



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

KAMILA LANDUCCI BONIFÁCIO

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, DE  
ESTRESSE OXIDATIVO E GLICOTOXICIDADE EM  
PACIENTES COM TRANSTORNOS DO HUMOR E ANÁLISE  
DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE *IN VITRO* EM DROGAS  
UTILIZADAS NO TRATAMENTO DESTES**

KAMILA LANDUCCI BONIFÁCIO

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, DE  
ESTRESSE OXIDATIVO E GLICOTOXICIDADE EM  
PACIENTES COM TRANSTORNOS DO HUMOR E ANÁLISE  
DO POTENCIAL ANTIOXIDANTE *IN VITRO* EM DROGAS  
UTILIZADAS NO TRATAMENTO DESTES**

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

Orientador: Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa.  
Co-orientadora: Dra. Chiara Cristina Bortolasci

Londrina  
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração

Bonifacio, Kamila Landucci.

Avaliação de biomarcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e de glicotoxicidade em pacientes com transtorno do humor e análise de potencial antioxidante in vitro em drogas utilizadas no tratamento destes. / Kamila Landucci Bonifacio. - Londrina, 2017. 209 f. : il.

Orientador: Décio Sabbatini Barbosa.

Coorientador: Chaiara Cristina Bortolasci.

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

1. Transtornos do humor - Tese. 2. Resistência a Insulina - Tese. 3. Estresse Oxidativo - Tese. 4. Antioxidante - Tese. I. Barbosa, Décio Sabbatini. II. Bortolasci, Chaiara Cristina. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

KAMILA LANDUCCI BONIFÁCIO

**AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS, DE  
ESTRESSE OXIDATIVO E GLICOTOXICIDADE EM PACIENTES COM  
TRANSTORNOS DO HUMOR E ANÁLISE DO POTENCIAL  
ANTIOXIDANTE *IN VITRO* EM DROGAS UTILIZADAS NO  
TRATAMENTO DESTES**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina, como requisito para a obtenção do título de Doutor.  
Orientador: Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa.  
Co-orientadora: Dra. Chiara Cristina Bortolasci

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Profa. Dra. Danielle Venturini  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Profa. Dra. Rubia Casagrande  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

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

---

Profa. Dra Francis Fregonesi Brinholi  
Universidade Norte do Paraná – UNOPAR

Londrina, 19 de outubro de 2017.

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Décio Sabbatini Barbosa, o meu maior agradecimento por toda a disponibilidade e orientação prestada, que foram fundamentais para meu crescimento profissional e pessoal. E, acima de tudo, pelo carinho e amizade gerados em todos esses anos.

À Dra Chiara Bortolasci, pela co-orientação, por toda ajuda no laboratório, por todos os momentos juntas na Austrália.

À professora Dra. Estefânia Gastaldello Moreira, pelas valiosas contribuições que com sua prática e conhecimento, contribuíram muito para obtenção desse trabalho.

À professora Dra. Sandra Vargas por toda ajuda, amizade e apoio.

Ao Professor Dr. Heber Odebrecht Vargas por estar presente em todas as etapas de nossa pesquisa, esforçando-se ao máximo para nosso sucesso.

Ao professor Dr. Michael Maes cujos conhecimentos fundamentaram ainda mais as pesquisas e a análise estatística.

À professora Maria Emília Favero, por tanta dedicação, disponibilidade e amizade.

As professoras Márcia Regina Pizzo, Regina Célia Machado e Marcela Baracat, pela disponibilidade e colaboração, indispensáveis para consecução deste trabalho.

Aos amigos, Mauro Porcu, Juliana Brum, Fernanda Liboni, Ana Carolina Congio, Maisa Norcia, Vania Brum, Caroline Nunes, Luiz Gustavo Piccoli, e as residentes, Gisele Teixeira, Adna Ferreli e Ana Lígia Godoy do ambulatório da Psiquiatria do Hospital das Clínicas.

À todos os profissionais de Saúde Mental que lutam por pessoas que muitas vezes não encontram forças para lutar por si mesmas, que persistem questionando paradigmas e reconhecendo a dor emocional, tão tangível e palpável quanto qualquer outra doença

Aos meus grandes parceiros Denise Duarte Santiago e Antônio Carlos Mariano pelo companheirismo e amizade.

