a substância foram divididos em dois tipos: transtorno por uso de substância e transtornos induzidos por substância. O transtorno por uso tabaco (TUT) segue os mesmos critérios diagnósticos do transtorno por uso de substância<sup>(9)</sup>.

No DSM-5<sup>(9)</sup>, os critérios diagnósticos para o TUT são os seguintes:

A. Um padrão problemático uso de tabaco, levando a comprometimento ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado pelo menos dois dos seguintes critérios, ocorrendo durante um período de 12 meses:

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

## 2.2. Comorbidade de Transtornos do Humor e Transtorno por Uso de Tabaco

Duas patologias, TUT e transtornos do humor são comuns e são doenças relacionadas à anos vividos com incapacidade, portanto têm alto impacto em saúde pública<sup>(44)</sup>. A prevalência de fumar é maior no sexo masculino e a prevalência dos transtornos depressivos são mais prevalentes no sexo feminino<sup>(9)</sup>. No entanto, uso do tabaco está reduzindo em homens e aumentado em mulheres jovens<sup>(8)</sup>. Algumas contribuições sobre comorbidade entre TUT e transtornos do humor estão relacionadas à uma associação bidirecional. Adolescentes do sexo feminino que, inicialmente eram mais deprimidas, tiveram maior vulnerabilidade para fumar na vida adulta. Portanto mulheres deprimidas fumam para aliviar os seus sintomas de depressão<sup>(45)</sup>. No sexo masculino, indivíduos que iniciaram o uso do tabaco na adolescência e na vida adulta apresentaram depressão. Entretanto a dependência de nicotina aumenta a suscetibilidade individual à depressão no sexo masculino<sup>(46)</sup>. O comportamento de usar tabaco nas mulheres é mais influenciado por sintomas negativos afetivos, enquanto os homens são mais propensos a fumar em resposta a sugestões farmacológicas, nicotina ligada ao prazer<sup>(47)</sup>

As comorbidades psiquiátricas mais frequentemente associadas com transtorno do uso de tabaco são uso de álcool e outras drogas, ansiedade, transtornos depressivos, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção. Fumantes dependentes de tabaco têm 2,7 a 8,1 vezes mais probabilidade de ter algum tipo de enfermidade psiquiátrica do que nunca fumantes ou ex-fumantes<sup>(9)</sup>.

O TUT é altamente comórbido com transtornos do humor, incluindo BD e transtorno TDM. Na Pesquisa Nacional de Comorbidade, demonstrou uma prevalência ao longo da vida de quase 59% de fumantes atuais ou que fumaram no passado entre indivíduos com história de depressão comparados com 39% dos fumantes sem depressão<sup>(48)</sup>. No transtorno depressivo maior, a prevalência de TUT varia de 40% a 64% em todos os estudos. Os fumantes dependentes de nicotina são duas vezes mais prováveis que os não fumantes de ter uma história de depressão<sup>(48,49)</sup>. Tais estudos indicam uma interação íntima de TUT e desregulação do humor. O TUT é altamente comórbido em BD, com taxas de 45-70%, contra 19% na população em geral e sua co-ocorrência de vulnerabilidades compartilhadas de fatores genéticos e ambientais<sup>(7,14,23,48-59)</sup>. A prevalência de TUT é duas ou três vezes maior em BD do que na população em geral, enquanto as taxas de cessação do tabagismo são 50% menores nos pacientes BD do que na população geral<sup>(60)</sup>. O TUT Comórbido e o BD predizem um curso pior e estão associados a uma idade mais precoce no início, maior gravidade dos sintomas, menor funcionamento e menor resposta à farmacoterapia e aumento do risco de tentativas de suicídio<sup>(53,61,62)</sup>.

Os transtornos do humor têm taxas elevadas de mortalidade por transtornos suicidas e circulatórios<sup>(63)</sup>, a comorbidade entre TB e TUT também aumenta a mortalidade por doenças relacionadas ao tabagismo foi estimado em 50% em transtornos depressivos e 48% em TB<sup>(64)</sup>.

### 2.3. Transtornos do humor e Transtorno por Uso de Tabaco relacionados aos Trauma na Infância.

Indivíduos adultos expostos a MTI tiveram maior risco de desenvolver transtornos depressivos<sup>(33-35)</sup>. O abuso infantil e a negligência foram relatados como presentes em 51% dos pacientes com TB, com a prevalência estimada de abuso emocional entre adultos TB relatados em 37%, abuso físico em 24%, negligência emocional em 24%, abuso sexual em 21% e físico negligência em 12%<sup>(65)</sup>. Tais traumas de infância estão associados a um curso mais severo e progressivo<sup>(66)</sup>. O trauma da infância está associado a maiores riscos de início precoce do tabagismo e fumantes pesados em adultos<sup>(36)</sup>. Os MTI estão relacionados com aumento no índice de massa corpórea e inflamação em adultos com transtorno bipolar<sup>(67,68)</sup>. Os MTI estão presentes em alterações dos componentes da síndrome metabólica dos transtornos do humor<sup>(69)</sup>. Os MTI estão associados a processos fisiopatológicos que sustentam a comorbidade de transtorno bipolar e transtorno por uso de tabaco.

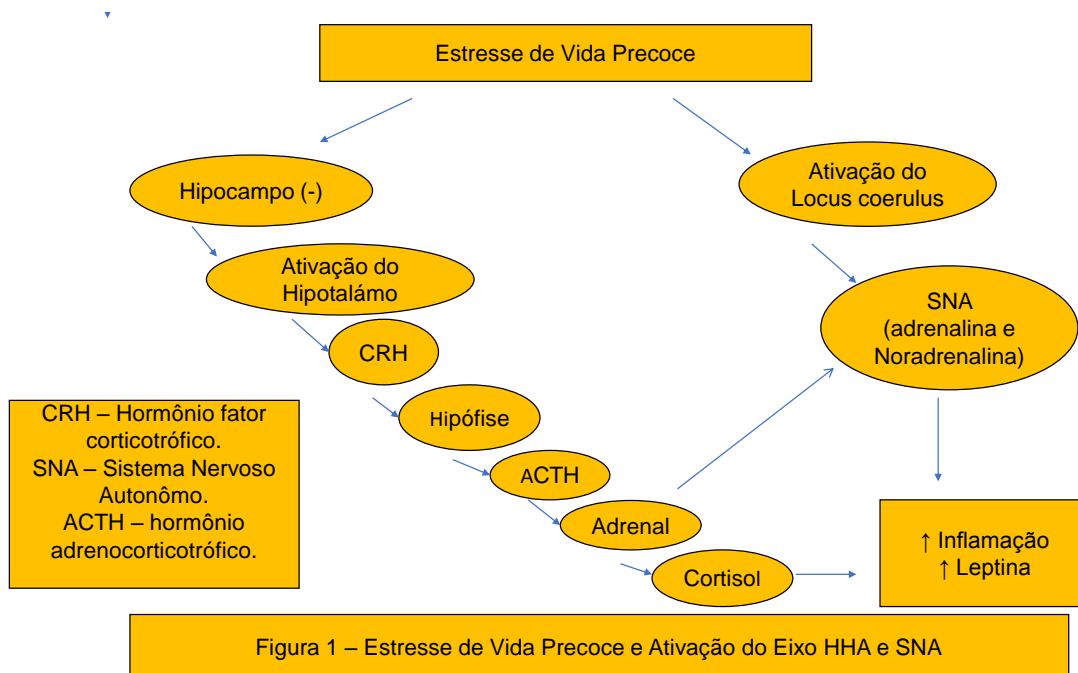
Os indivíduos que sofreram abuso ou negligência na infância são mais propensos a serem diagnosticados com TDM ou ansiedade na idade adulta, em associação com alterações na atividade do eixo HHA<sup>(33,70,71)</sup>. O estresse da vida precoce está associado a maior gravidade e grau de dependência da nicotina e maior precocidade no início do cigarro, fumantes mais pesados e serem mais dependentes de nicotina<sup>(36,38,72)</sup>.

Pacientes bipolares relataram níveis mais altos de pontuação de abuso emocional em várias formas de MTI<sup>(65,73,74)</sup>. Isso pode ter uma importância considerável, uma vez que sugere que o trauma da infância está associado ao aumento dos níveis de biomarcadores inflamatórios, aumento dos níveis do PCR e de transtornos do humor, principalmente quando trauma infantil foi o abuso sexual<sup>(42,56)</sup>. O estresse da vida precoce em pacientes bipolares está associado com um curso clínico mais severo e uma idade de início da doença mais precoce, bem como um risco aumentado de tentativas de suicídio e uso indevido de substâncias psicoativas<sup>(75)</sup>.

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada por alterações no metabolismo glicídico, obesidade abdominal, hipertensão e dislipidemia<sup>(76,77)</sup>. Estas alterações metabólicas interrelacionam-se com diversos eixos endócrinos controlados pelo hipotálamo e pela hipófise. O estresse de vida precoce leva a perda do *feedback* negativo dos receptores glicocorticoides do hipocampo, que leva a uma hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), no qual ocorre liberação do hormônio corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo, que por sua vez estimula a liberação do secreção do hormônio adrenocorticotropico (ACTH) pela hipófise e liberando o cortisol pelo córtex da adrenal, como também adrenalina pelo sistema nervoso autônomo.

O Locus Coeruleus também ativa a liberação de adrenalina e noradrenalina. A figura 1 mostra a ativação do eixo HHA e do sistema nervoso autonômico pode contribuir para o hipercortisolismo, obesidade abdominal, depressão melancólica e alterações de leptina<sup>(78,79)</sup> Os transtornos depressivos estão relacionados à SM, fatores inflamatórios e a estresse de vida precoce<sup>(80)</sup> ( Figura 1).

A Figura 1 representa o estresse de vida precoce, a ativação do eixo HHA e sistema nervoso autonômico



## 2.4. Comorbidades de Transtornos do Humor e Transtorno por uso de tabaco relacionados aos biomarcadores inflamatórios, leptina e componentes lipídicos

Os transtornos do humor comórbido ao transtorno por uso de tabaco apresentam níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias, comparados aos fumantes não deprimidos, incluindo aumento dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6 e PCR<sup>(56)</sup>. As vias imuno-inflamatório e de estresse oxidativo e nitrosativo ativadas compartilhadas, comorbidade do transtornos do humor e transtorno por uso de tabaco pode, em parte, estar ligadas a injúria e morte neuronal, que contribui para a neuroprogressão dos transtornos depressivos, mediada por fatores genéticos e ambientais<sup>(23)</sup>.

As alterações inflamatórias da comorbidade de transtornos do humor e por uso de tabaco, em parte, pode atribuir a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) a ativação da microglia<sup>(81)</sup>, que pode contribuir para impulsionar o aumento das citocinas inflamatórias que podem contribuir para a desregulação do humor. As alterações na atividade da microglia podem ser associadas a inflamação excessiva, perda de astrocitos e ativação inadequada do receptor de glutamato, interrompendo assim o equilíbrio dos processos neuroprotetores versus neurotóxicos. Essas alterações são susceptíveis de impulsionar processos de neuroprodução, o que aumenta a probabilidade de redução da neurodegeneração e neurogênese<sup>(82)</sup>.

A desregulação do Eixo HHA está associada a redução do cortex pré-frontal, redução da atividade do hipocampo, da hiperfunção da amígdala, contribuindo para o perda do *feedback* negativo dos receptores glicocorticóides observados em pacientes com transtornos bipolares<sup>(83)</sup>, bem como em transtorno por uso de tabaco<sup>(84)</sup>. O fator de liberação de corticotrofina (CRH) pode ser relevante, na medida em que contribui para ativação do Eixo HHA e regulação do sistema de estresse cerebral e, portanto, de alguma importância tanto na depressão quanto no transtorno por uso de tabaco<sup>(85)</sup>. As citocinas pró-inflamatórias alteradas aumentam a atividade enzimática da indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), o que diminui a disponibilidade de triptofano, reduzindo a serotonina e melatonina, conduzindo o triptofano para a produção de produtos neuronais neurotóxicos<sup>(86)</sup>.

As alterações de leptina na co-ocorrência de transtornos bipolares e transtornos por uso de tabaco podem ser decorrentes da resistência à leptina, que pode estar relacionada à obesidade, agravando transtornos de ansiedade, depressão e podem afetar funções neurocognitivas<sup>(87)</sup>. O aumento dos níveis de leptina foi correlacionado em transtorno bipolar independente da fase maníaca ou depressiva<sup>(29)</sup>. A descoberta de níveis mais elevados de leptina reflete de um fenômeno traço do que de fase, inversamente, os níveis mais altos de leptina não tinham relação com os fenômenos dependentes do estado, maior os níveis de leptina foram encontrados em remissão completa de estado agudo, bem como em fases

maníaca e depressiva<sup>(88,89)</sup>. Portanto, os níveis de leptina podem estar envolvidos na fisiopatologia do transtorno bipolar por meio de trauma da infância, altos índice de massa corpórea, componentes do metabolismo e gravidade da depressão e da ansiedade.

As alterações no perfil lipídico na comorbidade dos transtornos do humor e por uso de tabaco demonstraram, que esta comorbidade resulta em níveis mais baixos de colesterol de alta densidade (HDL-C) e maiores níveis de TNF- $\alpha$ , em comparação com fumantes não deprimidos<sup>(61)</sup>. Uma série de diferentes fatores tem sido associada à associação entre transtornos do humor comcomitante a transtorno por uso de tabaco incluindo: alterações metabólicas, conforme indicado pelos índices de risco de Castelli I e II<sup>(90)</sup>; coeficiente aterogênico; Índice Atherogenico do Plasma<sup>(5)</sup>, bem como alterações nos níveis e/ou polimorfismos de nucleotídeos únicos do transportador de serotonina e glutathione-S-transferase teta-1<sup>(91)</sup>.

Os fatores genéticos e estresse de vida podem ser vias comuns que dividem os transtornos do humor e por uso de tabaco, reforçando a teoria de estresse-diátese para ambos transtornos<sup>(92)</sup>.

Os mecanismos comuns da comorbidade de transtornos do humor e por uso de tabaco poderia, em parte, ser explicado por experiências de estresse de vida precoce, que altera os genes por via de metilação e ativam o eixo HHA, levando a resistência dos receptores glicocorticodes no hipocampo, alteração da retroalimentação negativa. Estas alterações de estresse-diátese contribuem para doenças na vida adulta, incluindo resistência a insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia, aumento da leptina, episódios depressivos e ansiosos de maior gravidade, alterações inflamatórias, obesidade e maior dependência de nicotina(38,78,93–96),

vide

Figure

2

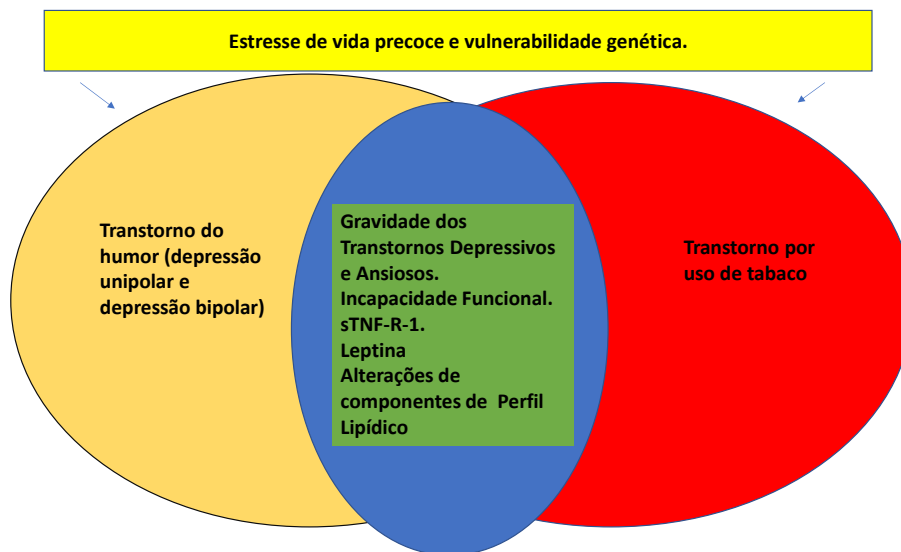


Figura 2 Comorbidade de transtornos do humor e transtornos por uso de tabaco e as alterações comuns de trauma infantil, alterações de componentes de perfil lipídico, inflamatório e leptina.

Os mecanismos comuns neuroinflamatórios dos transtornos do humor e por uso de tabaco, em parte, poderiam ser pela a ativação do eixo HHA, ativação da via quinurenina e ativação microglial. O aumento das concentrações dos metabólitos da quinurenina durante infecção ou estresse ativam a enzima idoleamina 2.3. dioxigenase (IDO) que a reduz a via triptofano e reduz serotonina e ativa a via do ácido quinolinico que atua como agonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) que aumenta o glutamato, que leva a neurotoxicidade<sup>(97,98)</sup>, vide Figura 3:

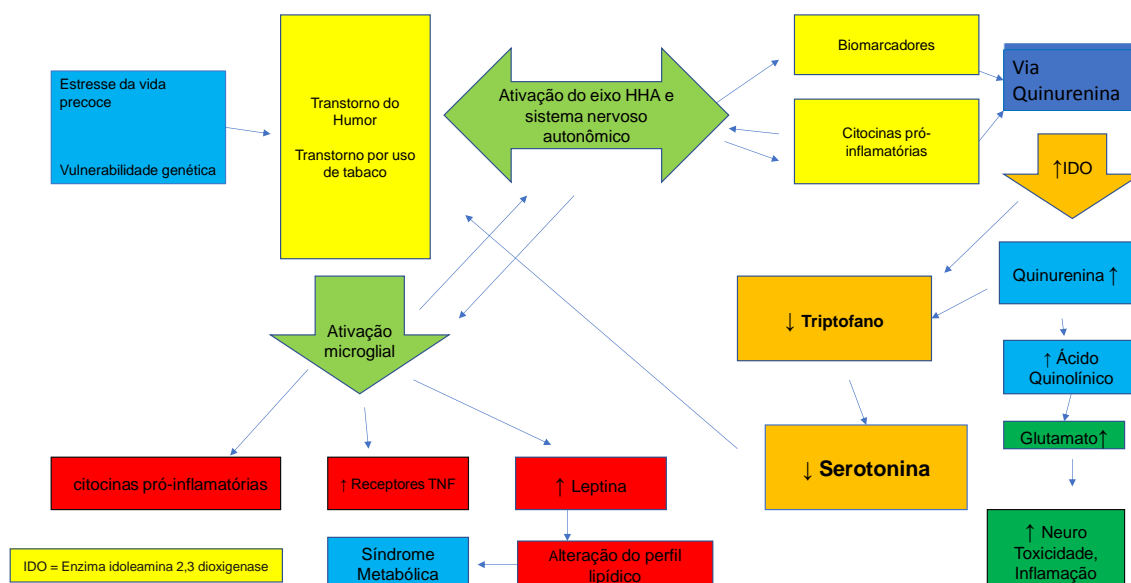


Figura 3 Mecanismos fisiopatológicos Comuns do Transtornos do Humor e Transtorno Por uso de tabaco.

As observações acima são sugestivas de que a vulnerabilidade genética e a exposição de estresse de vida precoce leva a hiperatividade do eixo HHA, bem como ativação da via quinurenina e ativação microglial, que são vias comuns dos transtornos do humor e por uso de tabaco e esta comorbidade agravaria as alterações de componentes de perfil lipídico, alterações de leptina, alterações de biomarcadores inflamatórios, gravidade de sintomas ansiosos e depressivos e comprometimento funcional.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar se os indivíduos com transtornos do humor (transtorno bipolar e transtorno depressivo maior) comórbidos com transtorno por uso de tabaco estavam associados com maior gravidade dos sintomas depressivos, trauma infantil, baixa qualidade de vida e prejuízo funcional e alterações nos níveis de biomarcadores inflamatórios, leptina e perfil lipídico, quando comparados com os indivíduos com transtornos do humor sem comorbidade com TUT, TUT sem transtornos do humor e indivíduos sem transtornos do humor e nunca-fumantes.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Avaliar indivíduos com Transtornos do humor, seja TB ou TDM comorbido com transtorno por uso de tabaco (TUT) por meio de questionários, escalas de gravidade dos sintomas (Mania Young, Hamilton Ansiedade e Depressão), escala reduzida de Qualidade de Vida (WHOQOL-BREF), Escala de Incapacidade de Sheehan, Questionário de Trauma na Infância (CTQ) e biomarcadores os indivíduos com transtornos do humor sem comorbidade com TUT, TUT sem transtornos do humor e indivíduos sem transtornos do humor e nunca-fumantes.

3.2.2 Comparar as características sócio demográficas (idade, gênero, estado civil, escolaridade e status de emprego) entre os indivíduos com transtornos do humor, seja TB ou TDM comorbido com transtorno por uso de tabaco (TUT) e os indivíduos com transtornos do humor sem comorbidade com TUT, TUT sem transtornos do humor e indivíduos sem transtornos do humor e nunca-fumantes.

3.2.3 Comparar as comorbidades com obesidade e síndrome metabólica, as alterações de biomarcadores inflamatórios e níveis de leptina, as características clínicas, o número de episódios depressivos, maníacos e hospitalizações, a idade de início da doença, a ideação suicida atual e prévia, a tentativa de suicídio recente ou prévia entre os indivíduos com transtornos do humor, seja TB ou TDM comorbido com transtorno por uso de tabaco (TUT) e os indivíduos com transtornos do humor sem comorbidade com TUT, TUT sem transtornos do humor e indivíduos sem transtornos do humor e nunca-fumantes.

## **4. METODOLOGIA**

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

Para atingir os objetivos foi realizado estudo observacional, transversal para comparar as características epidemiológicas e clínicas, funcionamento pessoal, história de trauma na infância e biomarcadores entre os indivíduos com transtornos do humor (TB ou TDM) comorbido com transtorno por uso de tabaco (TUT), os indivíduos com transtornos do humor sem comorbidade com TUT, indivíduos com TUT sem transtornos do humor e indivíduos sem transtornos do humor e nunca-fumantes.

### **4.2. LOCAL DE ESTUDO**

Atendendo a resolução 466/2012, este estudo foi aprovado pelo pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UEL, número CAAE 34935814.2.0000.5231 (Anexo 1). Todos os indivíduos convidados a participar voluntariamente da pesquisa receberam previamente as informações pertinentes ao projeto, foram assegurados do sigilo dos dados, da possibilidade de retirar o consentimento na participação a qualquer momento, sem sofrer nenhuma censura, tiveram sanadas todas suas dúvidas e, após concordarem em participar do estudo, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), em duas vias e receberam uma cópia. (Anexo 2).

A coleta de dados clínicos foi realizada em dois serviços distintos do Hospital Universitário de Londrina (HUL), da Universidade Estadual de Londrina (UEL), localizada na cidade de Londrina, região norte do estado do Paraná, Brasil e a avaliação de funcionários sem TUT e transtornos do humor na Divisão de Assistência à Saúde da Comunidade da UEL (DASC) do HUL. 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. POPULAÇÃO ESTUDO

A amostra foi de conveniência de tempo (entre setembro /2015 e dezembro/2016) e local (Ambulatório de Psiquiatria do HU) e entre os indivíduos com transtornos do humor, seja TB ou TDM comorbido com transtorno por uso de tabaco (TUT) e os indivíduos com transtornos do humor sem comorbidade com TUT, TUT sem transtornos do humor e indivíduos sem transtornos do humor e nunca-fumantes.

Os participantes foram homens e mulheres, independente de etnias, com idade entre 18 e 65 e valores normais aos exames de hemograma, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), uréia e creatinina.

No Artigo 1 - Mulheres com transtornos do humor comórbido com TUT (n=69) mulheres com transtornos de humor nunca fumantes (n= 38), mulheres com TUT sem transtornos do humor (n=24) e mulheres sem transtornos do humor e nunca fumantes (n=28).

No Artigo 2 - Bipolares fumantes (n=46), bipolares nunca-fumantes (n=39), fumantes não bipolares (n=43), não bipolares e nunca-fumantes (n=38).

Foram excluídos os indivíduos com diagnóstico atual ou ao longo da vida de outros transtornos do eixo 1, do DSM (incluindo esquizofrenia, síndromes psicóticas orgânicas, delirium, demência, amnésia ou outros transtornos, assim como 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.