Aos amigos Carine Coneglian, Luciana Higachi, Andressa Keiko, Francis Brinholi, Vitor Obara, Laura Semeão, Ana Paula Michelin, Rafael Dal Ben, pela ajuda nos experimentos e por estarem sempre presentes nos momentos de alegrias e nas dificuldades. Pela paciência, carinho, amizade e convívio tão agradável que tornou a jornada muito mais divertida.

Aos supervisores, Michael Berk, Seetal Dodd, Ken Walter, Briana Randall, Shayini Kidnapillai da Deakin University-Geelong, pela oportunidade a mim concedida na Austrália, e por toda a dedicação.

Aos coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UEL, pela oportunidade de crescimento, aprendizado, realização profissional, pessoal e pela confiança em mim depositada.

À Sandra Lage e Emanuella Oliveira, secretárias da Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UEL, pela assessoria técnico-científica.

Aos meus pais Denise Landucci Bonifácio e Juarez Federico Bonifácio, exemplos vivos de sabedoria e perseverança. Obrigada por me ensinarem os valores da vida.

Ao meu irmão Luiz Gustavo Bonifácio, que me ajudou por estar sempre ao meu lado, mesmos nos momentos mais difíceis, e principalmente pelo amor e dedicação que recebo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pelo apoio financeiro do CNPq pela bolsa do doutorado Sanduíche.

Aos amigos e a minha família obrigada pela paciência e apoio.

A todos que, de alguma forma, colaboraram para a realização deste trabalho ou estiveram ao meu lado nesta jornada.

*“Se cheguei até aqui foi porque me apoiei no ombro dos gigantes”.*

*(Isaac Newton)*

BONIFÁCIO, Kamila Landucci. **Avaliação de biomarcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e de glicotoxicidade em pacientes com transtornos do humor e análise do potencial antioxidante *in vitro* em drogas utilizadas no tratamento destes.** 2017. 113 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

## RESUMO

A resistência à insulina (RI) é um fator chave na síndrome metabólica (SM), *diabetes mellitus* tipo 2, obesidade e pode ocorrer nos transtornos do humor bem como no transtorno por uso do tabaco (TUT), onde os distúrbios das vias imuno-inflamatórias e de estresse oxidativo/nitrosativo (EO&N) são caminhos fisiopatológicos importantes. Os principais objetivos deste trabalho foram: a) examinar a RI, a função das células beta e a glicotoxicidade em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar (TB) com e sem SM e com TUT comparados a um grupo controle saudável; b) verificar se a RI está associada aos biomarcadores de EO&N, incluindo os metabólitos de óxido nítrico (NOx), hidroperóxidos lipídicos (LOOH), produtos avançados de oxidação proteica (AOPP), proteína C-reativa (PCR), haptoglobina (Hp) e ácido úrico; e c) analisar a atividade antioxidante de fármacos utilizados no tratamento do TB e do TUT em testes *in vitro*. Observou-se que os transtornos do humor não foram associados às alterações na RI e à glicotoxicidade. 47,8% da variância do modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR) foi explicada pela AOPP e o índice de massa corporal (IMC, ambos positivamente) e NOx, Hp e TUT (negativamente), 43,2 % da variância do modelo de avaliação da função das células beta (HOMA-B) foi explicada por NOx, Hp e idade (todos também associados inversamente), e positivamente com o IMC e sexo. Além disso, o índice de glicotoxicidade foi fortemente associado ao NOx, Hp, IMC, sexo masculino e menor escolaridade, todos de forma positiva. Nos resultados *in vitro*, observou-se que a NAC teve a melhor atividade antioxidante nos três ensaios empregados (*burst* respiratório, DPPH• e ABTS+). A BUP apresentou uma atividade intermediária e o Li não inibiu a produção de espécies reativas de oxigênio por neutrófilos, nem apresentou atividade doadora de prótons no teste de DPPH•. O único resultado positivo para Li foi a capacidade de doar elétrons ao radical ABTS+•. Em função dos resultados apresentados, a RI e o aumento da toxicidade da glicose não foram associados aos transtornos de humor. A RI e a função das células β foram fortemente relacionadas aos biomarcadores EO&N, enquanto as vias EO&N ativadas podem promover a toxicidade da glicose. *In vitro*, os resultados demonstraram que a NAC teve a melhor atividade antioxidante nos três ensaios empregados. Essa capacidade antioxidante relacionada à estrutura química sugere um possível mecanismo neuroprotetor para NAC e BUP independente do mecanismo de ação farmacológico clássico.

**Palavras-chave:** Transtorno do humor. Resistência à Insulina. Estresse Oxidativo. Potencial antioxidante. Tratamento.

BONIFÁCIO, Kamila Landucci. **Evaluation of inflammatory biomarkers, oxidative stress and glucotoxicity in patients with mood disorders and analysis of antioxidant potential *in vitro* in drugs used in the treatment of these disorders.** 2017. 113 p. Thesis (Doctoral degree in Health Sciences) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

## ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is a key factor in metabolic syndrome (MetS), *diabetes mellitus* and obesity and may occur in mood disorders and tobacco use disorder (TUD), where disturbances of immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress (IO&NS) pathways are important pathophysiological pathways. The main objectives of this study were: a) examine insulin resistance (IR) and  $\beta$ -cell function and glucotoxicity in participants with major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD), with and or without MetS and TUD, versus healthy controls, and b) whether IR is associated with IO&NS biomarkers, including nitric oxide metabolites (NOx), lipid hydroperoxides (LOOH), plasma advanced oxidation protein products (AOPP), C-reactive protein (CRP), haptoglobin (Hp) and uric acid; and c) to verify the antioxidant activity of the drugs used in the treatment of BD and TUD *in vitro* assays. The present study showed that mood disorders were not associated with changes in IR or glucotoxicity, although the number of mood episodes may increase IR. 47.8% of the variance in homeostasis model assessment (HOMA-IR) was explained by AOPP and body mass index (BMI, both positively) and NOx, Hp and TUD (all inversely). 43.2% of the variance in  $\beta$  cell function (HOMA-B) is explained by NOx, Hp and age (all inversely associated) and higher BMI and sex. In addition, the glucotoxic index is strongly associated with NOx, Hp and BMI (positively), male gender and lower education. *In vitro* results, NAC had the best better antioxidant activity in the three assays employed (respiratory burst, DPPH• and ABTS+). BUP presented an intermediate activity and Li did not inhibit reactive oxygen species production by neutrophils nor presented proton donor activity in the DPPH• assay. The only positive result for Li was that it presented electron donor activity to the radical cation ABTS+•. In conclusion, IR and increased glucose toxicity were not associated with mood disorders. IR and  $\beta$ - cell function are strongly related to IO&NS biomarkers, whilst activated IO&NS pathways may promote glucose toxicity. *In vitro*, the results demonstrated that NAC had the best antioxidant activity *in vitro* because it performed better in the three assays employed. This chemical structure-related antioxidant capacity suggests a possible neuroprotective mechanism for NAC and BUP independent of their classic pharmacological mechanism of action.

**Keywords:** Mood Disorder. INSULIN resistance. Oxidative stress. Antioxidant potential. Treatment.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS+	2,2-azino-bis-3-etil-benzotiazolína-6-ácido sulfônico
ASSIST	Teste de Triagem de envolvimento com Álcool, Tabaco e outras Substâncias
ATP	Adenosina Trifosfato
AOPP	Produtos Avançados de Oxidação Proteica
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
BUP	Cloridrato de Bupropiona
CAT	Catalase
CID-10	Classificação Internacional de doenças, 10 <sup>a</sup> edição
CPM	Contagem por minuto
DM2	Diabetes tipo 2
DPPH•	2,2 -difênil -1- picril -hidrazil
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 4 <sup>a</sup> edição
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais 5 <sup>a</sup> edição
EO	Estresse Oxidativo
EO&N	Espécies oxidativas e nitrosativas
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FTND	Teste de Dependência de Nicotina de Fagerström
GLM	Modelo Linear Geral
GPx	Glutaciona Peroxidase
GR	Glutaciona Redutase
GST	Glutaciona S transferase
GSH	Glutaciona Reduzida
HAM-A	Hamilton Ansiedade
HbA1C	Hemoglobina Glicada
HDL-c	Lipoproteínas de alta densidade
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HOMA-IR	Modelo de avaliação da Homeostase