### 4.4 INSTRUMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

Todos os participantes responderam ao instrumento de pesquisa que era constituído por um questionário com uma entrevista clínica estruturada, contemplando todos os aspectos clínicos investigados, e escalas de avaliação, bem como, foram submetidos a exame físico para avaliação antropométricas e, em seguida, foram encaminhados para coleta de sangue para realização da análise laboratorial.

#### 4.4.1 Questionários

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, história de depressão, transtorno afetivo bipolar e suicídio em familiar de primeiro grau, além de uso de medicamentos (lítio, valproato, lamotrigine, carbamazepina, antidepressivos, antipsicóticos atípicos, estatinas, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e/ou insulina).

##### 4.4.1.1 Questionário de Trauma Infantil – Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

O CTQ é um instrumento de auto relato retrospectivo, dos mais utilizados internacionalmente em estudos em adolescentes e adultos para documentar a história de maltrato infantil<sup>(103)</sup>.

Numa revisão de literatura acerca de instrumentos de avaliação de trauma durante a infância<sup>(104)</sup> avaliaram este teste como de uso fácil, breve e com boa consistência interna, boa fiabilidade teste-reteste e estrutura interna robusta, suas informações são congruentes com as adquiridas dados clínicos, por entrevistas de avaliadores independentes e por material proveniente de relatórios de avaliação de comissões de proteção de crianças e jovens.

Mensura 5 domínios: abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência emocional e negligência física<sup>(105)</sup>. Apresenta um escore de cinco pontos de acordo com a frequência dos eventos na infância. A versão utilizada foi a de 28 itens, traduzida e validada por Grassi-Oliveira, Stein e Pezzi<sup>(66)</sup>.

#### 4.4.2 Diagnóstico

Foi utilizada a Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV, método padrão ouro para diagnóstico psiquiátrico em pesquisas, em sua versão traduzida e validada para população brasileira(99) para avaliação de Transtorno Afetivo Bipolar, Transtorno Depressivo Maior, Transtorno de Ansiedade Generalizada, Transtorno Obsessivo Compulsivo, Transtorno de Estresse Pós-Traumático, Transtorno de Pânico, Fobia Social e Fobias Específicas, além de Transtorno do Uso de Tabaco usando a 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10)<sup>(43)</sup> e critérios diagnósticos do DSM-IV Eixo I, considerando ainda não haver tal instrumento traduzido e validado para a versão atual do DMS 5.

#### 4.4.3 Escalas

##### 4.4.3.1 Escala de Gravidade de Hamilton - Depressão

A avaliação do estado depressivo entre os participantes foi conduzida pela Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton, de 17 itens (HDRS17), aplicada pelos avaliadores psiquiatras ou médicos residentes treinados<sup>(100)</sup>. Um escore de 0-7 foi aceito como indicativo de remissão clínica, e o escore de 8 ou mais indicou fase depressiva aguda. A HDRS17 itens foi traduzida e adaptada para a população brasileira<sup>(100)</sup>.

##### 4.4.3.2 Escala de Gravidade de Hamilton - Ansiedade

A avaliação de ansiedade foi realizada pela escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A)<sup>(101)</sup>, com tendo 14 itens para mensurar sintomas de ansiedade somática e psíquica. Resultados até 17 pontos representam ansiedade normal, de 18 a 24, ansiedade leve, de 25 a 29, ansiedade moderada e acima de 30, ansiedade severa.

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

A SDS avalia a morbidade atribuída à doença. É um instrumento auto-aplicável visual analógico composto por 3 itens que avaliam o prejuízo na incapacidade 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<sup>(102)</sup>.

#### 4.4.3.4 Escala de Gravidade de Mania de Young (YMRS)

A YMRS é uma escala de 11 itens, aplicada para avaliar a presença e/ou severidade dos sintomas maníacos, padrão ouro para avaliação de pacientes bipolares<sup>(106)</sup>. Um escore menor ou igual a 12 indicou remissão de sintomas maníacos. Foi utilizada a versão da YMRS traduzida e adaptada para a população brasileira<sup>(106)</sup>.

#### 4.4.3.5 Escala de Qualidade de Vida (WHOQOL-Bref)

Para avaliação da percepção de qualidade de vida foi utilizada a versão traduzida e validada para o português da escala de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde<sup>(107)</sup>, versão abreviada, com 26 itens, auto-aplicados, que mensuram os seguintes domínios: saúde física (dor e desconforto; energia e fadiga; sono e repouso, mobilidade; atividades da vida cotidiana; dependência de medicação ou de tratamentos e capacidade de trabalho), saúde psicológica (sentimentos positivos; pensar, aprender, memória e concentração; auto-estima; imagem corporal e aparência; sentimentos negativos e espiritualidade/religião/crenças pessoais), relacionamentos sociais (relações pessoais; suporte (apoio) social e atividade sexual) e ambiente (segurança física e proteção; ambiente no lar; recursos financeiros; cuidados de saúde e sociais: disponibilidade e qualidade; oportunidades de adquirir novas informações e habilidades; participação em, e oportunidades de recreação/lazer; ambiente físico: poluição / ruído / trânsito / clima e transporte)<sup>(108)</sup>.

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

A síndrome metabólica foi diagnosticada de acordo com o critério da Internacional Diabetes Foundation, que considera que a síndrome está presente se três ou mais dos

seguintes critérios estão presentes: 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<sup>(76,77)</sup>.

Para tanto, além da coleta dos exames, foram medidos circunferência abdominal, pressão arterial, altura e peso corporal. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado dividindo o peso (em Kg) pela altura (em m) ao quadrado. A circunferência abdominal foi mensurada durante expiração, em posição ortostática e relaxada.

#### 4.6 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 intrateste foram  $< 10\%$  para todas as análises como determinado para o soro humano.

##### 4.6.1 Perfil Lipídico

Glicemia de jejum, Colesterol total (CT), HDL (lipoproteína de alta densidade), LDL (lipoproteína de baixa densidade) e níveis de triglicerídeos (TG) foram determinados por um método automatizado, por meio do Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, EUA©). Glicemia foi determinada pelo método desidrogenase hexoquinase-glicose-6-fosfato. Os níveis de HDL foram medidos diretamente e TG, utilizando procedimento enzimático. LDL foi calculado pela equação de Friedewald.

Foi calculado o índice de Castelli I e II ou aterogênico por meio de colesterol total / HDL e de LDL / HDL, respectivamente<sup>(109)</sup>.

##### 4.6.2 Biomarcadores Inflamatórios

Para a avaliação de biomarcadores inflamatórios foram coletados: antagonista do receptor de interleucina-1 (IL-1RA), o Índice de Risco Castelli I e II, interleucinas (IL) IL-1 $\beta$ ;

IL-1RA, IL-2RA: interleucinas-1 receptor antagonista, IL-6; IL-10; IL-12; sTNF-R1, sTNF-R2: e leptina.

As amostras foram clarificadas por centrifugação por 10 minutos a 12.000 g e procedeu-se à análise rigorosamente de acordo com as instruções do fabricante do sistema de teste Luminex MAGPIX. Os resultados foram expressos em picogramas por mililitro de soro (pg/mL).

Os níveis séricos de proteína C-Reativa (hs-PCR), foram mensurados pelo método de imunonefelometria (Syemens & System BNTM II, Deerfield, IL, USA).

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas análises estatísticas para examinar a relação entre medidas sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. Para fazer comparações entre os indivíduos com transtornos do humor, seja TB ou TDM comorbido com transtorno por uso de tabaco (TUT) e os indivíduos com transtornos do humor sem comorbidade com TUT, TUT sem transtornos do humor e indivíduos sem transtornos do humor e nunca-fumantes, para os dados quantitativos foi utilizada a ANOVA seguida do teste de Tukey quando os pressupostos foram atendidos, e quando não foram foi usado o teste de Kruskal-Wallis seguido de um post-hoc. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, seguido do teste z para comparar as porcentagens entre os grupos. O nível de significância utilizado foi de 0,05 e, quando o valor p é  $< 0,05$ , as médias (para as variáveis quantitativas) e as porcentagens (para as variáveis qualitativas) são seguidas por letras. As letras iguais para a mesma variável indicam que não há diferenças entre as médias ou porcentagens entre os grupos, e letras diferentes para a mesma variável indicam que há diferenças entre as médias ou porcentagens entre os grupos. A análise foi realizada no software R<sup>(110)</sup>.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

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

Artigo 1 - **“DEPRESSED FEMALE SMOKERS HAVE HIGHER LEVELS OF SOLUBLE TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR 1”** submetido ao Journal Addictive Behaviors Reports.

Artigo 2 - **“LEPTIN LEVELS ARE ASSOCIATED WITH SEVERITY OF DEPRESSION, CHILDHOOD TRAUMA, AND LIPID PROFILE IN BIPOLAR SMOKERS”**, submetido ao Journal Affective Disorders.

## **ARTIGO 1**

## Manuscript Details

<b>Manuscript number</b>	ABREP_2018_1
<b>Title</b>	Depressed Female Smokers Have Higher Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1.
<b>Article type</b>	Research Paper

### Abstract

Aim: To examine clinical and biomarker differences in depressed female smokers, in order to better clarify the process that link mood disorders and smoking in women. Methods: The clinical sample comprised women with unipolar or bipolar depression, divided into subgroups of smokers and never-smoker. The control groups comprised two subgroups non-depressed women, separated into smokers and never-smokers. A structured questionnaire was used to assess socio-demographic and clinical data. The following scales were used: 17-item version Hamilton Depression Rating Scale (HDRS17), Hamilton Anxiety Rating scale (HAM-A), Sheehan disability scale, the Child Trauma Questionnaire (CTQ), the World Health Organization Quality of Life, brief version (WHOQOL-BREF). The following biomarkers were investigated: lipid profile, including total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), low-density lipoprotein cholesterol (LDLc), triglycerides (TG), the Castell's Risk indexes I and II; and cytokines, including interleukins (IL)-1 $\beta$ , IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNF-R1). Results: Depressed female smokers showed a number of significant positive correlations: emotional neglect and sTNF-R1 ( $p=0.02$ ); waist circumference and sTNF-R1 ( $p=0.001$ ); body mass index and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); HAM-A and sTNF-R1 ( $p=0.03$ ); IL-1 $\beta$  and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); IL-10 and sTNF-R1 ( $p=0.001$ ); IL-1RA and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); IL-8 and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); IL-12 and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); Castell's index I and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); Castell's index II and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); and a significantly negative correlation between HDLc and sTNF-R1 ( $p=0.014$ ).

<b>Keywords</b>	tobacco use disorder, depression, inflammation, metabolism, child abuse
<b>Corresponding Author</b>	Mauro Porcu
<b>Corresponding Author's Institution</b>	Londrina State University
<b>Order of Authors</b>	Mauro Porcu, Heber Vargas, Mariana Ragassi, Regina Rezende, Waldiceu Verri, Ana Rossaneis, Sandra Nunes
<b>Suggested reviewers</b>	Sergio Yamada, Brisa Fernandes, Thiago Ramires, Monica M Bastos Paoliello

## Submission Files Included in this PDF

### File Name [File Type]

COVERLETTER.doc [Cover Letter]

HIGHLIGHTS.docx [Highlights]

Abstract.doc [Abstract]

manuscript.doc [Manuscript File]

Table(s).docx [Table]

Author Disclosure.docx [Author Agreement]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

**COVER LETTER**

Editor-in-Chief: Editor-in-Chief:

Marcantonio M. Spada.  
School of Applied Sciences, London South Bank University,  
London, UK,

Dear Dr. Marcantonio M. Spada

The authors are submitting the original manuscript entitled “Depressed Female Smokers Have Higher of Soluble Tumor Necrosis factor Receptor 1” to *Addictive Behaviors Journal*.

The manuscript has not been published before, is not being considered for publication elsewhere, and has been read and approved by all authors. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to assign exclusive copyright to Elsevier if the manuscript is accepted for publication.

Please do not hesitate in contact me if you have any questions.

Yours sincerely,

Mauro Porcu

**Corresponding author:**

Mauro Porcu, [mporcu@uol.com.br](mailto:mporcu@uol.com.br), +55.44.999731033. Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, Londrina State University, University Hospital.

## **Depressed Female Smokers have higher Levels of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor 1**

Mauro Porcu<sup>b,c</sup>, Regina Célia Bueno Rezende Machado<sup>b,c</sup>, Mariana Urbano<sup>c,e</sup>, Waldiceu A. Verri Jr<sup>c,d</sup>, Ana Carolina Rossaneis<sup>c</sup>, Heber Odebrecht Vargas<sup>a,b</sup>, Sandra Odebrecht Vargas Nunes, M.D., Ph.D.<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Medicine, Londrina State University (UEL), Health Sciences Centre, Londrina, Paraná, Brazil

<sup>b</sup> Center of Approach and Treatment for Smokers, University Hospital, Londrina State University, Campus Universitário, Londrina, Paraná, Brazil

<sup>c</sup> Health Sciences Graduation Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil.

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

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

Corresponding to: Mauro Porcu, Center of Approach and Treatment for Smokers, Psychiatry Unit, Maringá State University, Paraná, Brazil. Tel.: +55(44)3224-3933; +55(44)99973-1033

E-mail address: [mporcu@uol.com.br](mailto:mporcu@uol.com.br)

## ABSTRACT

**Aim:** To examine clinical and biomarkers in depressed female smokers, in order to better clarify the process that link mood disorders, childhood trauma and smoking in women.

**Methods:** The clinical sample comprised women with unipolar or bipolar depression, divided into subgroups of smokers and never-smoker. The control groups comprised two subgroups non-depressed women, separated into smokers and never-smokers. A structured questionnaire was used to assess socio-demographic and clinical data. The following scales were used: 17-item version Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating scale (HAM-A), Sheehan disability scale, the Child Trauma Questionnaire, and WHO Quality of Life (WHOQOL-BREF). The following biomarkers were investigated: lipid profile, including total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDLc), low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, the Castelli's Risk indexes I and II, and cytokines, including interleukins (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-12, soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNF-R1)

**Results:** Depressed female smokers showed a number of significant positive correlations: emotional neglect and sTNF-R1 ( $p=0.02$ ); waist circumference and sTNF-R1 ( $p=0.001$ ); body mass index and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); HAM-A and sTNF-R1 ( $p=0.03$ ); IL-1 $\beta$  and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); IL-6, IL-10, IL-12 and sTNF-R1 ( $p=0.001$ ); and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); Castelli index I and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); Castelli index II and sTNF-R1 ( $p<0.01$ ); and a significantly negative correlation between HDLc and sTNF-R1 ( $p=0.014$ )

**Conclusion:** This study suggests that depressed female smokers who experienced more childhood trauma and had more anxiety symptoms are associated with the activation of inflammatory processes and alterations in components of lipid profile.

**Key words:** tobacco use disorder, depression, inflammation, metabolism, child abuse

## HIGHLIGHTS

- Depressed female smokers show a significant positive correlation of soluble tumor necrosis factor receptor 1 with anxiety levels.
- Depressed female smokers show a significant positive correlation of soluble tumor necrosis factor receptor 1 with levels of emotional neglect.
- Depressed female smokers show a significant negative correlation of soluble tumor necrosis factor receptor 1 and HDLc.
- Depressed female smokers show a positive correlation of soluble tumor necrosis factor receptor 1 levels with the Castelli I and II indexes.
- Depressed female smokers who experienced more childhood trauma and had more anxiety symptoms showed associations with heightened inflammation and alterations in lipid profile components.

## Introduction

Unipolar and bipolar depression, as well as tobacco use disorder (TUD) have a significant global burden arising from heightened levels of chronicity, progressive disability and premature death. These disorders represent the leading causes of disability-adjusted life years (Whiteford et al., 2015; GBD, 2017; Murray et al., 2012). The most common tobacco-related diseases are cardiovascular illnesses, chronic obstructive pulmonary disease and cancer (Ezzati and Lopez, 2003). Neoplasia, cardiovascular and respiratory diseases also affect bipolar disorder (BD) patients (Leboyer et al., 2012; Kupfer, 2005; McIntyre et al., 2006). TUD associates with a wide array of medical conditions as a consequence of chronic inflammatory process (Yanbaeva et al., 2007).

Despite the raised awareness of tobacco-related diseases, rates of tobacco use are increasing in young females (WHO, 2008). There is a relationship between smoking and depression, which may be of particular relevance in women, given that women have higher rates of depression and anxiety (American Psychiatric Association, 2013). Women who quit smoking exhibit similar levels of depressive symptomatology as current smokers (Pomerleau et al., 2003). TUD is a vulnerability factor for the development of severe depressive and anxiety symptoms (Jamal et al., 2012).

Furthermore, a history of mood disorders increases the risk of early onset cigarette smoking, as well as to progression from daily smoking to nicotine dependence (Breslau et al., 2004). Childhood abuse may affect risks of diabetes and cardiovascular disease later in life. (Bertone-Johnson et al., 2012).

TUD is highly comorbid with mood disorders, including (BD) and major depressive disorder (MDD). In the National Comorbidity Survey nearly 61.3% of people with a lifetime history of panic disorder and 68.4% with generalized anxiety disorders were current or past smokers, whilst only 39% of smokers showed no evidence of a psychiatric disorder. In major depressive disorder, TUD prevalence ranges from 40% to 64% across studies. Nicotine-dependent smokers are twice as likely as non-smokers to have a history of depression (Lasser

et al., 2000, Ziedonis et al., 2008). Such studies indicate an intimate interaction of TUD and mood dysregulation.

This common co-occurrence of TUD and mood disorders has generated a number of theoretical explanations, including: cigarette smoking has anti-depressant effects, being a form of self-medication; TUD, BD and MDD share common environmental or genetic risk factors; BD and MDD are a consequence of brain dysfunction, which is worsened by TUD (Dome et al., 2010).

Both bipolar depression and MDD show evidence of heightened levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, including tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNF-R1), interleukin -1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ); IL-6, IL-10, IL-12, and IL-1 receptor antagonist (IL1RA), as well as acute phase proteins, such as C-reactive protein (CRP) (Young et al., 2014; Barbosa et al., 2012, 2014; Modabbernia et al., 2013; Munkholm et al., 2013; Dowlati et al., 2010; Brietzke et al., 2009; Kim et al., 2007; Doganavsargil-Baysal et al., 2013; Hope et al., 2015). The levels of hs-CRP, TNF- $\alpha$ , sTNF-R1 and sTNF-R2 are also elevated in current smokers with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease (Asthana et al., 2010).

Mood disorders, when coupled to TUD, show higher levels of pro-inflammatory cytokines, *versus* non-depressed smokers, including TNF- $\alpha$ , IL-6, and CRP (Nunes et al., 2012). The shared activated immune-inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways by which TUD may increase the risk for development of depressive disorders are, in part, mediated by increased levels of pro-inflammatory cytokines, diverse neurotransmitter systems, hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis activation, and microglial activation, as well as increased levels of endogenous oxidative stress and decreased levels of endogenous antioxidants (Nunes et al., 2013).

The present study evaluated the clinical and biomarker differences between females with mood disorders, either bipolar depression or MDD, when either comorbid, or not, with TUD.

## 2. Method

This study included non-depressed female and never-smokers (n=28), non-depressed smokers female (n=24), depressed never-smokers female (n=38), and depressed smokers female (n= 69). Female smokers were outpatients recruited from the Cigarette Smoking Cessation Service Center, State University of Londrina (UEL). Depressed female were patients with BD or MDD, who were recruited from the outpatients Psychiatric Ambulatory Clinic (UEL). Control participants were regarded as non-depressed and never-smokers if they reported never having smoked a cigarette or have smoked less than 100 cigarettes in their lifetime, coupled to no previous experience of a mood disorder. Controls were recruited from the staff at the same institution.

All participants were women aged 18–65 years. Exclusion criteria were: a) another medical condition or medication-induced BD and MDD; b) participants with a diagnosis of mental retardation, schizophrenia, psycho-organic syndromes or any condition that would compromise the understanding of the study terms and c) pregnancy. All participants gave written informed consent to participate in the study after the approval of this research by the local Ethics Research Committee (number CAAE 34935814.2.0000.5231).

All participants completed a questionnaire, which comprised socio-demographic data (education, occupation, marital status years of education), and clinical data (hospitalizations, ability to work, smoking status, suicidal ideation and suicide attempts, as well as number of lifetime depressions).

Trained psychiatrists carried out the clinical assessments. Diagnoses were based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I (SCID-I), clinical version, translated and validated for the Portuguese language (Del Ben et al. 2001) and on the 10<sup>th</sup> edition of the International Classification of Diseases (ICD-10) (WHO,1993).

Anxiety severity was assessed through Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) (Hamilton 1959).

Severity of depression was assessed through 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>17</sub>) (Hamilton 1960). HDRS<sub>17</sub> was translated and adapted for the Brazilian population by Moreno and Moreno (1998).

Quality of life was evaluated using the World Health Organization Quality of Life Instrument, abbreviated version (WHOQOL-BREF- WHOQOL Group, 1998), comprised by 26 items, measuring the following broad domains: physical health, psychological health, social relationships and environment. This instrument was translated and adapted to Portuguese by Fleck et al. (2000).

The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) is a self-administered instrument used to document a history of childhood maltreatment in 5 domains: sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, emotional neglect and physical neglect (Bernstein et al., 2003). The 28 item-version of CTQ was validated in the Portuguese language by Grassi-Oliveira, Stein, and Pezzi (2006).

Total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein (LDL-c) and triglycerides levels were determined by an automated method, namely the Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, USA). HDL-c levels were measured directly, without the necessity of sample pretreatment or specialized centrifugation steps. LDL-c was calculated by Friedewald's equation. Serum triglycerides were measured using an enzymatic procedure employing combinations of enzymes. We computed the Castelli risk index1 [TC / HDL-c] and Castelli risk index 2 [LDL-c / HDL-c].

The luminex kit was utilized to measure the cytokines, IL-1 $\beta$ , IL-1RA, IL-6, IL-10, IL-12, and sTNF-R1.

Statistical analyses were performed to examine the relationship between socio-demographic, clinical and laboratory measurements. ANOVA was used for quantitative comparisons among groups (mood disorder smokers; mood disorder never-smokers; non-mood disorder smokers; non-mood disorder, never-smokers), followed by the Tukey test when the assumptions were attended (homogeneity of variances and normality of the residuals). If these criteria were not met, the Kruskal-Wallis test was used, followed by a post hoc test.

For the qualitative variables, the Chi-square test or Fisher exact test was used, followed by the z-test, to compare the percentages among the groups. The statistical significance level used was 0.05 and when the p-value is  $< 0.05$ , the means (for the quantitative variables) or the percentages (for the qualitative variables) are followed by letters. The same letters for the same variable indicate that there are no differences between the means or percentages among the groups and different letters for the same variable indicate that there are differences between the means or the percentages among the groups.

Following these univariate comparisons Pearson correlation coefficients were utilized to compare some pairs of clinical and physiological data.

All the analysis were performed in software R (2018).

### **3. Results**

The demographic and clinical data of all groups are shown in Table 1. Groups did not differ with respect to age. Comparing non-depressed/never-smokers versus the other groups, we may conclude that the average for years of educations and quality of life had the best results, i.e. more years of education and better quality of life scores on the WHOQOL-BREF in all domains ( $p < 0.01$ ).

Depressed, smokers and never smokers versus non-depressed never-smokers experienced more childhood trauma, including emotional abuse, and physical abuse ( $p < 0.001$ ). Only depressed non-smokers, versus non-depressed never-smokers had significant difference for childhood sexual abuse ( $p < 0.01$ ).

Depressed, versus non-depressed, smokers and never-smokers scored higher for depressed symptoms on the HDRS<sub>17</sub> and also for anxiety symptoms, as indicated on the HAM-A scale ( $p < 0.01$ ). Higher body mass index is likely to be associated with depressed never-smokers compared to non-depressed never smokers ( $p < 0.01$ ). Irrespective of TUD, patients with mood disorders also had more functional impairment on subscale of work, social life, work absences on Sheehan disability scale ( $p < 0.01$ ). Unipolar or bipolar depressed smokers had significantly lower levels of domestic care routines on Sheehan disability scale than non-depressed never smokers ( $p < 0.01$ ).

[Insert Table1]

Table 2 includes psychiatric comorbidities and family history. Irrespective of TUD, patients with mood disorders had a significantly stronger family history of BD. Irrespective of mood disorders; smokers had a statistically stronger family history of TUD.

Depressed, versus non-depressed, smokers and never-smokers had a significantly greater number of depressive symptoms ( $p < 0.01$ ). Irrespective of TUD, depressed smokers and never-smokers also had more lifetime and current suicide ideation, lifetime suicide attempts, more obsessive-compulsive disorder, and generalized anxiety disorder ( $p < 0.01$ ). Depressed never-smokers had significantly more panic disorder than non-depressed smokers and never smokers.