HOMA-B	Modelo de avaliação da Homeostase das células beta
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de Hidrogênio
Hp	Haptoglobina
IMC	Índice de Massa Corpórea
RI	Resistência à Insulina
LDL-c	Proteínas de baixa densidade
Li	Carbonato de Lítio
LOOH	Hidroperóxidos
MEIA	Ensaio imunoenzimático de micropartícula
NAC	<i>N</i> -Acetilcisteína
NMDA	N-metil-D-aspartato
NO <sub>x</sub>	Oxido Nítrico
•OH	Radical hidroxila
O <sub>2</sub> •-	Ânion superóxido
1O <sub>2</sub>	Oxigênio singleto
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C reativa
PNAD	Pesquisa Nacional por amostra de domicílios
SCID	Entrevista Clínica Estruturada
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido dismutase
TB	Transtorno Bipolar
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TH	Transtorno do Humor
TUT	Transtorno por uso do Tabaco
TRN	Terapia de reposição a nicotina
UEL	Universidade Estadual de Londrina
URL	Unidade Relativa de Luz

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
1.1	TRANSTORNO DO HUMOR .....	13
1.2.1	Transtorno Depressivo Maior (TDM) .....	14
1.1.2.1	Definição e epidemiologia .....	14
1.1.2.2	CrITÉRIOS de diagnóstico para o TDM .....	15
1.1.3	Transtorno Bipolar (TB).....	16
1.1.3.1	CrITÉRIOS de diagnóstico para o TB.....	17
1.1.3.1.1	Episódio maníaco.....	17
1.1.3.1.2	Episódio hipomaníaco .....	18
1.1.3.1.3	Transtorno bipolar do tipo I.....	19
1.1.3.1.4	Transtorno bipolar do tipo II.....	19
1.2	TRANSTORNO POR USO DO TABACO (TUT).....	20
1.3	TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR, TRANSTORNO POR USO DO TABACO .....	21
1.4	TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR, TRANSTORNO POR USO DO TABACO ASSOCIADO AO ESTRESSE OXIDATIVO.....	22
1.5	TRANSTORNO DE HUMOR, TRANSTORNO POR USO DO TABACO E RESISTÊNCIA À INSULINA.....	25
1.6	TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR .....	28
1.6.1	Carbonato de Lítio (LI).....	28
1.7	TRATAMENTO DO TRANSTORNO POR USO DO TABACO .....	30
1.7.1	Cloridrato de Bupropiona (BUP).....	32
1.8	TERAPIA ADJUVANTE ANTIOXIDANTE .....	33
1.8.1	N-acetilcisteína (NAC).....	33
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	36
2.1	ARTIGO 1: INDICES OF INSULIN RESISTANCE AND GLUCOTOXICITY ARE NOT ASSOCIATED WITH BIPOLAR DISORDER OR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, BUT ARE DIFFERENTLY ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY, OXIDATIVE AND NITROSATIVE BIOMARKERS .....	36

2.1.1	Objetivo Geral .....	36
2.1.2	Objetivos Específicos .....	36
2.2	ARTIGO 2: ANTIOXIDANT CAPACITY OF N-ACETYL-CYSTEINE AND BUPROPION HYDROCHLORIDE IN IN VITRO MODELS .....	36
2.2.1	Objetivo Geral .....	36
2.2.2	Objetivos Específicos .....	36
<b>3</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>37</b>
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO .....	37
3.2	CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA.....	37
3.3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	37
3.4	INSTRUMENTOS PARA COLETA DE DADOS .....	38
3.4.1	Questionário Estruturado.....	38
3.4.2	Escala para Diagnósticos .....	38
3.4.2.1	Avaliação do diagnóstico de transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e transtorno de ansiedade.....	38
3.4.2.2	Avaliação da gravidade da depressão.....	38
3.4.2.3	Avaliação da gravidade de mania .....	39
3.4.2.4	Teste de triagem do envolvimento com álcool, tabaco e outras substâncias (ASSIST) .....	39
3.4.2.5	Triagem de gravidade de dependência de nicotina .....	40
3.4.2.6	Anos/maço .....	40
3.4.2.7	Escala de avaliação de Hamilton para ansiedade .....	40
3.5	DADOS ANTROPOMÉTRICOS .....	40
3.6	DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA .....	40
3.7	AVALIAÇÕES LABORATÓRIAS .....	41
3.7.1	Coleta de sangue .....	41
3.7.2	Avaliação dos biomarcadores de estresse oxidativo .....	41
3.7.2.1	Determinação hidroperóxidos por quimiluminescência (LOOH).....	40
3.7.2.2	Metabólitos do óxido nítrico (NOx) .....	42
3.7.2.3	Determinação de produtos avançados da oxidação de proteínas (AOPP).....	42

3.8	AVALIAÇÃO IN VITRO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR E TRANSTORNO POR USO DO TABACO .....	42
3.8.1	Produção de produtos de Espécies Reativas de Oxigênio por Neutrófilos .....	42
3.8.2	Redução do Radical Livre DPPH• .....	43
3.8.3	Capacidade de Eliminação de Radicais Livres ABTS+ .....	43
3.9	ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	44
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>46</b>
4.1	ARTIGO 1: INDICES OF INSULIN RESISTANCE AND GLUCOTOXICITY ARE NOT ASSOCIATED WITH BIPOLAR DISORDER OR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, BUT ARE DIFFERENTLY ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY, OXIDATIVE AND NITROSATIVE BIOMARKERS .....	47
4.2	ARTIGO 2: ANTIOXIDANT CAPACITY OF N-ACETYL-CYSTEINE AND BUPROPION HYDROCHLORIDE IN IN VITRO MODELS.....	57
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>73</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>74</b>
	<b>ANEXO</b> .....	<b>87</b>
	ANEXOS A- Parecer substanciado do CEP .....	88
	<b>APÊNDICES</b> .....	<b>93</b>
	APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	94
	APÊNDICE B- Determinação de hidroperóxidos por quimiluminescência (LOOH).....	96
	APÊNDICE C- Determinação dos metabólitos do óxido nítrico (NOx).....	99
	APÊNDICE D- Determinação de produtos avançados da oxidação de proteínas (AOPP) .....	104
	APÊNDICE E- Burst Respiratório .....	107

APÊNDICE F-Determinação da capacidade doadora de átomos de hidrogênio DPPH•.....	109
APÊNDICE G- Determinação da atividade de remoção do radical ABTS+ .....	111
APÊNCIA H- Instrumento de coleta.....	114

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 TRANSTORNOS DO HUMOR

Na Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), os transtornos do humor (TH) têm como alteração fundamental uma mudança no humor ou afeto, comumente depressão (com ou sem ansiedade) ou elação (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993). Essa mudança é normalmente acompanhada por uma alteração no nível geral de atividade, e a maioria dos outros sintomas são secundários ou fazem parte do contexto de tal mudança. A maior parte desses transtornos tende a ser recorrente, e o início de episódios é frequentemente relacionado a eventos estressores. Os TH são classificados como: F30 (episódio maníaco), F31 (transtorno afetivo bipolar), F32 (transtorno depressivo maior), F33 (transtorno depressivo recorrente), F34 (transtorno do humor persistentes), F38 (outros transtornos do humor), F39 (transtornos do humor não especificados) de acordo com a Organização Mundial da Saúde (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993).

Ainda de acordo com a CID-10, o Transtorno Bipolar (TB) afeta 1 a 3 % da população norte-americana, e é caracterizado por episódios repetidos em que o humor e atividade do paciente são significativamente alterados. Tais episódios apresentam elevação do humor e aumento de energia e atividade (mania ou hipomania) e outros, humor rebaixado, atividade e energia diminuídas (depressão). Nos episódios depressivos, o indivíduo apresenta usualmente humor deprimido, perda de interesse e prazer, e energia reduzida levando à fadigabilidade ou cansaço. Outros sintomas comuns são: atenção e concentração reduzidas; auto-estima e autoconfiança reduzidas; ideias de culpa e menos-valia; pessimismo em relação ao futuro; ideias ou atos de autoagressão ou suicídio; apetite diminuído e sono alterado (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1993).