[Insert Table 2]

The physiological biomarkers of all groups are shown in Table 3. Female depressed smokers and never-smokers, versus non-depressed never-smoker, had significantly lower HDL-c levels, higher triglycerides and Castelli indexes I and II. No significant differences on sTNF-R1 and sTNF-R2 levels in all groups

[Insert Table 3]

Correlation Coefficient analysis was conducted to identify the relationship between two variables, including clinical and clinical, or clinical and biomarkers, or biomarkers and biomarkers in smokers with and without mood-disorders and never-smokers with and without mood disorders among women. These results were summarized in Table 4.

[Insert Table 4]

Depressed female smokers showed a significant positive correlation between emotional neglect and sTNF-R1 ( $p = 0.02$ ), waist circumference and sTNF-R1 ( $p = 0.001$ ), BMI and sTNF-R1 ( $p < 0.001$ ), HAM-A and sTNF-R1 ( $p = 0.03$ ); IL-1 $\beta$  and sTNF-R1 ( $p < 0.001$ ), IL-6 and sTNF-R1 ( $p < 0.001$ ), IL-10 and sTNF-R1 ( $p < 0.001$ ), IL-12 and sTNF-R1 ( $p < 0.001$ ), Castelli I and sTNF-R1 ( $p < 0.001$ ), and the Castelli II and sTNF-R1 ( $p = 0.002$ ), as well as a significant negative significant correlation between HDL-c and sTNF-R1 ( $p = 0.014$ ).

#### **4. Discussion**

Our results indicate alterations in inflammatory processes in depressed female smokers, highlighting significant correlations between sTNF-R1 levels and other inflammatory and anti-inflammatory cytokines, components of metabolism, childhood trauma, and anxiety symptoms. A number of processes may have contributed to these results. Hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, which increases microglia activation (Moylan et al., 2013), may contribute to driving the increase in inflammatory cytokines that can contribute to mood dysregulation. Such alterations in microglia activity can be associated with excessive inflammation, astrocyte loss, and inappropriate glutamate receptor activation, thereby disrupting the balance of neuroprotective, versus neurotoxic, processes. Such alterations are likely to drive processes of neuroprogression, which increase the likelihood of neurodegeneration and decreased neurogenesis (Anderson and Maes, 2014). HPA axis dysregulation associates with reduced pre-frontal cortex and hippocampal activity, amygdala hyperfunction, contributing to the defective glucocorticoid-negative feedback that has been reliably observed in BD patients (Daban et al., 2005) as well as in TUD (Rohleder and Kirschbaum, 2006). Corticotrophin-releasing factor may be relevant, in that it contributes to HPA axis and brain stress system regulation, and thereby of some importance in both depression and TUD (Bruijnzeel, 2012). Heightened pro-inflammatory cytokines increase the enzymatic activity of indolamine 2,3-dioxygenase (IDO), which decreases tryptophan availability for serotonin and melatonin synthesis by driving tryptophan to the production of neuroregulatory kynurenine pathway products (Rosenblat et al., 2014).

In addition, depressed, versus non-depressed, female smokers and never-smokers reported more childhood trauma, including sexual abuse, emotional abuse and physical abuse. Women with a history of moderate to severe childhood trauma, have a heightened risk of developing mood and substance use disorders. (Blalock et al., 2011). Individuals who have experienced abuse or neglect in childhood are more likely to be diagnosed with MDD or anxiety in adulthood, in association with alterations in HPA axis activity (Kendler et al., 2000; Heim et al., 2001, 2004) Individuals who have experienced early life stress have an earlier

onset cigarette use, smoke more heavily and are more nicotine dependent (Anda et al., 1999; Blalock et al., 2011).

The current study shows depressed female smokers to score more highly on measures of depression and anxiety. TUD increases the risk of developing more severe depressive and anxiety symptoms, as well as have a slower clinical recovery (Jamal et al., 2012), which may be modulated by genetic susceptibilities, including variations in the brain derived neurotrophic factor Val (66) Met polymorphism, (Jamal et al., 2015).

Irrespective of mood disorders, female smokers had a stronger family history of TUD. This is supported by previous research indicating that a history of familial smoking increases TUD initiation in females only, with lower self-esteem associating with a significantly earlier onset (Sylvestre et al., 2017). Irrespective of TUD, patients with mood disorders had a significantly stronger family history of BD. Mood disorders are highly familial independent of whether the parent's condition is unipolar or bipolar disorders (Oquendo et al., 2013).

This study has a number of limitations. Firstly, sample sizes lead to small numbers, especially for biomarker stratification. Secondly, the age of our sample was 18-65 years old and therefore results cannot be generalized to older or younger populations. Third, we selected individuals, who did not have inflammatory or immune abnormalities were accompanied by other medical conditions or induced by medication, including infections, cancer, autoimmune illness, cardiovascular disease, use of interferon. These conditions are known to involve in relationship between soluble tumor necrosis factor receptor 1 (sTNF-RI) and physical symptoms and the effects of depressive symptoms (Heo et al., 2014). Finally, some clinical and childhood trauma were retrospective data and could be subject to recall bias.

In conclusion, women showing comorbid TUD and depression in clinical practice are common. Depressed female smokers show significant differences in clinical and biomarker measures, including reported childhood trauma, anxiety and inflammatory biomarkers.

It will be important to identify subgroups of depressed female smokers exhibiting heightened levels of inflammatory biomarkers, as such subgroups may benefit from treatment

with adjunctive anti-inflammatory agents (Miller and Raison, 2015; Rosenblat et al., 2016). Future research should target treatments in depressed female smokers that reduce inflammatory biomarkers, and thereby neuroregulatory kynurenines and glutamatergic activity.

### **Role of Funding Source**

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

### **Acknowledgements**

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

### **Conflict of Interest**

The authors declare that they have no conflict of interest.

### **Authors' Contributions**

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

### **Funding**

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.

MM is supported by a CNPq - PVE fellowship at the Health Sciences Graduate Program fellowship, State University of Londrina.

Fundação Araucária (senior research fellowship to EGM).

Fundação Araucária (Senior professor to SOVN).

### **Acknowledgements**

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

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics of the four study groups

Variable	Female non-smokers,	Female smokers, non	Female Bipolar/Unipolar	Female Bipolar/Unipolar	p-value*
	non-mood disorders (n = 28)	mood disorders (n = 24)	never-smokers (n = 38)	smokers (n = 69)	
Age (years); mean (SD)	39.21 (13.19)	43.54 (11.85)	41.08 (13.61)	46.07 (10.58)	0.07
Years of education; mean (SD)	16.64 (4.25) a	9.13 (5.23) b	10.73 (4.93) b	9.18 (4.65) b	< 0.01
WHOQoL - Physical health; mean (SD)	29.71 (3.51) a	26.88 (4.46) a	22.00 (4.75) b	21.97 (5.18) b	< 0.01
WHOQoL - Psychological health; mean (SD)	24.57 (2.68) a	21.69 (3.97) a	17.39 (4.13) b	17.06 (4.55) b	< 0.01
WHOQoL - Social relationship; mean (SD)	12.86 (1.41) a	10.31 (2.59) b	9.18 (2.75) bc	8.28 (2.54) c	< 0.01
WHOQoL – Environment; mean (SD)	32.64 (3.18) a	27.96 (4.28) b	26.38 (4.51) b	25.36 (5.79) b	< 0.01
WHOQoL - Total score; mean (SD)	99.79 (8.96) a	87.46 (10.53) b	75.16 (13.04) c	72.16 (14.69) c	< 0.01
HAM-D; mean (SD)	2.32 (2.55) a	2.95 (4.02) a	9.37 (6.61) b	11.59 (7.74) b	< 0.01
HAM-A; mean (SD)	4.54 (6.02) a	7.96 (7.03) a	16.62 (12.06) b	17.60 (11.47) b	< 0.01
BMI; mean (SD)	24.73 (3.47) a	28.18 (6.05) ab	29.34 (6.63) b	26.49 (5.07) ab	0.01
Sheehan Work; mean (SD)	0.43 (1.23) a	2.25 (2.99) a	5.05 (3.33) b	5.59 (3.62) b	< 0.01
Sheehan Social Life; mean (SD)	0.36 (0.99) a	2.63 (3.22) a	5.63 (3.47) b	5.91 (3.75) b	< 0.01
Sheehan Home responsibilities; mean (SD)	0.10 (0.31) a	2.21 (3.67) ac	4.82 (3.57) bc	5.92 (3.60) b	< 0.01
Work absences (last 30 days); mean (SD)	0.00 (0.00) a	0.00 (0.00) a	5.76 (10.57) b	4.45 (9.12) b	< 0.01
Unproductive days (last 30 days); mean (SD)	0.32 (1.06) a	1.54 (6.13) ab	8.21 (11.74) b	6.94 (10.80) ab	< 0.01
Sexual Abuse; mean (SD)	5.35 (1.10) a	5.67 (2.62) ab	8.68 (4.86) b	7.35 (4.78) ab	< 0.01
Physical abuse; mean (SD)	6.29 (2.59) a	8.04 (4.56) ab	9.54 (4.66) b	10.02 (4.54) b	< 0.01
Emotional abuse; mean (SD)	6.14 (1.24) a	9.42 (4.96) ab	12.22 (5.38) cb	13.22 (6.08) c	< 0.01
Emotional neglect; mean (SD)	10.64 (6.84)	11.25 (6.93)	14.86 (7.26)	13.52 (5.80)	0.06
Physical neglect; mean (SD)	8.25 (4.69) ab	7.63 (3.08) b	10.73 (4.46) a	9.92 (4.37) ab	0.02

Abbreviations: HDRS<sub>17</sub>: 17-item Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; BMI: Body mass index; SDS: Sheehan Disability Scale; CTQ Childhood Trauma Questionnaire, WHOQOL-bref: World Health Organization Quality of Life.

\*p-value obtained by ANOVA or Kruskal-Wallis test. The same letters for the same variable indicate that there are no differences between the means among the groups and different letters for the same variable indicate that there are differences between the means among the groups.

Table 2. Psychiatric comorbidities among women in the four groups

Variable	Female non-smokers, non-mood disorders (n = 28)	Female smokers, non mood disorders (n = 24)	Female Bipolar/Unipolar never-smokers (n = 38)	Female Bipolar/Unipolar smokers (n = 69)	p-value*
Number of depressive episodes; mean (SD)	0.00 (0.00) a	0.11 (0.32) a	6.14 (5.45) b	6.02 (10.71) b	< 0.01
Suicide attempt; mean (SD)	0.04 (0.19) a	0.21 (0.83) a	1.29 (2.54) bc	1.08 (2.97) ac	< 0.01
Lifetime suicide ideation	10.70 % a	16.00 % a	81.60 % b	73.00 % b	< 0.01
Current suicide ideation last month	3.60 % a	4.20 % a	26.30 % ab	34.30 % b	< 0.01
Suicide behavior last 30 days	0.00 % a	0.00 % a	15.80 % b	4.80 % ab	0.02
Panic disorder	10.70 % ab	4.20 % b	50.00 % c	32.80 % ac	< 0.01
obsessive-compulsive disorder	3.60 % a	0.00 % a	21.60 % b	8.80 % ab	0.02
TAG	7.10 % a	22.70 % ab	43.20 % b	42.60 % b	< 0.01
Family history of TUD	57.10 % a	88.50 % b	60.50 % a	81.00 % b	< 0.01
Family history of BD	0.00 % a	4.00 % ab	42.10 % c	28.10 % bc	< 0.01

Abbreviations: TUD: Tobacco use disorder, TAG: Generalized anxiety disorder; BD bipolar disorder

\*p-value obtained by ANOVA or Kruskal-Wallis test for the quantitative variables, or Chi-square test or Fisher exact test for the qualitative variables. The same letters for the same variable indicate that there are no differences between the means or percentages among the groups and different letters for the same variable indicate that there are differences between the means or the percentages among the groups.

Table 3. Biomarkers across groups

Variable	Female non-smokers, non-mood disorders (n = 28)	Female smokers, non mood disorders (n = 24)	Female Bipolar /Unipolar never-smokers (n = 38)	Female Bipolar/Unipolar smokers (n = 69)	p-value*
Lipids (mg/dl)					
TC	187.15 (35.74)	193.13 (35.89)	190.91 (41.78)	197.50 (38.64)	0.69
LDL-c	105.93 (29.64)	127.58 (34.66)	113.26 (33.07)	122.32 (34.96)	0.07
HDL-c	60.67 (17.22) a	44.96 (10.73) b	49.51 (13.00) b	47.68 (13.68) b	< 0.01
TG	96.81 (47.24) a	100.75 (42.14) a	138.60 (77.76) b	134.02 (72.78) b	0.03
Castelli I	4.14 (4.66) a	4.56 (1.48) b	4.09 (1.29) ab	4.50 (1.56) b	< 0.01
Castelli II	1.88 (0.80) a	3.09 (1.32) b	2.45 (0.90) ab	2.78 (1.17) b	< 0.01
s TNF-R1 (pg/mL)	423.72 (282.57)	397.32 (388.84)	519.67 (337.27)	406.69 (393.78)	0.24
s TNF-R2 (pg/mL)	8431.44 (5268.04)	7401.89 (4450.89)	8953.92 (6262.80)	6389.10 (4599.58)	0.20

Abresviations; HDL-c: High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL); LD: Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL), Castelli's Risk indexes I and II (total cholesterol /HDLc and low density lipoprotein [LDL-c]/[HDL-c respectively], sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor receptor 1; sTNF-R2: soluble tumor necrosis factor receptor 2; TC total cholesterol; TG triglycerides.

\*p-value obtained by ANOVA or Kruskal-Wallis test. The same letters for the same variable indicate that there are no differences between the means among the groups and different letters for the same variable indicate that there are differences between the means among the groups.

Table 4 Pearson correlations coefficients across the four groups

Variable1	Variable2	Female non-smokers, non-mood disorders (n = 28)	Female smokers, non mood disorders (n = 24)	Female Bipolar /Unipolar never-smokers (n = 38)	Female Bipolar/ Unipolar smokers (n = 69)
sTNF-R1	Emotional neglect	-0.248	0.221	-0.072	0.344*
sTNF-R1	Waist circumference	0.228	-0.207	0.012	0.446**
sTNF-R1	BMI	0.173	-0.081	0.106	0.509**
sTNF-R1	HAM-A	-0.02	0.123	-0.100	0.302*
sTNF-R1	IL-1 $\beta$	0.302	0.340	0.125	0.505**
sTNF-R1	IL-6	0.057	0.209	0.321	0.498*
s TNF-R1	IL-10	0.285	0.636**	0.159	0.783**
s TNF-R1	IL-12	0.266	-0.032	0.013	0.474**
s TNF-R1	HDL-c	-0.115	0.354	-0.008	-0.338*
s TNF-R1	Castelli I	0.175	-0.100	0.141	0.500**
s TNF-R1	Castelli II	0.083	-0.164	-0.024	0.419**

Abreviations: IL-1 $\beta$ : interleukin -1 $\beta$ ; IL-6: interleukin-6; IL-10: interleukin-10; IL-12: interleukin-12. HDL-c: High-density lipoprotein cholesterol (mg/dL); LDL: Low-density lipoprotein cholesterol (mg/dL), Castelli's Risk indexes I and II (total cholesterol /HDLc and low density lipoprotein [LDL-c]/[HDL-c respectively], HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; BMI: Body mass index; sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor receptor 1.

\* indicate that the p-value is < 0.05, and when followed by \*\* indicate that the p-value is < 0.01.

## References

- American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Anda RF, Croft JB, Felitti VJ, Nordenberg D, Giles WH, Williamson DF, Giovino GA. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *Journal of the American Medical Association*. 1999; 282:652–1658. doi: 10.1001/jama.282.17.1652.
- Anderson G, Maes M. Oxidative/nitrosative stress and immuno-inflammatory pathways in depression: treatment implications. *Curr Pharm Des*. 2014;20(23):3812-47.
- Asthana A, Johnson HM, Piper ME, et al. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J*. 2010;160(3):458-463.
- 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. Affective Disorder*. 2012;137(1-3):151-5.
- Bernestein 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.
- Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, Karlson EW, Rich-Edwards JW. Inflammation and Early-Life Abuse in Women. *American Journal of Preventive Medicine*. 2012;43(6):611-620.
- Blalock JA, Nayak N, Wetter DW, Schreindorfer L, Minnix JA, Canul J, Cinciripini PM. The Relationship of Childhood Trauma to Nicotine Dependence in Pregnant Smokers. *Psychology of Addictive Behaviors*. 2011. 25:652-663.
- Breslau N, Novak SP, Kessler RC (2004): Psychiatric Disorders and Stages of Smoking. *Biol Psychiatry* 55:69–76.
- 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 Affective Disorders*. 2009;116(3)215-7.

- Bruijnzeel, A.W., 2012. Tobacco addiction and the dysregulation of brain stress systems. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1418–41.
- Centers for Disease Control and Prevention, 2011. Quitting smoking among adults--United States, 2001-2010. *MMWR - Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 1513–1519.
- Daban, C., Vieta, E., Mackin, P., Young, A.H., 2005. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 28, 469–80.
- Del-Ben, C.M., Vilela, J.A.A., Crippa, J.A.S., Hallak, J.E.C., Labate, C.M., Zuardi, A.W., 2001. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Rev Bras Psiq.* 23, 156-159.
- Doganavsargil-Baysal, O., Cinemre, B., Aksoy, U.M., Akbas, H., Metin, O., Fettahoglu, C., Gokmen, Z., Davran, F., 2013. Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Hum. Psychopharmacol.* 28, 160–7.
- 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.
- Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M.P., Rihmer, Z., 2010. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 34(3):295–342.
- Ezzati, M., Lopez, A.D., 2003. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet (London, England)* 362, 847–52.
- Fleck, M.P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., Pinzon V., 2000. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref". *Rev Saude Publica.* 34(2):178-83.
- 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.

- GBD Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-1906.
- Hamilton, M., 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*; 32:50–55.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 23:6–62.
- Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*. 2001; 49:1023–1039.
- Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004; 29:641–648.
- Heo, S., Moser, D. K., Pressler, S. J., Dunbar, S. B., Dekker, R. L., & Lennie, T. A. (2014). Depressive symptoms modify relationship between inflammation and physical symptoms in patients with heart failure. *American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses*, 23(5), 404–413. h
- Hope, S., Hoseth, E., Dieset, I., Mørch, R.H., Aas, M., Aukrust, P., Djurovic, S., Melle, I., Ueland, T., Agartz, I., Ueland, T., Westlye, L.T., Andreassen, O.A., 2015. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophr. Res.* 165, 188–94.
- Jamal, M., Willem Van der Does, A.J., Cuijpers, P., Penninx, B.W.J.H., 2012. Association of smoking and nicotine dependence with severity and course of symptoms in patients with depressive or anxiety disorder. *Drug Alcohol Depend.* 126(1-2):138-46.
- Jamal, M., Van der Does, W., Penninx, B.W.J.H., 2015. Effect of variation in BDNF Val (66) Met polymorphism, smoking, and nicotine dependence on symptom severity of depressive and anxiety disorders. *Drug Alcohol Depend.* 148, 150–7.
- Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: an epidemiological and

- cotwin control analysis. *Archives of General Psychiatry*. 2000; 57:953–959. doi: 10.1001/archpsyc.57.10.953.
- 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 Disorder*. 2007;104(1):91-5.
- Kupfer, D.J., 2005. The increasing medical burden in bipolar disorder. *JAMA* 293, 2528–30.
- Lasser, K., Boyd, J.W., Woolhandler, S., Himmelstein, D.U., McCormick, D., Bor, D.H., 2000. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA* 284(20):2606-2610.
- Leboyer, M., Soreca, I., Scott, J., Frye, M., Henry, C., Tamouza, R., Kupfer, D.J., 2012. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? *J. Affect. Disord.* 141, 1–10.
- McIntyre, R.S., Konarski, J.Z., Soczynska, J.K., Wilkins, K., Panjwani, G., Bouffard, B., Bottas, A., Kennedy, S.H., 2006. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr. Serv.* 57, 1140–4.
- Miller AH, Raison CL. Are anti-inflammatory therapies viable treatments for psychiatric disorders? Where the Rubber Meets the Road. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72:527–528.
- 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.
- Moreno, R.A., Moreno, D. H., 1998. Hamilton and Montgomery & Åsberg depression rating scales. *Rev Psiqu Clin.* 25, 262–272.
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N.R., Berk, M., 2013. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol. Psychiatry* 18, 595–606.
- 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.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman A, Michaud C, Ezzati M. 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. *Lancet* 2012; 380(9852):2197-2223.

- Nunes, S.O.V., Vargas, H.O., Brum, J., Prado, E., Vargas, M.M., de Castro, M.R.P., Dodd, S., Berk, M., 2012. A comparison of inflammatory markers in depressed and nondepressed smokers. *Nicotine Tob. Res.* 14, 540–6.
- Nunes, S.O.V., Vargas, H.O., Prado, E., Barbosa, D.S., de Melo, L.P., Moylan, S., Dodd, S., Berk, M., 2013. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1336–1345.
- Oquendo, M. A., Ellis, S. P., Chesin, M. S., Birmaher, B., Zelazny, J., Tin, A., Brent, D. A. (2013). Familial transmission of parental mood disorders: unipolar and bipolar disorders in offspring. *Bipolar Disorders*, 15(7), 764–773.
- Pomerleau C, Zucker A, Stewart A. Patterns of depressive symptomatology in women smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Addictive Behaviors* 28 (2003) 575-582.
- R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- Rohleder, N., Kirschbaum, C., 2006. The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int. J. Psychophysiol.* 59, 236–243.
- Rosenblat J, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 53 (2014) 23–34.
- Rosenblat J, Kakar R, Berk M, Kessing L, Vinberg M, Baune B, Mnsur R, Brietzke E, Goldesntein B, McIntyre R. Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *Bipolar disorders* 2016.
- Sylvestre, M-P., Wellman, R.J., O'Loughlin O'Loughlin E.K., Dugas, E.N., O'Loughlina O'Loughlin, J. (2017). Gender differences in risk factors for cigarette smoking initiation in childhood. *Addictive Behaviors* 72 (2017) 144–150.
- Whiteford HÁ, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The Golbal Burden of Mental, Neurological and Substance Use Disorder: Na Analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS One.* 2015; 10(2): e0116820.

- WHOQOL Group. The Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of life assessment. *Psychological Medicine*, 28, 551-558.
- World Health Organization, (WHO). Tobacco epidemic death toll . WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008\_ The MPOWER Package - World Health Organization.
- World Health Organization, 1993. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva.
- Yanbaeva, D.G., Dentener, M.A., Creutzberg, E.C., Wesseling, G., Wouters, E.F.M., 2007. Systemic effects of smoking. *Chest* 131, 1557–66.
- Young JJ, Bruno D, Pomara N. A Review of the Relationship Between Pro-Inflammatory Cytokines and Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2014 169:15-20.
- Ziedonis, D., Hitsman, B., Beckham, J.C., Zvolensky, M., Adler, L.E., Audrain-McGovern, J. et al., 2008. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health Report. *Tob Res*. 10(12):1691-1715.

## **ARTIGO 2**

## Manuscript Details

<b>Manuscript number</b>	JAD_2017_2184
<b>Title</b>	Leptin levels are associated with severity of depression, childhood trauma, and lipid profile in bipolar smokers
<b>Article type</b>	Research Paper

### Abstract

**Background:** The co-occurrence of bipolar disorder (BD) and tobacco use disorder (TUD) share common genetic and environmental factors that could increase severity of symptoms, lipid profile, and leptin levels. Our aim in this study was to investigate whether comorbid BD and TUD was associated with severity of symptoms, child abuse, lower quality of life, functional impairment, alterations in the levels of leptin, inflammatory biomarkers, and lipid profile. **Methods:** Individuals investigated were BD smokers, BD never-smokers, non-BD smokers, and non-BD never-smokers. Socio-demographic, clinical data were assessed by structured questionnaire. Other assessments used were anthropometrics measures, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Sheehan Disability Scale, Quality of Life (WHOQOL-BREF), Childhood Trauma Questionnaire and laboratory biomarkers (leptin, high-sensitivity C-reactive protein, soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2, and lipid profile). **Results:** BD smokers had significant positive correlation between emotional abuse and leptin, leptin and severity of depression, leptin and severity of anxiety, leptin and Castelli risk indexes 1 and 2, emotional abuse and body mass index, a negative correlation between emotional abuse and quality of life. **Limitations:** Stratification according to comorbid BD and TUD and controls resulted in small study numbers for biomarkers. **Conclusion:** This findings suggest that the co-occurrence of BD and TUD was associated with childhood trauma, greater severity of symptoms, lower quality of life, higher body mass index, alterations in the levels of components of metabolism, and leptin.

<b>Keywords</b>	Tobacco use disorder; Bipolar disorder; Child Abuse; Depression, Leptin; Metabolism.
<b>Corresponding Author</b>	Mauro Porcu
<b>Corresponding Author's Institution</b>	Londrina State University
<b>Order of Authors</b>	Mauro Porcu, Mariana Urbano, Regina Machado, Heber Vargas, Rodrigo Pescim, Ana Rossaneis, Victor Fattori, Waldicey Verri, Sandra Nunes
<b>Suggested reviewers</b>	Monica M Bastos Paoliello, Sergio Yamada, Brisa Fernandes, Thiago Ramires

## Submission Files Included in this PDF

### File Name [File Type]

COVERLETTER.doc [Cover Letter]  
 Highlights.docx [Highlights]  
 abstract.docx [Abstract]  
 manuscript.doc [Manuscript File]  
 Tables.docx [Table]  
 Conflict of interest.docx [Conflict of Interest]  
 projeto CNPQ 2014 465928 20145.pdf [Conflict of Interest]  
 AUTHORSHIP STATEMENT2.docx [Author Statement]  
 Author's contributions.docx [Author Statement]

To view all the submission files, including those not included in the PDF, click on the manuscript title on your EVISE Homepage, then click 'Download zip file'.

**COVER LETTER**

Editor-in-Chief: Editor-in-Chief:

**Jair Soares:**

**Jair.C.Soares@uth.tmc.edu.**

Dear Dr. Jair Soares

The authors are submitting the original manuscript entitled “Comparasion of leptin levels with severity of depression, childhood trauma, and lipid profile in bipolar smokers” to Journal of affective disorders.

The manuscript has not been published before, is not being considered for publication elsewhere, and has been read and approved by all authors. The submission of the manuscript by the authors means that the authors automatically agree to assign exclusive copyright to Elsevier if the manuscript is accepted for publication.

Please do not hesitate in contact me if you have any questions.

Yours sincerely.

**Corresponding author:**

Mauro Porcu, [mporcu@uol.com.br](mailto:mporcu@uol.com.br), +55.44.999731033. Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, Londrina State University, University Hospital.

**Leptin levels are associated with severity of depression, childhood trauma, and lipid profile in bipolar smokers**

Mauro Porcu<sup>2,3</sup>, Mariana Ragassi Urbano<sup>3,5</sup>, Ana Carolina Rossaneis<sup>3</sup>, Victor Fattori<sup>4</sup>, Waldiceu Aparecido Verri Junior<sup>3,4</sup>, Regina Machado<sup>2,3</sup>, Rodrigo Rosseto Pescim<sup>5</sup>, Heber Odebrecht Vargas<sup>1,2,3</sup>, Sandra Odebrecht Vargas Nunes<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Medicine, Psychiatry Unit, Health Sciences Center, Londrina State University, University Hospital.

<sup>2</sup>Center of Approach and Treatment for Smokers, University Hospital, Londrina State University, University Campus.

<sup>3</sup>Health Sciences Graduate Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Brazil.

<sup>4</sup>Department of Pathology, Biological Sciences Center, Londrina State University, Brazil

<sup>5</sup>Department of Statistics, Center of Exact Sciences, Londrina State University, Londrina, Brazil.

Corresponding to: **Mauro Porcu**, Center of Approach and Treatment for Smokers, Psychiatry Unit, Maringá State University, Paraná, Brazil. Tel.: +554432243933; +5544999731033

E-mail address: [mporcu@uol.com.br](mailto:mporcu@uol.com.br)

## Abstract

**Background:** The co-occurrence of bipolar disorder (BD) and tobacco use disorder (TUD) share common genetic and environmental factors that could increase severity of symptoms, lipid profile, and leptin levels. Our aim in this study was to investigate whether comorbid BD and TUD was associated with severity of symptoms, child abuse, lower quality of life, functional impairment, alterations in the levels of leptin, inflammatory biomarkers, and lipid profile,

**Methods:** Individuals investigated were BD smokers, BD never-smokers, non-BD smokers, and non-BD never-smokers, socio-demographic, clinical data were assessed by structured questionnaire. Other assessments used were anthropometrics measures, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Young Mania Rating Scale, Sheehan Disability Scale, Quality of Life (WHOQOL-BREF), Childhood Trauma Questionnaire and laboratory biomarkers (leptin, high-sensitivity C-reactive protein, soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2, and lipid profile).

**Results:** BD smokers had significant positive correlation between emotional abuse and leptin, leptin and severity of depression, leptin and severity of anxiety, leptin and Castelli risk indexes I and II, emotional abuse and body mass index, a negative correlation between emotional abuse and quality of life.

**Limitations:** Stratification according to comorbid BD and TUD and controls resulted in small study numbers for biomarkers.

**Conclusion:** This findings suggest that the co-occurrence of BD and TUD was associated with childhood trauma, greater severity of symptoms, lower quality of life, higher body mass index, alterations in the levels of components of lipid metabolism and leptin.

**Keywords:** Tobacco use disorder, Bipolar disorder, Child Abuse, Depression, Leptin, Metabolism.

## Highlights

- Bipolar smokers had a positive correlation between emotional abuse and leptin levels.
- Bipolar smokers had a positive correlation between leptin levels and severity of depression and anxiety.
- Bipolar smokers had a positive correlation between leptin levels and Castelli risk indexes I and II.
- Bipolar smokers had a positive correlation between emotional abuse and body mass index.
- Bipolar smokers had a negative correlation between emotional abuse and quality of life.

## 1. Introduction

Tobacco use disorder (TUD) and bipolar disorder (BD) have a significant shared mechanism, including increased levels of pro-inflammatory cytokines, diverse neurotransmitter systems, activation the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, microglial activation, increased production of oxidative stress and decreased levels of antioxidants (Nunes et al., 2013a). Furthermore, it appears that these pathways are more activated in comorbid TUD and BD than in each of these disorders separately (Nunes et al., 2015). The co-occurrence of substance-related disorders and mental disorders is caused by overlapping factors such as underlying brain deficits, genetic vulnerabilities, and/or early exposure to stress or trauma (National Institute on drug abuse, 2010).

TUD is highly comorbid in BD, with rates of 45-70%, *versus* 19% in the general population and its co-occurrence shared vulnerabilities of genetic and environmental factors (Dickerson et al., 2013; Dome et al., 2010; Gonzalez-Pinto et al., 1998; Heffner et al., 2011; Jackson et al., 2015; Lasser et al, 2000; McEachin et al., 2010; Nunes et al, 2012, 2013a,b; Ostacher et al., 2006, 2009; Pizzo-de Castro et al., 2014; Thomson et al., 2015; Waxmonsky et al., 2005; Ziedonis et al, 2008). The prevalence of TUD is two or three times higher in BD than in the general population, while the rates of smoking cessation is 50% lower in BD patients than in the general population (Heffener et al., 2015). Comorbid TUD and BD predicts a worse course and is associated with an earlier age at onset, greater severity of symptoms, poorer functioning and poorer response to pharmacotherapy and an increased risk of suicide attempts (Dodd et al., 2010; Ostacher et al., 2009; Vargas et al. 2013 a,b). Affective disorders have elevated mortality rates from suicide and circulatory disorders (Angst et al., 2002), The comorbidity between BD and TUD also increases mortality from tobacco-related diseases was estimated at 50% in depressive disorders and 48% in BD (Callaghan et al., 2014).

BD patients reporting childhood traumatic events have higher rates of cigarette use. Depressed and maltreated individuals were however more likely to smoke. In turn, smoking was associated with elevated levels of inflammation (Dodd et al., 2013). Childhood trauma has been associated with higher body mass index (BMI) (Hepgul et al., 2012) and higher levels of C-reactive protein (CRP) (Danese et al.,2008; Coelho et al., 2014). Experience of chronic stress appears to sensitize the response of leptin secretion. Furthermore, leptin levels were higher in depressed patients (Lu, 2007), as well as there was increased of leptin levels in BD (Fernandes et al., 2016).

There are effects of early childhood adversity on components of metabolic syndrome in mood disorders (Mcintyre et al., 2012a). Childhood abuse and neglect have been reported as present in 51% of BD patients, with the estimated prevalence of emotional abuse among BD adults reported in 37%, physical abuse in 24%, emotional neglect in 24%, sexual abuse in 21% and physical neglect in 12% (Garno et al., 2005). Such childhood traumas are associated with a more severe and progressive course (Daruy-Filho et al., 2011), Childhood trauma is associated with higher risks of early smoking initiation and heavy smokers in adults (Anda et al., 1999), as well as increased body mass index (BMI) and inflammation in adults with BD (Aas et al., 2017; Moraes et al., 2017). As such, childhood trauma is associated with key pathophysiological processes that underpin comorbid BD and TUD.

Depressed male smokers used more cigarettes per day, had higher alcohol consumption, lower levels of high density cholesterol (HDL-C) and higher TNF- $\alpha$  levels, compared to non-depressed male smokers (Nunes et al., 2013b). An array of different factors have been linked to the association between comorbid BD and TUD, including: metabolic alterations as indicated by the Castelli risk indexes I and II (Vargas et al., 2014); atherogenic coefficient; Atherogenic Index of the Plasma (Nunes et al., 2015); as well as alterations in the levels of lipid profile compounds, a single nucleotide polymorphisms of the serotonin transporter, and glutathione-S-transferase theta-1 (Vargas Nunes et al., 2015).

Thus, the aims of this study were to evaluate the hypothesis that comorbid BD and TUD would be associated with clinical alterations and increasing levels of soluble tumor necrosis factor receptor factor type 1 (sTNF-R1) and type 2 (sTNF-R2), CRP, leptin and lipid profile, as well as to determine the relationships among these biomarkers with severity of depressive and anxiety symptoms, childhood trauma, and quality of life.

## **2. Methods**

### *2.1 Subjects*

Participant groups in this study were: BD smokers (n=46); BD never smokers (n= 39), non-BD smokers (n= 43); and non-BD never-smokers (n= 38). Data were collected in an outpatient psychiatric unit at the State University of Londrina (UEL), Paraná, Brazil. Controls were recruited from the staff at the same institution. Never-smokers were individuals without a lifetime diagnosis of tobacco use

disorder and who additionally never smoked one cigarette over their lifetime. Our never-smoker criteria are thus much more restrictive than the use of former smokers who reported having smoked at least 100 cigarettes during their lifetime, but no current smoking (Centers for Disease Control and Prevention, 2011).

Participants were of both sexes and all were aged from 18–65 years. Exclusion criteria were: a) another medical condition or medication-induced BD and MDD; b) a diagnosis of mental retardation, schizophrenia, cognitive deficit or any condition that would compromise the understanding of the study terms and c) pregnancy; d) participants with abnormal blood tests, including aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), hemogram, urea and creatinine; e) another medical illness, including autoimmune disorders, diabetes, inflammatory bowel disease, HIV, hepatitis B and C; and f) the use of antioxidant supplements or treatment with immunomodulatory drugs, including glucocorticoids. Controls were excluded if any history of BD was present.

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

## *2.2. Clinical assessment*

Trained psychiatrists carried out the clinical assessments. Diagnoses were based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I (SCID-I), clinical version and on the 10<sup>th</sup> edition of the International Classification of Diseases (ICD-10) (WHO, 1993).

A semi-structured questionnaire was used to obtain the following information: socio-demographic and clinical characteristics, including age, education, work status, marital status, age at clinical onset, polarity of first-episode, duration in months of current episodes, number of manic, and depressive episodes, hospitalizations, ability to work and perform domestic activities, lifetime ideation and attempts suicide, use of psychotropic drugs. The family history of BD and suicide behavior was available as reported by first-degree relatives (sibling, parents, sons, and daughters).

Anxiety severity was assessed through Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A: Each of the 14 item was scored from 0 to 4 with a total score range from 0 to 56, where <17 indicates mild severity, 18-24 mild to moderate and 25-30 moderate to severe (Hamilton, 1959).

The severity of depression was assessed through 17 item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS<sub>17</sub>) (Hamilton, 1960). HDRS<sub>17</sub> was employed to assess the severity of depressive symptoms experienced over the past week, being translated and adapted for the Brazilian population (Moreno and Moreno, 1998).

The severity of manic symptoms was scored by the Young Mania Rating Scale (YMRS), which contains 11 items (Young et al., 1978). Four items are rated on a 0-8 scale and the remaining 5 on a 0-4 scale. A score  $\leq 12$  indicates remission of symptoms. The scale was translated and adapted for the Brazilian population (Vilela et al., 2005).

The Sheehan Disability Scale (SDS) is a disability or functional impairment scale that uses a discrete metric. It is a self-administered instrument composed by 3 items that evaluate impairment in work performance, social life and household maintenance/familiar life. It corresponds to the patient's visual analog scales with verbal descriptors and associated scale scores. Patients who score 6 or greater on any of the three scales are classed as having a significant functional impairment (Sheehan et al., 1996). The final two items ask patients about the number of days on which their symptoms caused them to miss school and/or work and the number of days on which their symptoms caused them to be underproductive at school and/or work (the items were not included in the SDS total score). Functional remission was defined as SDS  $\leq$  (Sheehan et al., 2008, 2011).

Quality of life was evaluated using the World Health Organization Quality of Life Instrument, abbreviated version (WHOQOL-BREF) (Whoqol group, 1998), composed of 26 items, which measures the following broad domains: physical health, psychological health, social relationships and environment. This instrument was translated and adapted to Portuguese (Fleck et al., 2000).

The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) is a self-administered instrument used to document a history of childhood maltreatment in 5 domains: sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, emotional neglect and physical neglect (Bernstein et al., 2003). The CTQ is scored on a Likert scale of five points according to the frequency of events in childhood. The 28 item CTQ version was validated for the Portuguese language (Grassi-Oliveira et al., 2006).

### 2.3 Anthropometric measurements

The presence of Metabolic syndrome (MetS) was evaluated according to the criteria from the International Diabetes Foundation, which is defined on the basis of three or more of the following criteria being present: 1) Central obesity (defined as waist circumference  $\geq 94$ cm for European men and  $\geq 80$ cm for European women, with ethnicity specific values for other groups) plus any two of the following four factors; 2) hypertriglyceridemia  $\geq 150$  mg/dL or use of hypolipidemic drug; 3) HDL  $\leq 40$  mg/dl (men) or  $\leq 50$  mg/dL (women) or use of hypolipidemic drug; 4) average blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg or use of antihypertensive drug; 5) fasting glucose  $\geq 100$  mg/dL or use of antidiabetic medication (Alberti 2005, 2009).

Body mass index (BMI) was calculated from the ratio of body weight (kg) divided by height squared ( $m^2$ ).

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

### 2.4 Laboratory assessments

Peripheral blood samples were collected from all participants after 12 to 14 hours overnight fasting. The measurement of Total Cholesterol (CT; mg/dL), Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-c; mg/dL), High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-c; mg/dL), Triglycerides (TG; mg/dL), Glucose (mg/dL) and levels were determined by an automated method, i.e. Dimension® RXL (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, USA). Total / HDL cholesterol and LDL-C / HDL-C ratios were computed. The total / HDL cholesterol ratio is a vascular risk indicator known as the atherogenic or Castelli index. Castelli risk index I and II (computed as total cholesterol / HDL-c and low densitylipoprotein / HDL-c, respectively). The LDL-C / HDL-C ratio is also an indicator of vascular risk, the predictive value of which is greater than the isolated parameters (Millán et al., 2009).

To evaluate the concentrations of soluble tumor necrosis factor receptor factor type1 (sTNF-R1) and type 2 (sTNF-R2) and leptin in the serum of patients, the Luminex MAGPIX® system assay was used.

We measured the serum concentration of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels by an immunonephelometry system on a BNII analyzer (Siemens ® System BNTM II, Deerfield, IL, USA).

## 2.5 Statistical analyses

Statistical analyses were performed to examine the relationship between socio-demographic, clinical and laboratory measurement. To make comparisons among the quantitative variables between BD smokers and never smokers and between non-BD smokers and never smokers, ANOVA was used followed by the Tukey test when the assumptions were attended (homogeneity of variances, and normality of the residuals), whilst the Kruskal-Wallis test followed by a post hoc was used when assumptions were not met. For the qualitative variables was used the Chi-square test or Fisher exact test, followed by the z-test to compare the percentages among the groups. The statistical significance level used was 0.05, and when the p-value is  $< 0.05$ , the means (for the quantitative variables) or the percentages (for the qualitative variables) are 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 a difference between the means or the percentages among the groups.

The Pearson correlation coefficient was calculated for some clinical and biological data, in order to investigate the relationships of the same pair of variables in BD smokers and never-smokers and non-BD smokers and never-smokers.

The analysis was performed in software R (2017). The Pearson correlation coefficient was used to identify the behavior of some pairs of clinical and biomarkers in the four groups.

## 3. Results

### 3.1. Demographic characteristics, functional impairment, quality of life and childhood trauma data

Demographic characteristics, quality of life, functional impairment and childhood trauma in BD smokers and never-smokers, non-BD smokers and never-smokers are shown in Table 1. There were no significant differences in age between BD and non-BD groups. The BD patient groups also had fewer education years *versus* non-BD never-smokers BD smokers and never-smokers had more functional impairment in Sheehan disability scale with scores  $> 6$  on sub-scale of work, social life and family life, compared to non-BD never-smokers. In physical and psychological health of the WHOQOL-BREF, BD patients had lower quality of life scores, *versus* non-BD smokers and never-smokers, and lower scores in social relationships and environment quality of life, compared to non-BD never-smokers.

The five subtypes of the CTQ are comprised of sexual abuse, physical abuse, emotional abuse, emotional neglect and physical neglect. BD smokers experienced more physical abuse and emotional neglect, compared to non-BD never-smokers. BD had experienced more emotional abuse than non-BD smokers and never-smokers.

**Table 1**  
Demographic characteristics, functional impairment, quality of life, and childhood trauma in bipolar disorder (BD) never-smokers and smokers compared to non- BD never- smokers and smokers

Variables	Non-BD never-smokers n=38	Non-BD smokers n = 43	BD never-smokers n = 39	BD smokers n = 46	p-value
Age (years), mean (SD)	40.21 (12.56)	45.11 (11.38)	40.10 (13.05)	40.09 (10.46)	0.16
Gender					
Female	73.7% ab	55.8% b	83.8% a	76.1% ab	0.04
Male	26.3% ab	44.2% b	16.2% a	23.9% ab	
Education (years); mean (SD)	15.90 (4.08) a	9.57 (5.37) b	11.21 (4.94) b	9.93 (4.12) b	< 0.01
Marital status					
Single	43.6% a	13.3% b	25.6% ab	18.6% ab	<0.02
Stable relationship	46.2% a	66.7% a	59.0% a	51.2% a	
Unstable relationship	10.3% a	20.0% a	15.4% a	30.2% a	
<b>SDS</b>					
Occupational ≤ 6	100.0 % a	82.2 % b	59.0 % c	51.2 % c	< 0.01
Occupational > 6	0.0 % a	17.8 % b	41.0 % c	48.8 % c	
Social Life ≤ 6	100.0 % a	84.4 % ab	61.5 % bc	39.5 % c	< 0.01
Social Life > 6	0.0 % a	15.6 % ab	38.5 % bc	60.5 % c	
Family Life ≤ 6	100%a	75.6 % b	69.2 % b	53.5 % b	< 0.01
Family Life > 6	0%a	24.4 % b	30.8 % b	46.6 % b	
Work absences (last 30 days); mean (SD)	0.00 (0.00) a	1.00 (4.95) a	5.67 (10.43) b	3.42 (8.10) ab	< 0.01
Unproductive days (last 30 days); mean (SD)	0.23 (0.90) a	2.07 (6.61) a	7.87 (10.93) b	7.05 (10.49) ab	< 0.01
Sheehan total score; mean (SD)	8.33 (4.32) a	8.09 (3.75) b	10.31 (4.26) c	10.47 (4.65) c	< 0.01
<b>WHOQOL-bref</b>					
Physical health; mean (SD)	29.58 (3.56) a	27.33 (4.32) a	22.46 (5.05) b	21.15 (6.49) b	< 0.01
Psychological health; mean (SD)	24.66 (2.62) a	22.44 (3.69) a	17.95 (4.44) b	16.11 (5.05) b	< 0.01
Social relationships; mean (SD)	12.74 (1.48) a	10.44 (2.31) b	9.41 (2.79) bc	8.13 (2.66) c	< 0.01
Environment; mean (SD)	32.32 (3.49) a	28.84 (4.13) b	26.39 (4.58) bc	23.63 (6.52) c	< 0.01
Total score; mean (SD)	99.29 (9.24) a	89.05 (10.94) b	76.50 (13.84) c	69.02 (17.89) c	< 0.01
<b>CTQ</b>					
Sexual Abuse; mean (SD)	5.26 (0.94) a	5.62 (3.25) a	8.28 (4.81) b	8.05 (5.27) a	< 0.01
Physical abuse; mean (SD)	6.15 (2.23) a	7.53 (4.49) ac	9.33 (4.65) bc	10.35 (4.40) b	< 0.01
Emotional abuse; mean (SD)	6.00 (1.24) a	8.62 (4.83) b	11.92 (5.28) c	13.65 (5.72) c	< 0.01
Emotional neglect; mean (SD)	10.69 (5.60) a	10.91 (6.58) ab	14.67 (7.05) ab	14.26 (5.59) b	< 0.01
Physical neglect; mean (SD)	8.33 (4.32) ab	8.09 (3.75) a	10.31 (4.26) ab	10.46 (4.65) b	0.02

BD: Bipolar Disorder; CTQ: Childhood Trauma Questionnaire. SDS: Sheehan disability scale. WHOQOL-bref: World Health Organization Quality of Life

*3.2 Medication, and clinical characteristics in BD smokers and never-smokers, non BD never smokers and non-BD smokers*

Irrespective of smoking status, BD had significantly increased levels of first-degree relatives with a BD familial history, lifetime suicide attempt, lifetime suicide ideation, as well as BD patients also scoring higher on the HDRS<sub>17</sub>, *versus* non-BD smokers and never-smokers. Irrespective of smoking status, most BD first-episodes were of a depressive polarity. The BD patient groups had higher levels of comorbidity general anxiety disorder, *versus* non- BD never-smokers.

The majority of BD patients were medicated with one or more of the following medications: lithium, valproate, lamotrigine, carbamazepine or atypical antipsychotic. A higher percentage of BD never-smokers currently used lithium compared to BD smokers. Both BD smokers and never-smokers had similar percentages using atypical antipsychotic and anticonvulsivants (valproate or lamotrigine or carbamazepine).