Ao invés de episódio depressivos o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais (2000) da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-IV) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000) usa a denominação Transtorno Depressivo Maior (TDM), permitindo a classificação em episódio único ou recorrente e também com especificadores de gravidade. Diferentemente do DSM-IV o capítulo de Transtornos Depressivos foi separado do capítulo de Transtornos Bipolares e Transtornos Relacionados no DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Os critérios diagnósticos para mania e hipomania no TB passaram a dar maior ênfase nas mudanças no nível de atividades e na energia (ARAÚJO; NETO, 2014).

Os sintomas depressivos são três vezes mais frequentes do que a mania no TB (JUDD et al., 2006). A maioria das alterações de funcionalidade, cognitivas e custo estão relacionados à fases depressivas (KESSLER et al., 2006; SANCHEZ-MORENO et al., 2009).

Os transtornos depressivos e o TB apresentam um grau de inflamação crônica decorrente do aumento de citocinas inflamatórias plasmáticas, espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e marcadores inflamatórios de fase aguda, como haptoglobina (Hp) e proteína C reativa (PCR), bem como redução do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que poderia estar relacionado a alterações cognitivas (BERK et al., 2011, 2013a; HOPE et al., 2015; LEONARD; MAES, 2012; MOYLAN et al., 2012; NUNES et al., 2013a, 2012).

## 1.1.2 Transtorno Depressivo Maior (TDM)

### 1.1.2.1 Definição e epidemiologia

O TDM é caracterizado por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração de alterações que envolvem humor, cognição e funções neurovegetativas, e remissões entre os episódios. O diagnóstico pode ser baseado em um único episódio, embora o transtorno seja recorrente em grande parte dos casos. A maioria dos episódios tem duração consideravelmente maior que duas semanas. Classificações podem ser feitas em relação ao curso (episódio único ou recorrente, com características psicóticas, em remissão parcial ou completa) e à gravidade atual (leve, moderado ou grave) (DSM 5, 2013).

O TDM é o mais comum transtorno psiquiátrico e tem a prevalência média ao longo da vida de cerca de 12% (variação de 5 a 17%). Para cada homem depressivo, há em média 2 mulheres com o transtorno independente do país ou cultura. Embora possa ter início em qualquer idade, a probabilidade aumenta a partir da puberdade e o pico de incidência é na terceira década de vida; a doença tem início entre 20 e 50 anos em 50% dos pacientes. Ocorre com maior frequência em pessoas solteiras, separadas ou divorciadas. O risco de tentativas de suicídio é maior em mulheres, porém a chance de suicídio completo é maior em homens (DSM 5, 2013).

Apesar da alta prevalência e o grande impacto do TDM, a fisiopatologia do transtorno segue sendo pobremente compreendida. Existem algumas razões que explicam a limitação no avanço das pesquisas. Dentre elas destacam-se: a) a relativa inacessibilidade do cérebro, só possível em estudos pós-morte ou por meio de técnicas de neuroimagem; b) o fato da depressão ser idiopática e o entendimento da etiologia ser restrito a alguns fatores de risco (eventos de vida estressores, endocrinopatias, câncer, efeitos colaterais de algumas drogas e c) a não identificação do “genes da depressão”, uma vez que os estudos sugerem um padrão de herança genética poligênica vulnerável a múltiplos fatores epigenéticos, sem especificidade suficiente para indicar um novo modelo animal. Ainda assim, a ciência vem propondo teorias que tentam explicar a fisiopatologia do TDM. A primeira delas é a hipótese

da deficiência das monoaminas, que estipula que a depressão é causada por uma deficiência relativa de catecolaminas, especialmente a noradrenalina (KRISHNAM; NESTLER, 2008). A segunda teoria, dita neurotrófica, postula que o estresse leva à redução da expressão de BDNF que, por sua vez, leva à atrofia de determinadas áreas cerebrais, como o hipocampo e córtex pré-frontal (KAREGE et al., 2005). A terceira teoria propõe que, pelo aumento de mediadores inflamatórios como citocinas, incluindo interleucina 1 e 6, fator de necrose alfa, e as proteínas de fase aguda, incluindo o fibrinogênio e proteína C reativa atingem o SNC cruzando a barreira hematoencefálica ou através da comunicação aferente do nervo vago, gerando os sintomas comportamentais no TDM (BERK et al., 2013a; DANTZER et al., 2008).