**Table 2**

Medication and clinical characteristics in BD smokers and never-smokers, non BD never smokers and non-BD smokers

Variables	Non-BD never-smokers n=38	Non-BD smokers n = 43	BD never-smokers n = 39	BD smokers n = 46	<i>p</i> -value
Lithium					
No	100.0%a	100.0%a	57.4%b	76.2%c	< 0.01
Yes	0.0%a	0.0%a	52.6%b	23.8%c	
Atypical Antipsychotic					
No	97.1 % a	100.0% a	50.0 % b	62.8% b	< 0.01
Yes	2.9%a	0.0%a	50.0%a	37.2%b	
Valproato or lamotrigine or Carbamazapine					
No	100.0 % a	100.0 % a	35.9% b	57.1% b	< 0.01
Yes	0.0%a	0.0%a	64.1%b	42.9%b	
Number of Depressive episodes, mean (SD)	0.03 (0.17) a	0.14 (0.42) a	6.49 (4.83) b	8.63 (13.90) b	< 0.01
Number of manic episodes; mean (SD)	0.00 (0.00) a	0.00 (0.00) a	2.97 (3.85) b	7.31 (13.95) b	< 0.01
Duration, month, mean (SD)	0.00 (0.00) a	0.00 (0.00) a	0.92 (1.22) b	3.42 (5.84) b	< 0.01
Suicide ideation					
No	92.3% a	86.4% a	15.4% b	20.9% b	< 0.01
Yes	7.7% a	13.1% a	84.6% b	79.1% b	
Lifetime Suicide attempt	0.03 (0.16) a	0.14 (0.64) a	1.21 (2.52) b	1.05 (2.12) b	< 0.01
GAD					
No	94.9 % a	76.9 % ab	63.2% b	59.0% b	< 0.01
Yes	5.1% a	23.1% ab	36.8 % b	41.9% b	
HDRS <sub>17</sub> ; mean (SD)	1.95 (2.34) a	3.44 (4.25) a	9.15 (6.55) b	13.02 (8.59) b	< 0.01
YMRS; mean (SD)	0.44 (1.37) a	1.31 (2.73) ac	2.92 (7.12) bc	3.73 (5.05) b	< 0.01
HAM-A; mean (SD)	3.88 (5.37) a	9.07 (8.38) b	15.32 (12.49) bc	18.30 (12.53) c	< 0.01
Polarity of first episode					
Depressive	0.0 % a	2.4 % a	81.6% b	72.1% b	
Hypomanic	0.0 % a	0.0 % a	5.3% a	7.0% a	< 0.01
Manic	0.0 % a	0.0 % a	5.3% a	14.0% a	
Mix	0.0 % a	0.0 % a	7.9% a	7.0% a	
Family history of BD					
No	97.4% a	93.2% a	56.4% b	54.5% b	< 0.01
Yes	2.6% a	6.8% a	43.6% b	46.5% b	
Family history of suicide					
No	94.9% a	82.2% ab	66.7% b	69.8% b	< 0.01
Yes	5.1% a	17.8% ab	33.3% b	30.2% b	

GAD: generalized anxiety disorder; HDRS<sub>17</sub>: 17-item Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; YMRS: Young Mania Rating Scale;

### 3.3. Anthropometrics measures, metabolic syndrome. inflammatory and lipid profile biomarkers

Non-BD smokers and BD smokers presented with lower levels of HDL-cholesterol than non-BD never-smokers. Both BD smokers and never-smokers presented and leptin levels, *versus* non-BD smokers. (Table 3).

BD smokers and never-smokers, and non-BD smokers presented with higher percentages of MetS, *versus* non-BD never-smokers. No significant differences were observed among the groups in hs-CRP, sTNF-R1, sTNF-R2.

**Table 3**

Anthropometrics measures, metabolic syndrome. inflammatory and lipid profile biomarkers in BD-smokers and never-smokers compared to non BD never smokers and smokers

Variables	Non-BD never-smokers n=38	Non-BD Smokers n = 43	BD never-smokers n = 39	BD Smokers n = 46	p-value
BMI kg/m; mean (SD)	25.29 (3.48) a	27.95 (5.50) ab	29.14 (6.72) b	27.47 (4.64) ab	0.02
Waist circumference; mean (SD), cm	82.13 (23.58) a	96.88 (15.82) b	97.20 (15.78) b	91.93 (19.03) ab	< 0.01
Lipids (mg/dl)					
TC	188.94 (38.81)	191.49 (35.06)	192.58 (42.79)	195.46 (39.29)	0.91
LDL	108.89 (30.46)	124.24 (31.53)	113.97 (34.30)	121.90 (34.79)	0.13
HDL	56.64 (16.77) a	42.91 (13.65) b	49.53 (15.94) ab	44.93 (13.50) b	< 0.01
TG	103.89 (69.49)	125.58 (100.59)	143.25 (82.32)	138.71 (84.51)	0.10
Castelli I mean (SD)	4.22 (4.07) a	4.87 (1.75) b	4.23 (1.48) ab	4.69 (1.56) b	< 0.01
Castelli II; mean (SD)	2.06 (0.85) a	3.21 (1.37) b	2.52 (0.99) ab	2.92 (1.12) b	< 0.01
hs-CRP mg/L	3.35 (4.30)	4.05 (3.44)	4.66 (4.47)	4.38 (4.59)	0.46
Leptin ng/mL; mean (SD)	2487.59 (1896.80) ab	1971.07 (2567.93)b	4331.85 (3176.00) a	3216.21 (2754.13) a	< 0.01
Metabolic syndrome					
No	84.0 % a	34.4 % b	44.0 % b	48.3 % b	< 0.01
Yes	16.0 % a	65.6 % b	56.0 % b	55.7 % b	
sTNF-R1 pg/mL	448.16 (339.93)	376.23 (327.65)	500.39 (340.47)	504.14 (422.33)	0.42
sTNF-R2 pg/mL	7947.82 (4827.10)	8312.50 (4503.21)	8963.68 (6244.25)	7744.92 (5151.23)	0.82

BMI: Body Mass index; WC: waist circumference; HDL: high-density lipoprotein; cholesterol; Castelli's Risk indexes I and II (total cholesterol /HDLc and low density lipoprotein [LDL-c]/[HDL-c respectively); hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor receptor 1; sTNF-R2: soluble tumor necrosis factor receptor 2.

### *3.4. Correlations between emotional abuse and leptin, BMI, quality of life, lipidprofile and severity of depression*

Correlation Coefficient analysis of variables of all groups, namely BD comorbid with TUD, BD without TUD, non-BD never-smokers, non-BD smokers (Table 4). Correlations coefficients followed by \* indicate that the p-value is  $< 0.05$  and the correlation is significant.

In BD smokers there is positive correlation between the variables emotional abuse and BMI, BMI and triglycerides, leptin and Castelli risk indexes I and II, leptin and emotional abuse, leptin levels and severity of depression and anxiety. A negative correlation between the variables emotional abuse with environmental quality of life, psychological health, social relationships, physical health and total WHOQOL-bref score. A negative correlation between severity of depression on HDSR<sub>17</sub> and quality of life.

**Table 4**

Correlations between emotional abuse and BMI, Leptin, quality of life and severity of depression and quality of life

Variable 1	Variable 2	Non-BD	Non-BD	BD	BD
		never-smokers n=38	smokers n = 43	never-smokers n = 39	smokers n = 46
BMI	Triglycerides	0.25	0.13	0.14	0.44*
BMI	Leptin	0.19	0.66*	0.68*	0.45*
BMI	Emotional abuse	0.05	0.07	0.19	0.39*
BMI	hs-CRP	0.07	0.62*	0.37*	0.35*
Leptin	Castelli I	0.3	0.06	-0.08	0.47*
Leptin	Castelli II	-0.11	0.02	-0.08	0.47*
Leptin	s TNF-R1	0.32	0.52*	0.41*	0.53*
Leptin	Emotional abuse	0.29	0.20	0.29	0.55*
Leptin	HDRS <sub>17</sub>	0.11	-0.15	0.26	0.44*
Leptin	HAM-A	0.15	-0.05	0.29	0.55*
Emotional abuse	WHOQOL - bref score Physical health	0.02	-0.02	-0.17	-0.55*
Emotional abuse	WHOQOL - bref score Psychological health	-0.19	0.09	-0.22	-0.43*
Emotional abuse	WHOQOL - bref score Social relationships	0.09	0.01	-0.12	-0.46*
Emotional abuse	WHOQOL - bref score Environment	-0.11	0.02	-0.13	-0.41*
Emotional abuse	Total WHOQOL -bref score	-0.07	0.03	-0.19	-0.57*
HDRS <sub>17</sub>	WHOQOL - bref score Physical health	-0.25	-0.28	-0.66*	-0.55*
HDRS <sub>17</sub>	WHOQOL - bref score Psychological health	-0.36	-0.10	-0.64*	-0.51*
HDRS <sub>17</sub>	WHOQOL - bref score Social relationships	-0.21	-0.07	-0.55*	-0.43*
HDRS <sub>17</sub>	WHOQOL - bref score Environment	-0.10	-0.14	-0.41*	-0.43*
HDRS <sub>17</sub>	Total WHOQOL -bref score	-0.27	-0.21	-0.69*	-0.59*

BMI: Body Mass index; HDRS<sub>17</sub>: 17-item Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; WHOQOL-bref: World Health Organization Quality of Life; sTNF-R1: soluble tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor 1

#### 4. Discussion

This study provides a number of interesting findings on how smoking status interacts with BD, including a positive correlations between emotional abuse and BMI; BMI and triglycerides, leptin levels and Castelli indexes I and II, leptin levels and emotional abuse, leptin levels and severity fo depressive symptoms, leptin levels and severity of anxiety symptoms. Leptin resistance may be related to obesity is supposed to influence disorders such as anxiety, depression and may affect neurocognitive functions (Wędrychowicz et al., 2014). Increase of leptin levels were correlated in BD independently of panic or depressive phase, (Fernandes et al., 2016). Higher levels of leptin reflect a trait phenomenon, conversily higher leptin levels were not related with the state-dependent phenomena, higher levels of

leptin were found from acute state to full remission, in both manic and depressive phases (Tsai et al., 2012; 2014). Therefore, leptin levels may be involved in the pathophysiology of BD through childhood trauma, BMI, components of lipid profile, severity of depression, and anxiety.

Comorbid TUD in BD patients was also associated with a number of negative correlations, including emotional abuse with the WHOQOL-bref domains environment, psychological health, social relationships and physical health as well as total WHOQOL-bref score. Such data indicates that TUD significantly modulates the nature of the presenting symptoms and pathophysiological changes in BD. Childhood trauma was associated with higher BMI, and whether this is indeed mediated by the increased inflammation (Hepgul et al., 2012). Childhood trauma may be related to adverse long term health consequences in later life, either physically or emotionally causing reduced quality of life in adulthood (Afifi et al., 2007).

Irrespective of smoking status, BD reported higher levels of childhood emotional abuse, *versus* non-BD smokers and never-smokers. BD smokers had experienced more physical abuse and emotional neglect compared to non-BD never-smokers. In our study, BD smokers and never-smokers reported higher levels of emotional abuse scores compared to non-BD smokers and never-smokers, which supports data in previous research (Aas et al., 2016; Etain et al., 2008, 2010; Garno et al., 2005). This may be of some considerable importance, as it suggests childhood trauma is associated with a wide array of medical conditions, which have been modelled as mediated by raised levels of immune-inflammatory activity (Coelho et al., 2014; Nunes et al., 2010). Early life stress in BD is associated with a more severe clinical course and an earlier onset age, as well as an increased risk of suicide attempts and substance misuse (Aas et al., 2016).

Irrespective of smoking status, BD patients showed higher levels of MetS, *versus* non-BD never-smokers. MetS is widely shown to be highly prevalent in BD (Nunes et al., 2015); including as a consequence mood stabilizer and antipsychotic medications, with MetS linked to more complex affective presentations and poorer clinical outcome (McIntyre et al., 2006; 2012b; de Mello et al., 2017). BD smokers had significantly a positive correlation between leptin and Castelli risk indexes I and II compared to BD never-smokers, non-BD smokers and never-smokers. Comorbid mood disorders and TUD had increased Castelli risk indexes I and II, inflammatory and oxidative stress which may be risk factors for cardiovascular disease (Vargas et al., 2013a, 2014).

Irrespective of smoking status, BD patients in the current study had a first-episode that was more likely to be of a depressive polarity. As to whether this has relevance to the wider data of this study awaits future investigations, especially given that the polarity of first-episode may predict the polarity of subsequent episodes (Grande et al., 2016) and depression-only presentations, as well as rapid cycling, are associated with greater chronicity during long-term follow-up.

The present study reports that cigarette smoking status does not differentiate BD patients on a wide array of factors, including: symptom severity, number of manic and depressive episodes, years of education, suicidal ideation, comorbid anxiety, functional impairment, and quality of life. All these measures are suboptimal, versus non-BD never-smokers. Such findings are discrepant with previous research indicating that current BD smokers might have a worse prognosis, including greater severity of manic and depressive symptoms (Waxmonsky et al., 2005) and increased rates of suicidal behavior (Malone et al., 2003; Ostacher et al., 2006, 2009; Vargas et al., 2013b), which is of clinical importance in BD, given that the suicide risk can be over 20-fold greater, *versus* the general population (Grande et al., 2016). Furthermore, the detrimental effects of TUD comorbidity in BD has been modelled as being mediated *via* cognitive impairment, which is proposed to underlie the poorer clinical course and adaptive functioning as well as greater symptom severity (Ostacher et al. 2006, 2009; Waxmonsky et al., 2005). The pathophysiology underlying this is thought to be mediated by increased levels of pro-inflammatory cytokines and oxidative and nitrosative stress, which are increased in BD (Berk et al., 2011), but thought to be further enhanced when TUD is comorbid (Bortolassci et al., 2015; Nunes et al., 2013a; Vargas et al., 2013a). The current results do not support such additional detrimental consequences of comorbid TUD in BD patients.

The patients of the present study are clinically representative of BD patients seen in psychiatric settings, with BD patients, irrespective of smoking status, having more first-degree relatives with a history of BD. As in most clinical samples, the majority of the BD patients in the present study are on mood stabilizers, antiepileptics, antipsychotics. Other than BD never-smokers being more likely to be prescribed lithium, smoking status did not covary with prescribed medications.

This study has a number of limitations. Firstly, stratification according to comorbid BD and TUD and controls resulted in small study numbers for biomarkers. Secondly, the age of our sample was 18-65 years old and therefore results cannot be generalized to older or younger populations. Thirdly, this study did not record nutritional habits and levels of physical activity, which may significantly modulate

metabolic and inflammatory processes. Finally, some clinical and childhood trauma were retrospective data and could be recall bias.

Despite these limitations the findings of the current study provide evidence that comorbid BD and TUD exhibited significant positive correlations of child abuse, leptin, and BMI a negative correlation of emotional abuse and quality of life.

A further strength is the clinical representativeness of the sample, highlighting its utility in everyday clinical management. Comorbid TUD in BD patients is common in clinical practice and may have a more unfavorable clinical course, including in the comorbidity of other medical conditions, which are thought to be mediated by heightened leptin levels and childhood trauma in BD patients.

Taken together, this study suggests that TUD, when comorbid with BD, may contribute to lower quality of life, more a history of emotional abuse, more metabolic alteration and leptin levels. The high co-occurrence of BD and TUD in clinical practice argues for a comprehensive approach to intervention that identifies and evaluates common factors of both disorders, including childhood trauma, severity of symptoms, components of metabolism, and leptin levels.

### **Acknowledgements**

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

### **Role of funding source**

This work was supported by Ministry for Science and Technology of Brazil (CNPq) (grants numbers: 470344/2013-0 and 465928/2014- FAEPE UEL N ° 01/2015).

### **Conflict of interest**

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

## References

- Aas, M., Henry, C., Andreassen, O., Bellivier, F., Melle, I., Etain, B., 2016. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int. J. Bipolar Disord.* 4, 2.
- Aas, M., Dieset, I., Hope, S., Hoseth E., Morch, R., Reponen E., Steen, N. E., Laskemoen J. F., 2017. Childhood maltreatment severity is associated with elevated C-reactive protein and body mass index in adults with schizophrenia and bipolar diagnoses. *Brain Behav. Immun.* 65, 342–349.
- Afifi, T. O, Enns Murray W., Cox, B. J., de Graaf, R., ten Have, M., Sareen J., 2007. Child abuse and health-related quality of life in adulthood. *J. Nerv. Ment. Dis.* 195, 797–882.
- Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K.A., Fruchart, J. C., James, W. P., Loria, C. M., Smith, S. C. Jr., 2009. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint international statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 120, 1640–1645.
- Alberti, K. G., Zimmet, P., Shaw, J., Group IDFETFC., 2005. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet.* 366, 1059–1062.
- Anda, R. F., Croft, J. B., Felitti, V. J., Nordenberg, D., Giles, W. H., Williamson, D., Giovino, G. A., 1999. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *JAMA,* 282, 1652–1658.
- Angst, F., Stassen, H. H., Clayton, P. J., Angst, J., 2002. Mortality of patients with mood disorders: follow up over 34-38 years. *J. Affect. Disord.* 68, 167–181.
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giorlando, F., Maes, M., Yucel, M., Gama, C.S., Dodd, S., Dean, B., Magalhães, P. V. S., Amminger, P., McGorry, P., Malhi, G. S., 2011. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 804–817.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Zule, W., 2003. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 27, 169–190.
- Bortolasci, C. C., Vargas, H. O., Vargas Nunes, S. O., de Melo, L. G. P., de Castro, M. R. P., Moreira, E. G., Dodd, S., Barbosa, D. S., Berk, M., Maes, M., 2015. Factors influencing insulin resistance in relation to atherogenicity in mood disorders, the metabolic syndrome and tobacco use disorder. *J. Affect. Disord.* 179, 148–155.
- Callaghan, R. C., Veldhuizen, S., Jeysingh, T., Orlan, C., Graham, C., Kakouris, G., Remington, G., Gatley, J., 2014. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J. Psychiatr. Res.* 48, 102–110.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2011. Quitting smoking among adults: United States, 2001-2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 1513–1519.

- Coelho, R., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., Grassi-Oliveira, R., 2014. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr. Scand.* 129,180–192.
- Danese, A., Moffitt, T. E., Pariante, C. M., Ambler, A., Poulton, R., Caspi, A., 2008. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch. Gen. Psychiatry.* 65, 409–415.
- Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., Grassi-Oliveira, R. 2011. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr. Scand.* 124, 427–434.
- Dde Melo, L. G. P., Nunes, S. O. V., Anderson, G., Vargas, H. O., Barbosa, D. S., Galecki, P., Carvalho, A. F., Maes, M., 2017. Shared metabolic and immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways in the metabolic syndrome and mood disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 178, 34-50.
- Dickerson, F., Stallings, C., Origoni, A., 2013. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr. Serv.* 64, 44–50.
- Dodd, S., Brnabic, A. J. M., Berk, L., Fitzgerald, P. B., de Castella, A. R., Filia, S., Filia, K., Kelin, K., Smith, M., Montgomery, W., Kulkarni, J., Berk, M., 2010. A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder. *Compr. Psychiatry,* 51, 504–509.
- Dodd, S., Maes, M., Anderson, G., Dean, O. M., Moylan, S., Berk, M., 2013. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 42, 135–145.
- Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M.P., Rihmer, Z., 2010. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 295–342.
- Etain, B., Henry, C., Bellivier, F., Mathieu, F., Leboyer, M., 2008. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 10, 867–876.
- Etain, B., Mathieu, F., Henry, C., Raust, A., Roy, I., Germain, A., Bellivier, F., 2010. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder. *J. Trauma Stress.* 23, 376–383.
- Fernandes, B. S., Dash, S., Jacka, F., Dodd, S., Carvalho, A. F., Köhler, C. A., Steiner, J., da Graça Cantarelli, M., Nardin P., Gonçalves, C.A., Berk, M., 2016. Leptin in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Psychiatry,* 35, 1-7.
- Fleck, M. P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., Pinzon V., 2000. Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref". *Rev Saúde Pública,* 34, 178–183.
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., Ritzler, B. A., 2005. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry,* 186, 121–125.
- Gonzalez-Pinto, A., Gutierrez, M., Ezcurra, J., Aizpuru, F., Mosquera, F., Lopez, P., de Leon, J., 1998. Tobacco smoking and bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry,* 59, 225–228.
- Grande, I., Berk, M., Bismaher, B., Vieta, E., 2016. Bipolar Disorder. *Lancet,* 387, 1561–1572.
- Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., & Pezzi, J. C., 2006. Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. *Rev Saúde Pública,* 40, 249–255.
- Hamilton, M., 1959. The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.* 32, 50–55.

- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 23, 56–62.
- Hepgul, N., Pariante, C. M., Dipasquale, S., Dipasquale, S., DiForti, M., Taylor, H., Marques T. R., Morgan, C., Dazzon, P. Murry, R. M., Mondelli, V., 2012. Childhood trauma is associated with increased Body Mass Index and increased C-reactive protein levels in first-episode psychosis patients. *Psychol. Med.* 42, 1893–1901.
- Heffner, J. L., Strawn, J. R., DelBello, M. P., Strakowski, S. M., Anthenelli, R. M., 2011. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord.* 13, 439–453.
- Heffner, J. L., McClure, J. B., Mull, K. E., Anthenelli, R. M., Bricker, J. B., 2015. Acceptance and commitment therapy and nicotine patch for smokers with bipolar disorder: preliminary evaluation of in-person and telephone-delivered treatment. *Bipolar Disord.* 17, 560–566.
- Jackson, J. G., Diaz, F. J., Lopez, L., de Leon, J., 2015. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord.* 17, 575–597.
- Lasser, K., Boyd, J. W., Woolhandler, S., Himmelstein, D. U., McCormick, D., Bor, D. H., 2000. Smoking and mental illness: a population-based prevalence study. *JAMA* 284, 2606–2610.
- Lu, X. Y., 2007. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr. Opin. Pharmacol.* 7, 648–652.
- Malone, K. M., Waternaux, C., Haas, G. L., Cooper, T. B., Li, S., Mann, J. J., 2003. Cigarette smoking, suicidal behavior, and serotonin function in major psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry.* 160, 773–779.
- McEachin, R. C., Saccone, N. L., Saccone, S. F., Kleyman-Smith, Y. D., Kar, T., Kare, R. K., Ade, A. S., Sartor, M. A., Cavalcoli, J. D., McInnis, M. G., 2010. Modeling complex genetic and environmental influences on comorbid bipolar disorder with tobacco use disorder. *BMC Med. Genet.* 11, 14.
- McIntyre, R. S., Konarski, J. Z., Soczynska, J. K., Wilkins, K., Panjwani, G., Bouffard, B., Bottas, A., Kennedy, S. H., 2006. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatr Serv.* 57, 1140–1140.
- McIntyre, R. S., Soczynska, J., Samantha, S., Cha, D. S., Kennedy, S. H., 2012a. The association between childhood adversity and components of metabolic syndrome in adults with mood disorders: results from the international mood disorders collaborative project. *Int'l. J. Psychiatry Med.* 43, 165–177.
- McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Goldstein, B. I., Taylor, V. H., Schaffer, A., Beaulieu, S., Kemp, D. E., 2012b Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. *Ann. Clin. Psychiatry.* 24, 69–81.
- Millán, J., Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Pallardo, L.F., Masana, L., Mangas, A., Hernández-Mijares, A., González-Santos, P., Ascaso, J., Pedro-Botet, J., 2009. Lipoprotein ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* 5, 757–765.
- Moraes, J. B., Maes, M., Barbosa, D. S., Ferrari, T. Z., Uehara MKS, Carvalho, A. F. Nunes, S. O. V., 2017. Elevated C-reactive protein levels in women with bipolar disorder may be explained by a history of childhood trauma especially sexual abuse, body mass index, and age. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 15, 514–521.

- Moreno, R. A., Moreno, D. H., 1998. Hamilton and Montgomery & Åsberg depression rating scales. *Rev. Psiq. Clin.* 25, 262–272.
- National Institute on Drug Abuse (NIDA). 2010. Why do drug use disorders often co-occur with other mental illnesses? <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/comorbidity-addiction-other-mental-illnesses/why-do-drug-use-disorders-often-co-occur-other-men>. Accessed 10 August 2017.
- Nunes, S. O. V., Watanabe, M. A. E., Morimoto, H. K., Moriya R., Reiche, E. M. V. 2010. The impact of childhood sexual abuse on activation of immunological and neuroendocrine response. *Aggress. Violent Behav.* 15, 440–445.
- Nunes, S. O. V., Vargas, H. O., Brum, J., Prado, E., Vargas, M. M., de Castro, M. R. P., Dodd, S., Berk, M., 2012. A comparison of inflammatory markers in depressed and nondepressed smokers. *Nicotine Tob. Res.* 14, 540–546.
- Nunes, S. O. V., Vargas, H. O., Prado, E., Barbosa, D. S., de Melo, L. P., Moylan, S., Dodd, S., Berk, M., 2013a. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1336–1345.
- Nunes, S. O. V., de Castro, M. R. P., Vargas, H. O., Vargas, M. M., de Batista Fonseca, I. C., Dodd, S., Berk, M., 2013b. Clinical characteristics and smoking cessation: an analysis of sex and depressive disorders differences. *Addict. Disord. Their Treat.* 12, 158–165.
- Nunes, S. O. V., Piccoli de Melo, L. G., Pizzo de Castro, M. R., Barbosa, D. S., Vargas, H. O., Berk, M., Maes, M., 2015. Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. *J. Affect. Disord.* 172, 55–62.
- Ostacher, M. J., Lebeau, R. T., Perlis, R. H., Nierenberg, A., Lund, H. G., Moshier, S. J., Sachs, G. S., Simon, N. M., 2009. Cigarette smoking is associated with suicidality in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 11, 766–771.
- Ostacher, M. J., Nierenberg, A. A., Perlis, R. H., Eidelman, P., Borrelli, D. J., Tran, T. B., Marzilli Ericson, G., Weiss, R. D., Sachs, G. S., 2006. The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* 67, 1907–1911.
- Pizzo de Castro, M. R., Vargas Nunes, S. O., Guembarovski, R. L., Ariza, C. B., Oda, J. M., Vargas, H. O., Piccoli de Melo, L. G., Watanabe, M. A., Berk, M., Maes, M., 2014. STin2 VNTR polymorphism is associated with comorbid tobacco use and mood disorders. *J. Affect. Disord.* 172C, 347–354.
- 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/>.
- Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., Raj, B. A., 1996. The measurement of disability. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 11(Suppl 3), 89S–95S.
- Sheehan, D. V., Harnett-Sheehan, K., Spann, M. E., Thompson, H. F., Prakash, A., 2011. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 26:75–83.
- Sheehan, K. H., Sheehan, D. V., 2008. Assessing treatment effects in clinical trials with the discan metric of the Sheehan Disability Scale. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 23, 70–83.
- Thomson, D., Berk, M., Dodd, S., Rapado-Castro, M., Quirk, S. E., Ellegaard, P. K., Berk, L., Dean, O. M., 2015. Tobacco use in bipolar disorder. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 13, 1–11.

- Tsai, S.Y., Chung, K. H., Wu, J. Y., Kuo,C.J., Lee, H. C., Huang, S. H., 2012. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.*136, 110-116.
- Tsai, S.Y., Chung, K. H., Huang, S. H., Chen, P. H., Lee, H. C., Kuo, C. J., 2014. Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission. *Bipolar Disord.* 16, 800-808.
- Vargas, H. O., Nunes, S. O. V., de Castro, M. R. P., Vargas, M. M., Barbosa, D. S., Bortolasci, C. C., Venugopal, K., Dodd, S., Berk, M., 2013a. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neurosci. Lett.* 544, 136–140.
- Vargas, H. O., Nunes, S. O. V., Pizzo de Castro, M., Bortolasci, C. C., Sabbatini Barbosa, D., Kaminami Morimoto, H., Venugopal, K., Dodd, S., Maes, M., Berk, M., 2013b. Oxidative stress and lowered total antioxidant status are associated with a history of suicide attempts. *J. Affect. Disord.* 150, 923–930.
- Vargas, H. O, Nunes, S. O. V., Barbosa, D. S, Vargas, M. M, Cestari, A, Dodd, S, Venugopal, K, Maes, M., Berk, M., 2014. Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders. *Life Sci.* 25;102(1):65-71.
- Vargas Nunes, S. O., Pizzo de Castro, M. R., Moreira, E. G., Guembarovski, R. L., Barbosa, D. S., Vargas, H. O., Piccoli de Melo, L. G., Bortolasci, C. C., Watanabe, M. A. E., Dodd, S., Berk, M., Maes, M., 2015. Association of paraoxonase (PON)1 activity, glutathione S-transferase GST T1/M1 and STin.2 polymorphisms with comorbidity of tobacco use disorder and mood disorders. *Neurosci. Lett.* 585, 132–137.
- Vilela, J. A. A., Crippa, J. A. S., Del-Bem, C.M., Loureiro, S. R., 2005. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 38, 1429-1439.
- Waxmonsky, J. A., Thomas, M. R., Miklowitz, D. J., Allen, M. H., Wisniewski, S. R., Zhang, H., Ostacher, M. J., Fossey, M. D., 2005. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 27, 321–8.
- Wędrychowicz, A., Zając, A., Pilecki, M., Kościelniak, B., Tomasik, P. J., 2014. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World J. Psychiatry.* 22, 103–111.
- WHOQOL Group. The Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF Quality of life assessment. *Psychological Medicine*, 1998, 28, 551-558.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: WHO; 1993.
- Young, R. C., Biggs, J. T., Ziegler, V. E., Meyer, D. A., 1978. A ranting scale for mania: reliability, validity, and sensivity. *Br. J. Psychiatry.* 133, 429–435.
- Ziedonis, D., Hitsman, B., Beckham, J. C., Zvolensky, M., Adler, L. E., Audrain-McGovern, J., Breslau, N., Brown, R. A., George, T. P., Williams, J., Calhoun, P.S., Riley, W. T., 2008. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob. Res.* 10, 1691-1715.

## AUTHORSHIP STATEMENT

Manuscript title: **Leptin levels are associated with severity of depression, childhood trauma, and lipid profile in bipolar smokers**

All persons who meet authorship criteria are listed as authors, and all authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in the concept, design, analysis, writing, or revision of the manuscript. Furthermore, each author certifies that this material or similar material has not been and will not be submitted to or published in any other publication before its appearance in the Journal Affective Disorder.

Authorship contributions Please indicate the specific contributions made by each author (list the authors' initials followed by their surnames, e.g., Y.L. Cheung). The name of each author must appear at least once in each of the three categories below.

Category 1 Conception and design of study: Porcu, M., Vargas, H., Nunes, S.

acquisition of data: Porcu, M, Rezende, R., Rossaneis, A.C., Fattori, V., Verri, W.

analysis and/or interpretation of data: Urbano, M.R., Pescim, R.

Category 2 Drafting the manuscript: Porcu, M., Urbano, M.R., Nunes, S.

revising the manuscript critically for important intellectual content: Porcu, M., Nunes, S.

Category 3 Approval of the version of the manuscript to be published (the names of all authors must be listed):

Mauro Porcu.

Mariana Ragassi

Rodrigo Pescim.

Ana Carolina Rossaneis.

Vitor Fattori.

Waldiceu Verri.

Heber Vargas

Regina Rezende

Sandra Nunes.

**Acknowledgements** All persons who have made substantial contributions to the work reported in the manuscript (e.g., technical help, writing and editing assistance, general support), but who do not meet the criteria for authorship, are named in the Acknowledgements and have given us their written permission to be named. If we have not included an Acknowledgements, then that indicates that we have not received substantial contributions from non-authors.

**Authors' Contributions**

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

## 6 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

As mulheres que apresentam comorbidade de transtorno por uso de tabaco e transtornos do humor, na prática clínica são comuns. Mulheres fumantes deprimidas mostram diferenças significativas nas medidas clínicas e de biomarcadores, tais como : experimentaram mais traumas de infância, tiveram maior gravidade de sintomas depressivos e tiveram mais alterações em biomarcadores inflamatórios e perfil lipídico.

Nossos resultados também relataram, que indivíduos bipolares fumantes, de ambos os sexos, tiveram pior qualidade de vida, mais história de abuso emocional, maior alteração metabólica e alterações de níveis de leptina. A alta co-ocorrência de transtornos bipolares e transtorno por uso de tabaco na prática clínica é comum e a identificação deste subgrupo dos fatores de risco desta comorbidade é importante para intervenções mais personalizadas.

As implicações na prática clínica desses achados incluem a oportunidade de identificar subgrupos de indivíduos com comorbidade dos transtornos do humor e transtorno por uso de tabaco , para avaliar as alterações com severidade dos sintomas depressivos, o estresse de vida precoce, as alterações de biomarcadores. Esta linha de pesquisa poderá, no futuro, ajudar os clínicos a individualizarem o tratamento do subgrupo de pacientes com transtornos do humor e transtorno por uso de tabaco .

Espera-se que, pesquisas futuras possam direcionar novos tratamentos adjuvantes com anti-inflamatórios e antioxidantes e contribuir para a redução da gravidade dos sintomas e biomarcadores inflamatórios em transtornos do humor comorbido com transtorno por uso de tabaco.

## REFERÊNCIAS

1. Whiteford HA, Ferrari AJ, Degenhardt L, Feigin V, Vos T. The Global Burden of Mental, Neurological and Substance Use Disorders: An Analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. Forloni G, editor. PLoS One [Internet]. 2015 Feb 6 [cited 2018 Jan 11];10(2):e0116820. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0116820>
2. GBD 2015 Tobacco Collaborators MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet (London, England) [Internet]. 2017 May 13 [cited 2018 Jan 11];389(10082):1885–906. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361730819X>
3. Murray CJL, 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. Lancet (London, England). 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.
4. Nunes SOV, Vargas HO, Prado E, Barbosa DS, de Melo LP, Moylan S, et al. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. Neurosci Biobehav Rev [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Jan 11];37(8):1336–45. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763413001103>
5. Bortolasci CC, Vargas HO, Vargas Nunes SO, de Melo LGP, de Castro MRP, Moreira EG, et al. Factors influencing insulin resistance in relation to atherogenicity in mood disorders, the metabolic syndrome and tobacco use disorder. J Affect Disord. 2015;179:148–55.
6. Institute on drug abuse N. Why do drug use disorders often co-occur with other mental illnesses? | National Institute on Drug Abuse (NIDA) [Internet]. september. 2010 [cited 2018 Feb 22]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/comorbidity-addiction-other-mental-illnesses/why-do-drug-use-disorders-often-co-occur-other-men>

7. Dome P, Lazary J, Kalapos MP, Rihmer Z. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2010 Mar [cited 2018 Jan 11];34(3):295–342. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763409001110>
8. Mamudu HM, Hammond R, Glantz S. Tobacco industry attempts to counter the World Bank report curbing the epidemic and obstruct the WHO framework convention on tobacco control. *Soc Sci Med* [Internet]. 2008 Dec [cited 2018 Jan 11];67(11):1690–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18950924>
9. Roehr B. American Psychiatric Association explains DSM-5. *BMJ* [Internet]. 2013 Jun 6 [cited 2018 Jan 11];346:f3591. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23744600>
10. Pomerleau CS, Zucker AN, Stewart AJ. Patterns of depressive symptomatology in women smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Addict Behav*. 2003;
11. Jamal M, Willem Van der Does AJ, Cuijpers P, Penninx BWJH. Association of smoking and nicotine dependence with severity and course of symptoms in patients with depressive or anxiety disorder. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2018 Jan 11];126(1–2):138–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871612001512>
12. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Jan 11];169:15–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032714004704>
13. 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* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Jan 11];137(1–3):151–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016503271100797X>
14. Nunes SOV, Piccoli de Melo LG, Pizzo de Castro MR, Barbosa DS, Vargas HO, Berk M, et al. Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. *J Affect Disord*. 2014;172C:55–62.
15. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2018 Jan 11];74(1):15–25. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322313000474>

16. Munkholm K, Braüner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013 Sep [cited 2018 Jan 11];47(9):1119–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395613001581>
17. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2018 Jan 11];67(5):446–57. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006322309012293>
18. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A, et al. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 2009 Aug [cited 2018 Jan 11];116(3):214–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032708004795>
19. 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. *J Affect Disord* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Jan 11];104(1–3):91–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032707000912>
20. Doganavsargil-Baysal O, Cinemre B, Aksoy UM, Akbas H, Metin O, Fettahoglu C, et al. Levels of TNF- $\alpha$ , soluble TNF receptors (sTNFR1, sTNFR2), and cognition in bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(2):160–7.
21. Hope S, Hoseth E, Dieset I, Mørch RH, Aas M, Aukrust P, et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. *Schizophr Res* [Internet]. 2015 Jul [cited 2018 Jan 11];165(2–3):188–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996415001772>
22. Asthana A, Johnson HM, Piper ME, Fiore MC, Baker TB, Stein JH. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of active smokers. *Am Heart J* [Internet]. 2010 Sep [cited 2018 Jan 18];160(3):458–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870310004941>
23. Vargas HO, Nunes SOV, de Castro MRP, Vargas MM, Barbosa DS, Bortolasci CC, et al. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neurosci Lett*. 2013;544:136–40.

24. Fernandez-Real J-M, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Smoking, fat mass and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  pathway. *Int J Obes*. 2003 Dec 16;27(12):1552–6.
25. Zumbach MS, Boehme MWJ, Wahl P, Stremmel W, Ziegler R, Nawroth PP. Tumor Necrosis Factor Increases Serum Leptin Levels in Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Dec;82(12):4080–2.
26. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE, et al. Leptin Concentrations in Relation to Body Mass Index and the Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  System in Humans 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Oct;82(10):3408–13.
27. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* [Internet]. 2017 May [cited 2018 Feb 22];13:1245–62. Available from: <https://www.dovepress.com/biomarkers-for-depression-recent-insights-current-challenges-and-futur-peer-reviewed-article-NDT>
28. Wang C-C, Lu T-H, Liao W-C, Yuan S-C, Kuo P-C, Chuang H-L, et al. Cigarette smoking and cognitive impairment: a 10-year cohort study in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr*. 51(2):143–8.
29. Fernandes BS, Steiner J, Molendijk ML, Dodd S, Nardin P, Gonçalves CA, et al. C-reactive protein concentrations across the mood spectrum in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(12):1147–56.
30. Pasco JA, Williams LJ, Jacka FN, Ng F, Henry MJ, Nicholson GC, et al. Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2008 Oct 2 [cited 2018 Feb 22];193(4):322–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18827296>
31. Chang CM, Edwards SH, Arab A, Del Valle-Pinero AY, Yang L, Hatsukami DK. Biomarkers of Tobacco Exposure: Summary of an FDA-Sponsored Public Workshop. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Feb 22];26(3):291–302. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-16-0675>
32. Calo WA, Ortiz AP, Suárez E, Guzmán M, Pérez CM. Association of cigarette smoking and metabolic syndrome in a puerto rican adult population. *Int J Prev Med* [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Feb 28];5(7):849–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25104996>

33. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2001 Jun 15 [cited 2018 Jan 11];49(12):1023–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11430844>
34. Heim C, Shugart M, Craighead WE, Nemeroff CB. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Dev Psychobiol* [Internet]. 2010 Nov [cited 2018 Feb 28];52(7):671–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dev.20494>
35. Purselle DC, Nemeroff CB. Serotonin Transporter: A Potential Substrate in the Biology of Suicide. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2003 Apr 17 [cited 2018 Jan 18];28(4):613–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655305>
36. Anda RF, Croft JB, Felitti VJ, Nordenberg D, Giles WH, Williamson DF, et al. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *JAMA* [Internet]. 1999 Nov 3 [cited 2018 Jan 11];282(17):1652–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10553792>
37. Breslau N, Novak SP, Kessler RC. Psychiatric disorders and stages of smoking. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2018 Jan 11];55(1):69–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706427>
38. Iakunchykova OP, Andreeva TI, Nordstrom DL, Shkiryak-Nizhnyk ZA, Antipkin YG, Hryhorczuk DO, et al. The impact of early life stress on risk of tobacco smoking initiation by adolescents. *Addict Behav* [Internet]. 2015 Nov [cited 2018 Feb 15];50:222–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26164763>
39. Bertone-Johnson ER, Whitcomb BW, Missmer SA, Karlson EW, Rich-Edwards JW. Inflammation and Early-Life Abuse in Women. *Am J Prev Med* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Jan 11];43(6):611–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379712006046>
40. Hepgul N, Kodate N, Anderson JE, Henderson M, Ranjith G, Hotopf M, et al. Understanding clinical risk decision making regarding development of depression during interferon-alpha treatment for hepatitis-C: A qualitative interview study. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Jan 18];49(12):1480–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22889554>

41. Danese A, Moffitt TE, Pariante CM, Ambler A, Poulton R, Caspi A. Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2017 Aug 3];65(4):409–15. Available from: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpsyc.65.4.409>
42. Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2014 Mar [cited 2017 Aug 3];129(3):180–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205846>
43. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research. [Internet]. World Health Organization; 1993 [cited 2018 Jan 11]. 248 p. Available from: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=cnU0DgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=World+Health+Organization,+1993.+The+ICD-10+&ots=H9WZGVKoe&sig=N2Hox7pWTIkqOGeeh6rEQcenXI#v=onepage&q=World+Health+Organization%2C+1993.+The+ICD-10&f=false>
44. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* [Internet]. 1997 May 24 [cited 2018 Feb 22];349(9064):1498–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167458>
45. Needham BL. Gender differences in trajectories of depressive symptomatology and substance use during the transition from adolescence to young adulthood. *Soc Sci Med* [Internet]. 2007 Sep [cited 2018 Feb 22];65(6):1166–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574316>
46. Korhonen T, Broms U, Varjonen J, Romanov K, Koskenvuo M, Kinnunen T. , et al. Smoking behaviour as a predictor of depression among Finnish men and women: a prospective cohort study of adult twins. *Psychol Med* [Internet]. 2007 May 21 [cited 2018 Feb 22];37(5):705. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17181913>
47. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Bennett G, Benowitz NL, et al. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* [Internet]. 2008;35(2):158–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18617085>
48. Lasser K, Boyd JW, Woolhandler S, Himmelstein DU, McCormick D, Bor DH. Smoking and mental illness: A population-based prevalence study. *JAMA*. 2016;284(20):2606–10.

49. Ziedonis D, Hitsman B, Beckham JC, Zvolensky M, Adler LE, Audrain-McGovern J, et al. Tobacco use and cessation in psychiatric disorders: National Institute of Mental Health report. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(12):1691–715.
50. Gonzalez-Pinto A, Gutierrez M, Ezcurra J, Aizpuru F, Mosquera F, Lopez P, et al. Tobacco smoking and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 1998;59(5):225–8.
51. Waxmonsky JA, Thomas MR, Miklowitz DJ, Allen MH, Wisniewski SR, Zhang H, et al. Prevalence and correlates of tobacco use in bipolar disorder: data from the first 2000 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27(5):321–8.
52. Ostacher MJ, Nierenberg AA, Perlis RH, Eidelman P, Borrelli DJ, Tran TB, et al. The relationship between smoking and suicidal behavior, comorbidity, and course of illness in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(12):1907–11.
53. Ostacher MJ, Lebeau RT, Perlis RH, Nierenberg A a, Lund HG, Moshier SJ, et al. Cigarette smoking is associated with suicidality in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11(7):766–71.
54. McEachin RC, Saccone NL, Saccone SF, Kleyman-Smith YD, Kar T, Kare RK, et al. Modeling complex genetic and environmental influences on comorbid bipolar disorder with tobacco use disorder. *BMC Med Genet.* 2010;11:14.
55. Heffner JL, Strawn JR, DelBello MP, Strakowski SM, Anthenelli RM. The co-occurrence of cigarette smoking and bipolar disorder: phenomenology and treatment considerations. *Bipolar Disord.* 2011;13(5–6):439–53.
56. Nunes SOV, Vargas HO, Brum J, Prado E, Vargas MM, de Castro MRP, et al. A comparison of inflammatory markers in depressed and nondepressed smokers. *Nicotine Tob Res.* 2012 May;14(5):540–6.
57. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings, 1999-2011. *Psychiatr Serv.* 2013;64(1):44–50.
58. Thomson D, Berk M, Dodd S, Rapado-Castro M, Quirk SE, Ellegaard PK, et al. Tobacco use in bipolar disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2015;13(1):1–11.

59. Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L, de Leon J. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. *Bipolar Disord* [Internet]. 2015 Sep [cited 2017 Aug 3];17(6):575–97. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bdi.12319>
60. Heffner JL, McClure JB, Mull KE, Anthenelli RM, Bricker JB. Acceptance and Commitment Therapy and nicotine patch for smokers with bipolar disorder: preliminary evaluation of in-person and telephone-delivered treatment. *Bipolar Disord*. 2015 Aug;17(5):560–6.
61. Nunes SOV, Vargas HO, Prado E, Barbosa DS, de Melo LP, Moylan S, et al. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(8):1336–45.
62. Dodd S, Brnabic AJM, Berk L, Fitzgerald PB, de Castella AR, Filia S, et al. A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry* [Internet]. 2010 Sep [cited 2017 Mar 26];51(5):504–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010440X10000027>
63. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* [Internet]. 2002 Apr [cited 2017 Mar 26];68(2–3):167–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063145>
64. Callaghan RC, Veldhuizen S, Jeysingh T, Orlan C, Graham C, Kakouris G, et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. *J Psychiatr Res*. 2014;48(1):102–10.
65. Garno JL, Goldberg JF, Ramirez PM, Ritzler BA. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2017 Aug 3];186(2):121–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684234>
66. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2011 Dec [cited 2017 Aug 3];124(6):427–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.2011.01756.x>

67. Church C, Andreassen OA, Lorentzen S, Melle I, Aas M. Childhood Trauma and Minimization/Denial in People with and without a Severe Mental Disorder. *Front Psychol* [Internet]. 2017 Aug 24 [cited 2018 Jan 18];8:1276. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28883800>
68. Moraes JB, Maes M, Barbosa DS, Ferrari TZ, Uehara MKS, Carvalho AF, et al. Elevated C-reactive Protein Levels in Women with Bipolar Disorder may be Explained by a History of Childhood Trauma, Especially Sexual Abuse, Body Mass Index and Age. *CNS Neurol Disord Drug Targets* [Internet]. 2017 Jul 5 [cited 2018 Jan 18];16(4):514–21. Available from: <http://www.eurekaselect.com/151443/article>
69. 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. *Int J Psychiatry Med* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2018 Feb 15];43(2):165–77. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2190/PM.43.2.e>
70. Kendler KS, Bulik CM, Silberg J, Hettema JM, Myers J, Prescott CA. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 2000 Oct [cited 2018 Jan 11];57(10):953–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015813>
71. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2004 Apr 3 [cited 2018 Jan 11];29(4):641–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/1300397>
72. Blalock JA, Nayak N, Wetter DW, Schreindorfer L, Minnix JA, Canul J, et al. The relationship of childhood trauma to nicotine dependence in pregnant smokers. *Psychol Addict Behav* [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 Jan 11];25(4):652–63. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0025529>
73. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2016 Dec 13 [cited 2017 Aug 3];4(1):2. Available from: <http://www.journalbipolar disorders.com/content/4/1/2>

74. Larsson S, Aas M, Klungsøyr O, Agartz I, Mork E, Steen NE, et al. Patterns of childhood adverse events are associated with clinical characteristics of bipolar disorder. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2013 Dec 22 [cited 2018 Feb 28];13(1):97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23522391>
75. Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord* [Internet]. 2016 Dec 13 [cited 2017 Aug 3];4(1):2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763504>
76. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2005 Sep [cited 2017 Mar 26];366(9491):1059–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605674028>
77. Simmons RK, Alberti KGMM, Gale EAM, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia* [Internet]. 2010 Apr 11 [cited 2018 Jan 18];53(4):600–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20012011>
78. Maniam J, Antoniadis C, Morris MJ. Early-Life Stress, HPA Axis Adaptation, and Mechanisms Contributing to Later Health Outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2014 May 13 [cited 2018 Feb 22];5:73. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2014.00073/abstract>
79. Chrousos GP. The role of stress and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of the metabolic syndrome: neuro-endocrine and target tissue-related causes. *Int J Obes Relat Metab Disord* [Internet]. 2000 Jun [cited 2018 Feb 22];24 Suppl 2:S50-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10997609>
80. Zeugmann S, Quante A, Popova-Zeugmann L, Kössler W, Heuser I, Anghelescu I. Pathways linking early life stress, metabolic syndrome, and the inflammatory marker fibrinogen in depressed inpatients. *Psychiatr Danub* [Internet]. 2012 Mar [cited 2018 Feb 22];24(1):57–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22447087>
81. Moylan S, Maes M, Wray NR, Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):595–606.

82. Moylan S, Berk M, Dean OM, Samuni Y, Williams LJ, O'Neil A, et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45:46–62.
83. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am [Internet]*. 2005 Jun [cited 2018 Jan 11];28(2):469–80. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0193953X05000067>
84. Rohleder N, Kirschbaum C. The hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *Int J Psychophysiol.* 2006;59(3):236–43.
85. Brujnzeel AW. Tobacco addiction and the dysregulation of brain stress systems. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(5):1418–41.
86. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: a review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]*. 2014 Aug 4 [cited 2018 Jan 11];53:23–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584614000141>
87. Wędrychowicz A, Zając A, Pilecki M, Kościelniak B, Tomasiak PJ. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World J Psychiatry [Internet]*. 2014 Dec 22 [cited 2018 Jan 18];4(4):103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25540725>
88. Tsai S-Y, Chung K-H, Wu J-Y, Kuo C-J, Lee H-C, Huang S-H. Inflammatory markers and their relationships with leptin and insulin from acute mania to full remission in bipolar disorder. *J Affect Disord [Internet]*. 2012 Jan [cited 2017 Aug 3];136(1–2):110–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032711004940>
89. Tsai S-Y, Chung K-H, Huang S-H, Chen P-H, Lee H-C, Kuo C-J. Persistent inflammation and its relationship to leptin and insulin in phases of bipolar disorder from acute depression to full remission. *Bipolar Disord [Internet]*. 2014 Dec [cited 2018 Jan 18];16(8):800–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130211>
90. Vargas HO, Nunes SOV, Barbosa DS, Vargas MM, Cestari A, Dodd S, et al. Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders. *Life Sci.* 2014;102(1):65–71.

91. Vargas Nunes SO, Pizzo de Castro MR, Moreira EG, Guembarovski RL, Barbosa DS, Vargas HO, et al. Association of paraoxonase (PON)1 activity, glutathione S-transferase GST T1/M1 and STin.2 polymorphisms with comorbidity of tobacco use disorder and mood disorders. *Neurosci Lett*. 2015;585:132–7.
92. Tsuang MT, Francis T, Minor K, Thomas A, Stone WS. Genetics of smoking and depression. *Hum Genet* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Apr 21];131(6):905–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526528>
93. Matthews KA, Chang Y-F, Thurston RC, Bromberger JT. Child abuse is related to inflammation in mid-life women: Role of obesity. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2014 Feb [cited 2018 Feb 15];36:29–34. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159113004686>
94. Yim CY, Soczynska JK, Kennedy SH, Woldeyohannes HO, Brietzke E, McIntyre RS. The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2012;27(3):223–8. Available from: 3
95. Brasil de Carvalho Tofoli J, Marcia S, Werne Baes V, Martins S, Maria C, Marcia de Carvalho Tofoli S, et al. Early life stress, HPA axis, and depression. *Psychol Neurosci* [Internet]. 2011 [cited 2018 Feb 15];4(2):229–34. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=207021112011>
96. Castro MRP de, Matsuo T, Nunes SOV. Clinical characteristics and quality of life of smokers at a referral center for smoking cessation. Vol. 36, *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2010. p. 67–74.
97. Rosenblat JD, McIntyre RS. Are medical comorbid conditions of bipolar disorder due to immune dysfunction? *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(3):180–91.
98. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. *Neuropharmacology* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Feb 15];112(Pt B):237–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27511838>
99. Del-Ben CM, Antônio J, Vilela A, Alexandre J, Crippa DS, Eduardo J, et al. Confiabilidade da “ Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica ” traduzida para o português Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV – Clinical Version translated into Portuguese. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001;

100. Moreno RA, Moreno DH. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). *Rev Psiquiatr clín (São Paulo)* [Internet]. 1998 [cited 2018 Jan 11];262–72. Available from: <http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/resource/pt/lil-228053>
101. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* [Internet]. 1959 [cited 2018 Jan 11];32(1):50–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13638508>
102. Sheehan D V, Harnett-Sheehan K, Raj BA. The measurement of disability. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1996 Jun [cited 2018 Jan 18];11 Suppl 3:89–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8923116>
103. 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* [Internet]. 2003 Feb [cited 2018 Jan 18];27(2):169–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615092>
104. Strand VC, Sarmiento TL, Pasquale LE. Assessment and screening tools for trauma in children and adolescents: a review. *Trauma Violence Abuse* [Internet]. 2005 Jan 29 [cited 2018 Jan 18];6(1):55–78. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1524838004272559>
105. 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* [Internet]. 2003 Feb [cited 2018 Jan 11];27(2):169–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615092>
106. Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui medicas e Biol* [Internet]. 2005 Sep [cited 2018 Jan 18];38(9):1429–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16138228>
107. The Whoqol Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med* [Internet]. 1998 May [cited 2018 Mar 7];28(3):551–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626712>

108. Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, et al. [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2000 Apr [cited 2018 Jan 11];34(2):178–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10881154>
109. Millán J, Pintó X, Muñoz A, Zúñiga M, Rubiés-Prat J, Pallardo LF, et al. Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2009 [cited 2018 Jan 18];5:757–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774217>
110. R foundation. R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/.e>.
111. Dodd S, Brnabic AJM, Berk L, Fitzgerald PB, de Castella AR, Filia S, et al. A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder. *Compr Psychiatry*. 51(5):504–9.

## **APÊNDICES**

<b>APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE</b>
---

1/2

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

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

Prezado (a) senhor(a):

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

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

Rubrica pesquisador
---------------------

2/2

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

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

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de mais esclarecimentos pode nos contatar (Sandra Odebrecht Vargas Nunes, e-mail: [sandranunes@sercomtel.com.br](mailto:sandranunes@sercomtel.com.br), telefone: (43) 3323-8210, Heber Odebrecht Vargas, e-mail: [hebevargas@sercomtel.com.br](mailto:hebevargas@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
---------------------

<b>APÊNDICE B - Questionário e escalas de Avaliação Inicial</b>
---

**AMBULATÓRIO DE Psiquiatria - AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Instrumento Número:     Data da primeira avaliação:  
 /  /

Etiqueta de Identificação
---------------------------

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

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

**SEÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA**

**A – Soc1 - RG do paciente**

\_\_\_\_\_

**B – Soc2 - Data de nascimento**

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**C – Soc3 - Idade (em anos):**

**D – Soc4 - Naturalidade**

0 – Brasil

1 – outros

**E – Soc5 - Sexo**

0 – feminino

1 – homem

**F – Soc6 - Situação conjugal**

0 – solteiro(a)

1 – união estável

2 – separado/divorciado(a)

3 – viúvo(a)

**G – Soc7 - Cor da pele**

0 – branca

1 – negra

2 – amarela

3 – mulato

4 – pardo

5 – Indígena

H – Soc8 – Anos de estudo

I – Soc9 - Reside

0 – sozinho

1 – família

2 – outros

J – Soc10 - Renda familiar

0 – menor que um salário mínimo

1 – um salário mínimo

2 – > 1 salário e ≤ 2 salários mínimos

3 – > 2 salários e ≤ 3 salários

4 – > 3 salários e ≤ 4 salários

5 – ≥ 5 salários

K – Soc11 – Quantas pessoas vivem desta renda?

L – Soc12 - Situação laboral

0 – trabalha

1 – desempregado

2 – auxílio – doença

3 – seguro-desemprego

4 – aposentado

5 – trabalho não remunerado

## SEÇÃO DE TRANSTORNOS DE HUMOR

SCID – EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 - não  
1 - sim

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

0 - não  
1 - sim

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

0 - não  
1 - sim

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

0 - não  
1 - sim

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

0 - não  
1 - sim

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

0 - não  
1 - sim

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

0 - não  
1 - sim

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

Codificar o número de episódios depressivos

## SCID – EPISÓDIO MANÍACO

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1- sim

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

0 – não  
1- sim

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

0 – não  
1- sim

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

0 – não  
1 – sim

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

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

Codificar o número de episódios maníacos

**SCID – EPISÓDIO HIPOMANÍACO**

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

Codificar o número de episódios hipomaniacos

#### SCID – TRANSTORNOS DE HUMOR

##### CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

#### CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

**BN – SC - D9 – Especifique o episódio atual**

#### CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

**BQ – SC-D1<sup>TM</sup>** - Indicar o tipo: Transtorno Ciclotímico ou Transtorno Bipolar Sem Outra Especificação

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

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

- 0 – não  
1 – sim

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

- 0 – não  
1 – sim

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

- 0 – não  
1 – sim

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

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

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

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

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

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

- 0 – eutimia  
1 – até um mês  
2 – entre 1 e 2 meses

3 – entre 2 e 3 meses....

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

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

- 0 – controle
- 1 – depressivo
- 2 – hipomaniaco
- 3 – maniaco
- 4 – misto

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

#### **HAMILTON – DEPRESSÃO**

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido 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

**Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI)**

Enquanto eu crescia...

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**IE - QUESI6 - Eu tive que usar roupas sujas.**

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

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

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1 - Nunca
- 2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

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

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

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

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

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

**IW – QUESI-24 - Alguém me molestou.**

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

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

- 1 – Nunca
- 2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

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

1 - Nunca

2 - Poucas Vezes

3 - Às vezes

4 - Muitas Vezes

5 - Sempre

#### **Escala de ansiedade de Hamilton**

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

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

0 - Nenhum

1 - Leve = 1

2 - Médio

3 - Forte

4 – Máximo

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

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**KR – H.Ans.3 – Medos** (De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidoões, etc. - avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição).

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**KS – H.Ans.4 – Insônia** (Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**KT - H.Ans.5 – Intelectual cognitivo** (Dificuldade de concentração, falhas de memória, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**KU – H.Ans.6 – Humor Deprimido** (Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**KV – H.Ans.7 - Somatizações Motoras** (Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte  
4 – Máximo

**KW – H.Ans.8 - Somatizações Sensoriais** (Ondas de frio ou calor, sensações de fraqueza, visão turva, sensação de picadas, formigamento, câimbras, dormências, sensações auditivas de tinidos, zumbidos, etc.)

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

**KX – H.Ans.9 - Sintomas Cardiovasculares** (Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.)

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

**KY – H.Ans.10 - Sintomas Respiratórios** (Sensações de opressão ou 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, amenoméia, 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, sudorese, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.)

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

#### Seção de tabagismo

LD – Tabaco1 - Diagnóstico do paciente:

- 0 – nunca fumante
- 1 – não fumante – menos de 100 cigarros na vida
- 2 – diagnóstico atual de dependência do tabaco
- 3 – fumante sem uso há 6 meses ou mais (6 meses de abstinência)

LE – Tabaco2 - Com quantos anos você começou a fumar?

LF – Tabaco3 - Quantos cigarros fuma por dia?

LG – Tabaco4 - Anos/Maço. (nºcigarros x anos fumando/20)

LH – Tabaco5 - Quantas vezes você tentou parar de fumar?

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

- 0 – não
- 1 – sim

LJ – Tabaco7 – Já utilizou psicoterapia (individual ou grupo) para parar de fumar?

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

LL – Tabaco9 – Já utilizou bupropiona para parar de fumar?

0 – não  
1 – sim

**LM – Tabaco10 – Já utilizou vareniclina para parar de fumar?**

0 – não  
1 – sim

**LN – Tabaco11 – Já utilizou outros recursos para parar de fumar? (homeopatia, acupuntura...)**

0 – não  
1 – sim

**LO – Tabaco12 - A última vez que ficou abstinente foi por quanto tempo, em meses?**

**LP – Tabaco13 - Você convive com fumantes na sua casa?**

0 – não  
1 – sim

**LQ – Tabaco14 - Tentou parar de fumar nos últimos 3 meses?**

0 – não  
1 – sim

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

**LR – FAGER 1 - Quanto tempo depois de acordar fuma o primeiro cigarro?**

- 0 - Após 60 minuto
- 1 - Entre 31 a 60 minutos
- 2 - Entre 06 a 30 minutos
- 3 - Nos primeiros 5 minutos

**LS – FAGER 2 - Você acha difícil não fumar em lugares onde é proibido, como em igrejas, bibliotecas, local de trabalho, shoppings, etc?**

0 - Não  
1 - Sim

**LT – FAGER 3 - Qual cigarro do dia traz mais satisfação?**

- 0 - Outros
- 1 - O primeiro da manhã

**LU – FAGER 4 - Quantos cigarros você fuma por dia?**

0 - Menos de 10

1 - De 11 a 20

2 - De 21 a 30

3 - Mais de 31

**LV – FAGER 5 - Você fuma mais pela manhã?**

0 - Não

1 - Sim

**LW – FAGER 6 - Você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo?**

0 - Não

1 - Sim

**Escala de abstinência de nicotina de Minnesota (MNWS)**

Por favor, dê sua nota de acordo com os últimos 7 dias:

**LX– MINNE1 - Raiva, irritabilidade e frustração**

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

**LY - MINNE2 - Ansiedade e nervosismo**

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

**LZ – MINNE3 - Humor deprimido e tristeza**

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

**MA – MINNE4 - Desejo e fissura para fumar**

0 – nada

1 – muito pouco

2 – leve

3 – moderado

4 – muito

**MB – MINNE5 - Dificuldade de concentração**

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

**MC – MINNE6 - Aumento do apetite, fome e ganho de peso**

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

**MD - MINNE7 - Insônia, problemas de sono e acordar a noite**

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

**ME - MINNE8 - Incapacidade de relaxar**

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

**MF - MINNE9 - Impaciência**

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

**MG - MINNE10 – Obstipação**

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

**MH - MINNE11 - Tontura**

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

**MI - MINNE12 – Tosse**

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

**MJ - MINNE13 - Pesadelo, sonhos**

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

**MK - MINNE14 – Náusea**

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

**ML - MINNE15 - Nó na garganta**

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

**ASSIST – TABACO (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda ...)****MM –ASSITab1 - Na sua vida você já usou DERIVADOS DO TABACO?**

- 0 – não
- 3 – sim

**MN - ASSITab2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DERIVADOS DO TABACO?**

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

**MO – ASSITab3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DERIVADOS DO TABACO?**

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente

6 – diariamente

**MP – ASSITab4** - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DERIVADOS DO TABACO resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

0 – nunca  
4 – 1 a 2 vezes  
5 – mensalmente  
6 – semanalmente  
7 – diariamente

**MQ – ASSITab5** - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de DERIVADOS DO TABACO você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

0 – nunca  
5 – 1 a 2 vezes  
6 – mensalmente  
7 – semanalmente  
8 – diariamente

**MR – ASSITab6** - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de DERIVADOS DO TABACO?

0 - NÃO, nunca  
3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses  
6 – Sim, nos últimos 3 meses

**MS – ASSITab7** - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de DERIVADOS DO TABACO?

0 - NÃO, Nunca  
3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses  
6 – Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST – ÁLCOOL** (cerveja, vinho, destilados – pinga, uísque ...)

**MT – ASSIAc1** - Na sua vida você já usou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – não e 3 – sim

**MU – ASSIAc2** - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

0 – nunca  
2 – 1 a 2 vezes  
3 – mensalmente  
4 – semanalmente  
6 – diariamente

**MV – ASSIAc3** - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

**MW – ASSIAc4** - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de BEBIDAS ALCOÓLICAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

**MX – ASSIAc5** - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

**MY – ASSIAc6** - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**MZ – ASSIAc7** - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST – MACONHA** (baseado, erva, haxixe ...)

**NA – ASSIMac1** - Na sua vida você já usou MACONHA?

- 0 – não
- 3 – sim

**NB – ASSIMac2** - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou MACONHA?

- 0 – nunca

- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

**NC – ASSIMac3** - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir MACONHA?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

**ND – ASSIMac4** - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de MACONHA resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

**NE – ASSIMac5** - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de MACONHA você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

**NF – ASSIMac6** - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de MACONHA?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**NG – ASSIMac7** - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de MACONHA?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST – COCAÍNA/CRACK** (pó, pedra, branquinha, nuvem ...)

**NH – ASSICoc1** - Na sua vida você já usou COCAÍNA/CRACK?

- 0 – não
- 3 – sim

**NI – ASSICoc2** - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou COCAÍNA/CRACK?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

**NJ – ASSICoc3** - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir COCAÍNA/CRACK?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

**NK – ASSICoc4** - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de COCAÍNA/CRACK resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

**NL – ASSICoc5** - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de COCAÍNA/CRACK você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

**NM – ASSICoc6** - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de COCAÍNA/CRACK?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**NN – ASSICoc7** - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de COCAÍNA/CRACK?

- 0 - NÃO, Nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST – ESTIMULANTES** (bolinhas, rebites ...)

**NO – ASSIANf1 - Na sua vida você já usou ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?**

- 0 – não
- 3 – sim

**NP – ASSIANf2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?**

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

**NQ – ASSIANf3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?**

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

**NR – ASSIANf4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?**

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

**NS – ASSIANf5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?**

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

**NT – ASSIANf6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?**

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**NU – ASSIAnf7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?**

- 0 - NÃO, nunca
- 3 - Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 - Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST – INALANTES (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter ...)**

**NV – ASSI-Ina1 - Na sua vida você já usou INALANTES?**

- 0 - não
- 3 - sim

**NW – ASSI-Ina2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou INALANTES?**

- 0 - nunca
- 2 - 1 a 2 vezes
- 3 - mensalmente
- 4 - semanalmente
- 6 - diariamente

**NX – ASSI-Ina3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir INALANTES?**

- 0 - nunca
- 3 - 1 a 2 vezes
- 4 - mensalmente
- 5 - semanalmente
- 6 - diariamente

**NY – ASSI-Ina4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de INALANTES resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?**

- 0 - nunca
- 4 - 1 a 2 vezes
- 5 - mensalmente
- 6 - semanalmente
- 7 - diariamente

**NZ – ASSI.Ina5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de INALANTES você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?**

- 0 - nunca
- 5 - 1 a 2 vezes
- 6 - mensalmente
- 7 - semanalmente
- 8 - diariamente

**OA – ASSI.Ina6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de INALANTES?**

- 0 - NÃO, nunca
- 3 - Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 - Sim, nos últimos 3 meses

**OB – ASSI.Ina7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de INALANTES?**

- 0 - NÃO, nunca
- 3 - Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 - Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST – HIPNÓTICOS E SEDATIVOS (remédios para dormir, diazepam, lorax ...)**

**OC – ASSIHip1 - Na sua vida você já usou HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?**

- 0 - não
- 3 - sim

**OD – ASSIHip2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?**

- 0 - nunca
- 2 - 1 a 2 vezes
- 3 - mensalmente
- 4 - semanalmente
- 6 - diariamente

**OE – ASSIHip3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?**

- 0 - nunca
- 3 - 1 a 2 vezes
- 4 - mensalmente
- 5 - semanalmente
- 6 - diariamente

**OF – ASSIHip4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?**

- 0 - nunca
- 4 - 1 a 2 vezes
- 5 - mensalmente
- 6 - semanalmente
- 7 - diariamente

**OG – ASSIHip5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?**

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

**OH – ASSIHip6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?**

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**OI – ASSIHip7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS?**

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST = DROGAS ALUCINÓGENAS (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)**

**OJ – ASSIAu1 - Na sua vida você já usou DROGAS ALUCINÓGENAS?**

- 0 – não
- 3 – sim

**OK – ASSIAu2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DROGAS ALUCINÓGENAS?**

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

**OL – ASSIAu3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DROGAS ALUCINÓGENAS?**

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

**OM – ASSIAu4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DROGAS ALUCINÓGENAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?**

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente

- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

**ON – ASSIAIu5** - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de **DROGAS ALUCINÓGENAS** você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

**OO – ASSIAIu6** - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de **DROGAS ALUCINÓGENAS**?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**OP – ASSIAIu7** - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de **DROGAS ALUCINÓGENAS**?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST – OPIOIDES** (heroína, morfina, metadona, coldeína ...)

**OQ – ASSIOpi1** - Na sua vida você já usou **OPIOIDES**?

- 0 – não
- 3 – sim

**OR – ASSIOpi2** - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou **OPIOIDES**?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

**OS – ASSIOpi3** - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir **OPIOIDES**?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes
- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

**OT – ASSIOpi4** - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de OPIÓIDES resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

**OU – ASSIOpi5** - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de OPIÓIDES você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

**OV – ASSIOpi6** - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de OPIÓIDES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**OW – ASSIOpi7** - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de OPIÓIDES?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**ASSIST – OUTROS** especificar: \_\_\_\_\_

**OX – ASSIOut1** - Na sua vida você já usou OUTROS ?

- 0 – não e 3 – sim

**OY – ASSIOut2** - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou OUTROS?

- 0 – nunca
- 2 – 1 a 2 vezes
- 3 – mensalmente
- 4 – semanalmente
- 6 – diariamente

**OZ – ASSIOut3** - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir OUTROS?

- 0 – nunca
- 3 – 1 a 2 vezes

- 4 – mensalmente
- 5 – semanalmente
- 6 – diariamente

**PA – ASSIOut4** - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de OUTROS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

- 0 – nunca
- 4 – 1 a 2 vezes
- 5 – mensalmente
- 6 – semanalmente
- 7 – diariamente

**PB – ASSIOut5** - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de OUTROS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

- 0 – nunca
- 5 – 1 a 2 vezes
- 6 – mensalmente
- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

**PC – ASSIOut6** - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de OUTROS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

**PD – ASSIOut7** - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de OUTROS?

- 0 - NÃO, nunca
- 3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses
- 6 – Sim, nos últimos 3 meses

#### Seção de ISDA

**PE- ISDA1** - Quantas Internações em hospital geral no último ano?

**PF- ISDA2** - Sofreu de gripe nos últimos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

**PG – ISDA3** - Sofreu de alguma Infecção nos últimos 30 dias?

- 0 – não
- 1 – sim

**PH - ISDA4** - Sofreu de alguma alergia nos 30 dias?

0 – não  
1 – sim

**PI – ISDA5 - Tem asma?**

0 – não  
1 – sim

**PJ – ISDA6 - Tem atopia?**

0 – não  
1 – sim

**PK- ISDA7 – Tem diabetes mellitus tipo II?**

0 – não  
1 – sim

**PL – ISDA8 - Tem hipertensão arterial?**

0 – não  
1 – sim

**PM – ISDA9 - Tem ou teve algum problema cardíaco (AVC, infarto ou angina)?**

0 – não  
1 – sim

**PN – ISDA10 - Tem Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC?**

0 – não  
1 – sim

**PO – ISDA11 - Tem dislipidemia?**

0 – não  
1 – sim

**PP- ISDA12 - Teve câncer?**

0 – não  
1 – sim, especifique: \_\_\_\_\_

**PQ - ISDA13 - Tem epilepsia/crise convulsiva?**

0 – não  
1 – sim

**Seção de história familiar**

*Familiar de primeiro grau = pai, mãe, irmãos e filhos*

**PR – HFAM1 – Sua mãe fumou em sua gestação?**

0 – não  
1 – sim

99999 – não sei

**PS – HFAM2 - Tabagismo em familiar de primeiro grau?**

0 – não  
1 – sim

**PT – HFAM3 - Dependência de álcool em familiar de primeiro grau?**

0 – não  
1 – sim

**PU - HFAM4 - Dependência de substância ilícita em familiar de primeiro grau?**

0 – não  
1 – sim

**PV – HFAM5 - Depressão em familiar de primeiro grau?**

0 – não  
1 – sim

**PW- HFAM6 - Transtorno Bipolar em familiar de primeiro grau?**

0 – não  
1 – sim

**PX - HFAM7 - Tentativa de suicídio em familiar de primeiro grau?**

0 – não  
1 – sim

**PY – HFAM8 – Esquizofrenia em familiar de primeiro grau?**

0 – não  
1 – sim

#### **SEÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA**

**PZ – CGI - Impressão Clínica Global**

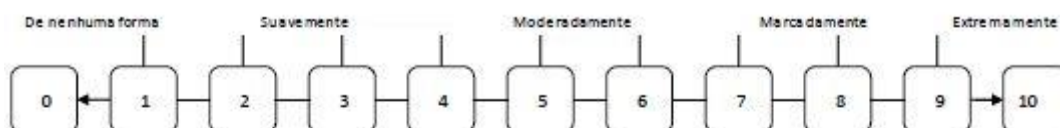
Considerando sua experiência, qual o grau de severidade da doença neste paciente no momento?

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

**Escala de Incapacidade de Sheehan**

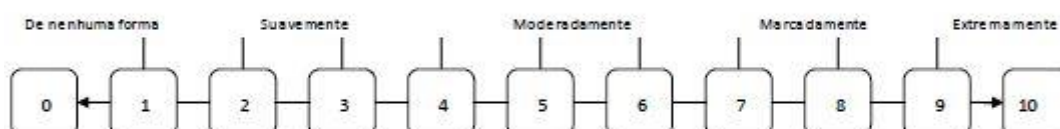
Trabalho/Escola

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



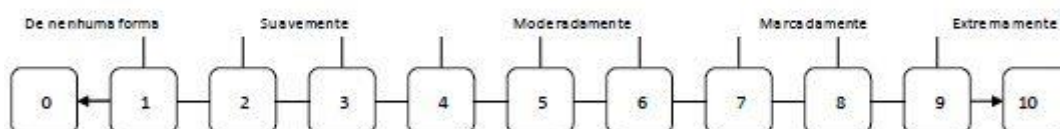
**Vida Social**

**QB – She2 - Os sintomas têm interrompido sua vida social:**



**Vida familiar/responsabilidades do lar**

**QC – She3 - Os sintomas têm interrompido sua vida familiar/responsabilidades do lar:**



**QD – She4 - Dias perdidos – Os sintomas têm causado faltas no trabalho, escola ou têm causado incapacidade em trabalhar em casa?**

Dias perdidos/faltas no último mês:

**QE– She5 - Dias improdutivos – Mesmo que tenha ido ao trabalho e escola ou trabalho em casa, os sintomas têm diminuído sua produtividade?**

Dias improdutivos no último mês (apesar de ter ido à escola/trabalho sua produtividade estava   dias):

**WHOQOL – ABREVIADO**

**QF - WHO1 - Como você avaliaria sua qualidade de vida?**

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

**QG - WHO2 - Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?**

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

**QH - WHO3 - Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?**

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

**QI - WHO4 - O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?**

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

**QJ - WHO5 - O quanto você aproveita a vida?**

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

**QK - WHO6 - Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?**

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

5 - extremamente

**QL - WHO7 - O quanto você consegue se concentrar?**

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

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

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

**QN - WHO9 - Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?**

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

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

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

**QP - WHO11 - Você é capaz de aceitar sua aparência física?**

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

**QQ - WHO12 - Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?**

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

**QR - WHO13 - Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?**

- 1 - nada

- 2 – muito pouco
- 3 – médio
- 4 – muito
- 5 – completamente

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

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

**QT - WHO15 - Quão bem você é capaz de se locomover?**

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

**QU - WHO16 - Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?**

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

**QV - WHO17 - Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar atividades do seu dia-a-dia?**

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

**QW - WHO18 - Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?**

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

**QX - WHO19 -Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?**

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

**QY - WHO20 – Quanto satisfeito você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?**

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

**QZ - WHO21 – Quanto satisfeito(a) você está com sua vida sexual?**

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

**RA - WHO22 - Quanto satisfeito(a) você está com o apoio que recebe de seus amigos?**

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

**RB - WHO23 - Quanto satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?**

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

**RC - WHO24 - Quanto satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?**

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

**RD - WHO25 - Quanto satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?**

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

**RE - WHO26 - Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?**

- 1 – nunca  
 2 – algumas vezes  
 3 – frequentemente  
 4 – muito frequentemente  
 5 – sempre

**Dados antropométricos de Síndrome Metabólica**

**RY – SMe1 - Altura do paciente, em metros**

**RZ - SMe2 - Peso em Quilogramas**

**SA – SMe3 - Pressão arterial sistólica, em mmHg**

**SB – SMe4 - Pressão arterial diastólica, em mmHg**

**SC – SMe5 - Frequência Cardíaca**

**SD – SMe6 - Circunferência Abdominal, em centímetros**

**SE – Mono% - Monóxido de carbono em %**

**SF – Monoppm – Monóxido de carbono em p.p.m.**

**Seção com uso de medicações**

**SG - Med1 - Uso atual de antidepressivos?**

0 – não e 1 – sim

**SH - Med2 - Uso passado de antidepressivos?**

0 – não e 1 – sim

**SI - Med3 - Período livre de antidepressivos em semanas**

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

**SJ - Med4 - Uso atual de antipsicóticos ?**

0 – não e 1 – sim

**SK - Med5 - Uso passado de antipsicóticos?**

0 – não e 1 – sim

**SL - Med6 - Período livre de antipsicóticos em semanas**

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

**SM - Med7 – Uso atual de lítio?**

0 – não e 1 – sim

**SN - Med8 - Uso passado de lítio?**

0 - não e 1 - sim

**SO - Med9 - Período livre de lítio em semanas**

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

**SP - Med10 - Uso atual de estabilizadores de humor?**

0 - não e 1 - sim

**SQ - Med11 - Uso passado de estabilizadores de humor?**

0 - não e 1 - sim

**SR - Med12 - Período livre de estabilizadores de humor em semanas**

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

**SS - Med13 - Uso atual de anticonvulsivantes para epilepsia?**

0 - não e 1 - sim

**ST - Med14 - Uso atual de sedativos?**

0 - não e 1 - sim

**SU - Med15 - Uso passado de sedativos?**

0 - não e 1 - sim

**SV - Med16 - Período livre de sedativos em semanas**

**SW - Med17 - Uso atual de anti-hipertensivos?**

0 - não e 1 - sim

**SX - Med18 - Uso passado de anti-hipertensivos?**

0 - não e 1 - sim

**SY - Med19 - Período livre de anti-hipertensivos em semanas**

**SZ - Med20 - Uso atual de antidiabéticos?**

0 - não e 1 - sim

**TA - Med21 - Uso passado de antidiabéticos?**

0 - não e 1 - sim

**TB - Med22 - Período livre de antidiabéticos**

**TC - Med23 - Uso atual de aspirina?**

0 – não e 1 – sim

TD – Med24 - Uso passado de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TE – Med25 - Período livre de aspirina

TF – Med26 - Uso atual de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TG – Med27 - Uso passado de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TH – Med28 - Período livre de estatinas em semanas

TI – Med29 - Uso atual de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TJ – Med30 - Uso passado de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TK – Med31 - Período livre de hormônios em semanas

TL – Med32 - Uso atual de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TM – Med33 - Uso passado de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TN – Med34 - Período livre de ômega – 3 em semanas

TO – Med35 - Uso atual de antioxidantes? (NAC, ácido fólico, co-enzima Q10, cúrcuma, complexo de antioxidantes)

0 – não e 1 – sim

TP – Med36 - Uso passado de antioxidantes?

0 – não e 1 – sim

TQ – Med37 - Período livre de antioxidantes em semanas

TR – Med38 - Uso atual de de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TS – Med39 - Uso passado de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TT – Med40 - Período livre de polivitamínicos em semanas

TU – Med41 - Uso atual de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TV – Med42 - Uso passado de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TW – Med43 - Período livre de Corticosteroides em semanas

TX – Med44 - Uso atual de AINE (antiinflamatório não-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)

## Apêndice C - Questionários e escalas de Segmento

### AMBULATÓRIO DE Psiquiatria - AVALIAÇÃO CLÍNICA - CADERNO DE SEGMENTO TEMPO 2

Instrumento Número: [ ][ ][ ][ ] Data da segunda avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NOME DO PACIENTE

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

A-RG: \_\_\_\_\_

#### EFEITOS COLATERAIS

##### B- EF1- Náuseas e/ou vômitos

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

##### C- EF2- Diarreia

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

##### D- EF3- Alergia de pele

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

##### E- EF4- Alergia respiratória

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

##### F- EF5- Outro(s)?

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

Quais? \_\_\_\_\_

#### ESCALA DE ADESÃO TERAPÊUTICA

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

- 0- não
- 1- sim

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

0- não  
1- sim

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

0- não  
1- sim

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

0- não  
1- sim

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

0- não  
1- sim

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

0- não  
1- sim

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

0- não  
1- sim

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

0- não  
1- sim

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

0- não  
1- sim

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

0- não  
1- sim

#### HAMILTON – DEPRESSÃO

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

1. Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

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

Você tem chorado?

Q-HAMI – HUMOR DEPRESSIVO (*tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade*)

0 – ausente

- 1 – sentimentos relatados somente se perguntados
- 2 – sentimentos relatados espontaneamente, com palavras
- 3- comunica os sentimentos não com palavras, mas com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro
- 4- o paciente comunica quase que exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal.

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

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

SE SIM: quais foram esses pensamentos?

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

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

Você sente que está sendo punido ficando doente?

#### R- HAM2 – SENTIMENTOS DE CULPA

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

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

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

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

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

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

#### S- HAM3 – SUICÍDIO

0 – ausente

1- acha que não vale a pena viver

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

3- idéias ou atitudes suicidas

4- tentativas de suicídio

4. Como tem sido seu sono na última semana?

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

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

#### T- HAM4 – INSÔNIA INICIAL

0- sem dificuldades para iniciar o sono

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

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

5. Durante essa última semana, você tem acordado no meio da noite?  
 SE SIM: você sai da cama? o que você faz? (somente vai ao banheiro?)  
 Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?  
 Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

#### U- HAM6 – INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0- sem dificuldade

1- queixa de agitação e perturbação durante a noite

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

#### V- HAM6 – INSÔNIA TARDIA

0- sem dificuldade

1- acorda durante a madrugada, mas volta a dormir

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

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

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

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

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?

(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

#### W-HAM7 – TRABALHO E ATIVIDADES

0- sem dificuldades

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

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

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

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

8. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

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

0 - pensamentos e fala normais

1 - lentificação discreta à entrevista

2 - lentificação óbvia durante à entrevista

3 - entrevista difícil

4 - estupor completo

9. Avaliação baseada na observação durante a entrevista:

**Y- HAMD – 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?

**Z-HAM10 – ANSIEDADE PSÍQUICA**

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

11. Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?  
*Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.*

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

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

**AA- HAM11 – ANSIEDADE – SOMÁTICA**

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como:  
 GE: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações  
 CV: palpitação, cefaléias  
 Respiratórios: hiperventilação, suspiros  
 Ter de urinar frequentemente  
 Sudorese

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

12. Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?)  
 Você tem tido que se forçar a comer?  
 As outras pessoas têm que insistir para você comer?

**AB- HAM12 – SINTOMAS SOMÁTICOS – 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?

**AC- HAM13- SINTOMAS SOMÁTICOS – GERAIS**

0 - nenhum

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

2 - qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

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

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

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

**AD- HAM14 - SINTOMAS GENTAIS**

0 - ausentes

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

2 - óbvio e graves: perda completa do interesse sexual

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

Você se queixa muito de sintomas físicos?

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

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

**AE- HAM15 – HIPOCONDRIA**

0 - ausente

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

2 - preocupação com a saúde

3 - queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.

4 - delírios hipocondríacos

**16. Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?****SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?**

No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

**AF- HAM16 – PERDA DE PESO**

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

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

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

17. Avaliação baseada na observação

**AG- HAMI.7 – CRÍTICA (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA)**

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

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

2 - nega estar doente

**Escala de ansiedade de Hamilton**

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

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

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**BL – HAns.2 – Tensão** (Sensações de tensão, fadiga, reação de sobressalto, comove-se facilmente, tremores, incapacidade para relaxar e agitação)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**BM – HAns.3 – Medos** (De escuro, de estranhos, de ficar sozinho, de animais, de trânsito, de multidões, etc. - avaliar qualquer um por intensidade e frequência de exposição)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**BN – HAns.4 – Insônia** (Dificuldade em adormecer, sono interrompido, insatisfeito e fadiga ao despertar, sonhos penosos, pesadelos, terrores noturnos, etc.)

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

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

0 – Nenhum

1 - Leve = 1

2 – Médio

3 – Forte

4 – Máximo

**BP - HAns.6 - Humor Deprimido** (Perda de interesse, falta de prazer nos passatempos, depressão, despertar precoce, oscilação do humor, etc.)

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

**BQ - HAns.7 - Somatizações Motoras** (Dores musculares, rigidez muscular, contrações espásticas, contrações involuntárias, ranger de dentes, voz insegura, etc.)

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

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

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

**BS - HAns.9 - Sintomas Cardiovasculares** (Taquicardia, palpitações, dores torácicas, sensação de desmaio, sensação de extra-sístoles, latejamento dos vasos sanguíneos, vertigens, batimentos irregulares, etc.)

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

**BT - HAns.10 - Sintomas Respiratórios** (Sensações de opressão ou constricção no tórax, sensações de sufocamento ou asfria, suspiros, dispnéia, etc.)

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

**BU - HAns.11 - Sintomas Gastrointestinais** (Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.)

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

**BV - HAns.12 - Sintomas Genitourinários** (Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, frigidez, ereção incompleta, ejaculação precoce, impotência, diminuição da libido, etc.)

- 0 - Nenhum
- 1 - Leve = 1
- 2 - Médio

- 3 - Forte  
4 - Máximo

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

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

**BX - HAns.14 - Comportamento durante a entrevista** (Tenso, pouco à vontade, inquieto, a andar a esmo, agitação das mãos - tremores, remexer, cacoetes - franzir a testa e face tensa, engolir seco, arrotos, dilatação pupilar, sudação, respiração suspirosa, palidez facial, pupilas dilatadas, etc.)

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

#### Seção de tabagismo

**BY - Tabac01 - Diagnóstico do paciente:**

- 0 - nunca fumante  
1 - não fumante - menos de 100 cigarros na vida  
2 - diagnóstico atual de dependência do tabaco  
3 - fumante sem uso há 6 meses ou mais (6 meses de abstinência)

**BZ - Tabac02 - Com quantos anos você começou a fumar?**

**CA - Tabac03 - Quantos cigarros fuma por dia?**

**CB - Tabac04 - Anos/Maço. (n°cigarros x anos fumando/20)**

**CC - Tabac05 - Quantas vezes você tentou parar de fumar?**

**CD - Tabac06 - Alguma vez na vida utilizou algum recurso para deixar de fumar?**

- 0 - não  
1 - sim

**CE - Tabac07 - Já utilizou psicoterapia (individual ou grupo) para parar de fumar?**

- 0 - não  
1 - sim

**CF - Tabac08 - Já utilizou terapia de reposição de nicotina (adesivo, goma) para parar de fumar?**

- 0 - não  
1 - sim

**CG - Tabac09 - Já utilizou bupropiona para parar de fumar?**

- 0 - não  
1 - sim

**CH - Tabac10 - Já utilizou vareniclina para parar de fumar?**

- 0 - não

1 - sim

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

0 - não

1 - sim

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

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

0 - não

1 - sim

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

0 - não

1 - sim

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

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

0 - Após 60 minuto

1 - Entre 31 a 60 minutos

2 - Entre 06 a 30 minutos

3 - Nos primeiros 5 minutos

CN - FAGER 2 - Você acha difícil não fumar em lugares onde é proibido, como em igrejas, bibliotecas, local de trabalho, shoppings, etc?

0 - Não

1 - Sim

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

0 - Outros

1 - O primeiro da manhã

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

0 - Menos de 10

1 - De 11 a 20

2 - De 21 a 30

3 - Mais de 31

CQ - FAGER 5 - Você fuma mais pela manhã?

0 - Não

1 - Sim

CR - FAGER 6 - Você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo?

0 - Não

1 - Sim

Escala de abstinência de nicotina de Minnesota (MNWS)

Por favor, dê sua nota de acordo com os últimos 7 dias:

**CS- MINNE1 - Raiva, irritabilidade e frustração**

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

**CT - MINNE2 - Ansiedade e nervosismo**

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

**CU - MINNE3 - Humor deprimido e tristeza**

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

**CV - MINNE4 - Desejo e fissura para fumar**

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

**CW - MINNE5 - Dificuldade de concentração**

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

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

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

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

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

**CZ - MINNES - Incapacidade de relaxar**

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

4 - muito

**DA - MINNE9 - Impaciência**

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

**DB - MINNE10 - Obstipação**

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

**DC - MINNE11 - Tontura**

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

**DD - MINNE12 - Tosse**

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

**DE - MINNE13 - Pesadelo, sonhos**

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

**DF - MINNE14 - Náusea**

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

**DG - MINNE15 - Nó na garganta**

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

**SEÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA**

**DH - CGI - Impressão Clínica Global**

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

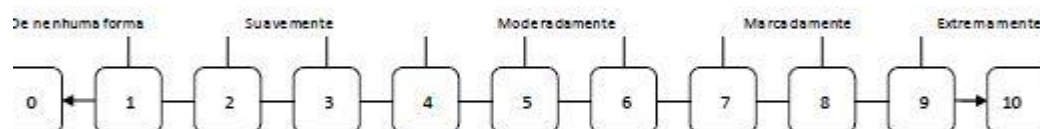
1 - Não está doente  
2 - Muito leve  
3 - Leve

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

**Escala de Incapacidade de Sheehan**

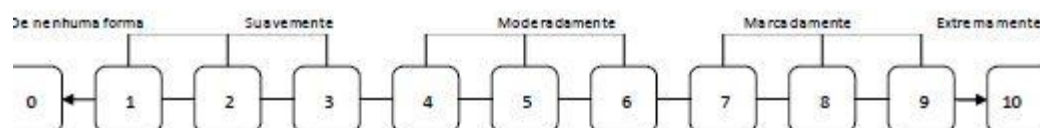
**Trabalho/Escola**

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



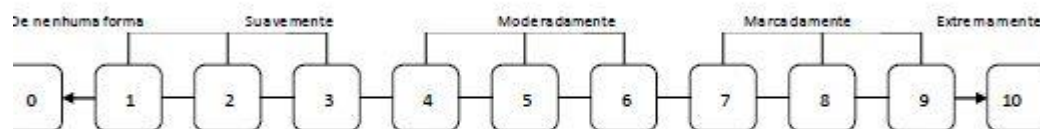
**Vida Social**

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



**Vida familiar/responsabilidades do lar**

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



**DL - She4 - Dias perdidos - Os sintomas têm causado faltas no trabalho, escola ou têm causado incapacidade em trabalhar em casa?**

Dias perdidos/faltas no último mês:

**DM - She5 - Dias improdutivos - Mesmo que tenha ido ao trabalho e escola ou trabalho em casa, os sintomas têm diminuído sua produtividade?**

Dias improdutivos no último mês (apesar de ter ido à escola/trabalho sua produtividade estava uzid

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

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

**DO - WHO2 - Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?**

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

**DP - WHO3 - Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?**

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

**DQ - WHO4 - O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?**

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

**DR - WHO5 - O quanto você aproveita a vida?**

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

**DS - WHO6 - Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?**

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

**DT - WHO7 - O quanto você consegue se concentrar?**

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

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

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

**DV - WHO9 - Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?**

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

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

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

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

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

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

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

**DZ - WHO13 - Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?**

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

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

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

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

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

**EC - WHO16 - Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?**

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

**ED - WHO17 -** Quanto satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar atividades do seu dia-a-dia?

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

**EE - WHO18 -** Quanto satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?

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

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

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

**EG - WHO20 -** Quanto satisfeito você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

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

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

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

**EI - WHO22 -** Quanto satisfeito(a) você está com o apoio que recebe de seus amigos?

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

**EJ - WHO23 -** Quanto satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

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

EK - WHO24 - Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?

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

EL - WHO25 - Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?

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

EM - WHO26 - Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?

- 1 - nunca
- 2 - algumas vezes
- 3 - frequentemente
- 4 - muito frequentemente
- 5 - sempre

Dados antropométricos de Síndrome Metabólica

FG - SMe1 - Altura do paciente, em metros

FH - SMe2 - Peso em Quilogramas

FI - SMe3 - Pressão arterial sistólica, em mmHg

FJ - SMe4 - Pressão arterial diastólica, em mmHg

FK - SMe5 - Frequência Cardíaca

FL - SMe6 - Circunferência Abdominal, em centímetros

FM - Mono% - Monóxido de carbono em %

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

Seção com uso de medicações

FO - Med1 - Uso atual de antidepressivos?

0 - não e 1 - sim

FP - Med2 - Uso passado de antidepressivos?

0 - não e 1 - sim

FQ - Med3 - Período livre de antidepressivos em semanas

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

FR - Med4 - Uso atual de antipsicóticos ?

0 - não e 1 - sim

FS - Med5 - Uso passado de antipsicóticos?

0 - não e 1 - sim

FT - Med6 - Período livre de antipsicóticos em semanas

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

FU - Med7 - Uso atual de lítio?

0 - não e 1 - sim

FV - Med8 - Uso passado de lítio?

0 - não e 1 - sim

FW - Med9 - Período livre de lítio em semanas

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

FX - Med10 - Uso atual de estabilizadores de humor?

0 - não e 1 - sim

FY - Med11 - Uso passado de estabilizadores de humor?

0 - não e 1 - sim

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

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

GA - Med13 - Uso atual de anticonvulsivantes para epilepsia?

0 - não e 1 - sim

GB - Med14 - Uso atual de sedativos?

0 - não e 1 - sim

GC - Med15 - Uso passado de sedativos?

0 - não e 1 - sim

GD - Med16 - Período livre de sedativos em semanas

GE - Med17 - Uso atual de anti-hipertensivos?

0 - não e 1 - sim

GF - Med18 - Uso passado de anti-hipertensivos?

0 - não e 1 - sim

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

GH - Med20 - Uso atual de antidiabéticos?

0 - não e 1 - sim

GI - Med21 - Uso passado de antidiabéticos?

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

HE- Med40 - Período livre de polivitamínicos em semanas

HC - Med41 - Uso atual de Corticosteroides?

0 - não e 1 - sim

HD- Med42 - Uso passado de Corticosteroides?

0 - não e 1 - sim

HE- Med43 - Período livre de Corticosteroides em semanas

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

0 - não e 1 - sim

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

0 - não e 1 - sim

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

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

0 - não e 1 - sim

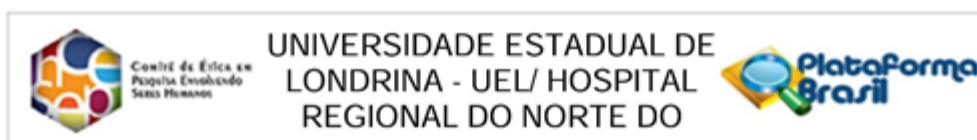
(1)- Tratamento do paciente

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



**ANEXOS**

## ANEXO A - Parecer CEP - Aprovação do Projeto de Pesquisa



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** Sandra Nunes

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 34935814.2.0000.5231

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

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

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.177.978

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

**Apresentação do Projeto:**

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

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

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

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

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

**Bairro:** Campus Universitário

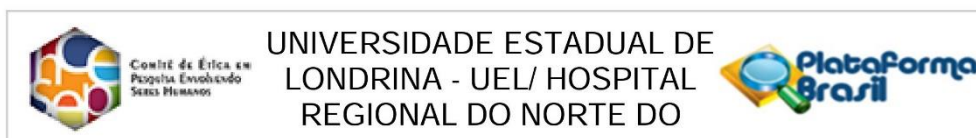
**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

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

**CEP:** 86.057-970

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



Continuação do Parecer: 1.177.978

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

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

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

#### Objetivo da Pesquisa:

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

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

**Bairro:** Campus Universitário

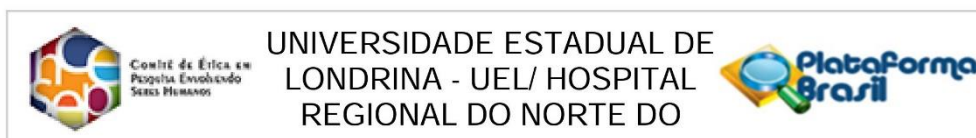
**UF:** PR

**Município:** LONDRINA

**CEP:** 86.057-970

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

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



Continuação do Parecer: 1.177.978

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

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

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

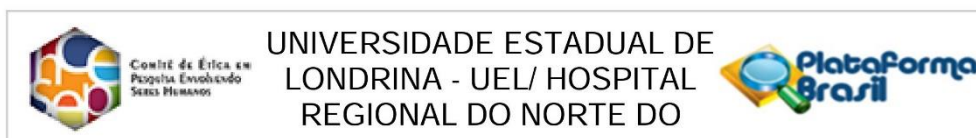
Como benefícios diretos espera-se que Pacientes portadores do transtorno afetivo bipolar e do transtorno por uso de tabaco, que apresentarem alterações em biomarcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e síndrome metabólica na fase basal do tratamento, possam ter redução das alterações destes biomarcadores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

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

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

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

<b>Endereço:</b> PROPPG - LABESC - Sala 3	<b>CEP:</b> 86.057-970
<b>Bairro:</b> Campus Universitário	
<b>UF:</b> PR	<b>Município:</b> LONDRINA
<b>Telefone:</b> (43)3371-5455	<b>E-mail:</b> 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:**

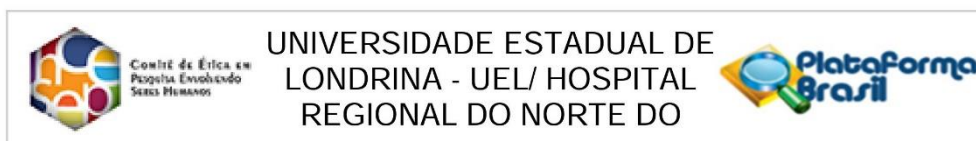
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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



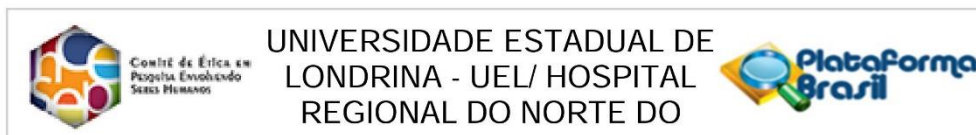
Continuação do Parecer: 1.177.978

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



Continuação do Parecer: 1.177.978

LONDRINA, 10 de Agosto de 2015

---

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

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