#### 1.1.2.2 Critérios diagnósticos para o TDM

Segundo o DSM-5 (2013), os sintomas dos critérios diagnósticos para TDM devem estar presentes quase todos os dias por um período de pelo menos duas semanas.

- A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer:
1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio, sem esperança) ou por observação feita por outras pessoas (p. ex., parece choroso).
  2. Acentuada diminuição do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicada por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).
  3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., uma alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês), ou redução ou aumento do apetite quase todos os dias.
  4. Insônia ou hipersonia quase todos os dias.
  5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outras pessoas, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).
  6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
  7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriinação ou culpa por estar doente).
  8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outras pessoas).

9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, uma tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.
- B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- C. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.
- D. A ocorrência do episódio depressivo maior não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado.

### 1.1.3 Transtorno Bipolar (TB)

O TB é um transtorno psiquiátrico comum, recorrente e severo e os pacientes podem apresentar sintomatologia variável entre leve, moderada, grave sem características psicóticas e grave com características psicóticas, em remissão parcial ou em remissão completa (DSM 5, 2013; DSM-IV, 2000). Além disso, pode estar relacionado com desfechos clínicos desfavoráveis, tais como intervalos reduzidos entre episódios de humor, aumento do risco de suicídio, prejuízo funcional, maiores taxas de comorbidades clínicas, resistência ao tratamento com lítio e terapia cognitivo-comportamental e mais hospitalizações (ROSA et al., 2012; BERK et al., 2011). A maior gravidade do TB é a refratariedade ao tratamento clínico e, conseqüentemente, a neuroprogressão da doença que poderiam estar associadas com maiores alterações de biomarcadores inflamatórios e de EO (BERK et al, 2011).

Atualmente, há consenso sobre a existência do TB tipo I, que requer a presença de pelo menos um episódio de mania, e do TB tipo II, caracterizado por um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio de hipomania. Mais de 90% dos indivíduos que preenchem os critérios para episódio maníaco apresentam episódios depressivos ao longo de suas vidas (DSM-5, 2013). Em uma pesquisa mundial sobre saúde mental, a prevalência de TB foi consistente em diversas culturas e grupos étnicos, com uma prevalência agregada de 0,6% no TB tipo I, 0-4% para TB tipo II, e 2-4% para o espectro do TB (MERIKANGAS et al., 2011).

O TB tipo I é igualmente prevalente em homens e mulheres. Algumas amostras clínicas sugerem que a proporção de gênero no TB tipo II é maior em mulheres (DSM-5, 2013). Episódios maníacos são mais comuns em homens e episódios depressivos, em mulheres (CHANEY et al., 2014). Indivíduos de sexo feminino apresentam mais maior suscetibilidade a estados de ciclagem rápida (quatro ou mais episódios de humor em um ano) e mistos

(sintomas simultâneos de polaridades de humor opostas) e às comorbidades de transtorno alimentar e transtorno por uso de álcool (DSM-5, 2013).

O conhecimento da patogênese e da fisiopatologia do TB progrediu rapidamente nas últimas décadas. Embora o TB seja um dos distúrbios psiquiátricos hereditários, atualmente, um modelo multifatorial em que os genes e o ambiente interagem é o melhor para este transtorno (CRADDOCK; SKLAR, 2013). Muitos alelos de risco de pequeno efeito, que se sobrepõem parcialmente com a esquizofrenia (por exemplo, CACNA1C, TENM4 e NCAN) são descritos em estudos de associação de todo o genoma e podem contribuir para o risco poligênico do TB (CRADDOCK; SKLAR, 2013). Historicamente, pensou-se que os TH resultassem de um desequilíbrio em sistemas de neurotransmissores monoaminérgicos como serotoninérgicos, noradrenérgicos e, em particular o sistema neurotransmissor dopaminérgico no TB. Apesar das evidências mostrarem que esses circuitos são susceptíveis de desempenhar um papel, nenhuma disfunção desses sistemas de neurotransmissores foi identificada. No entanto, a modulação da plasticidade sináptica e neural parece ser importante no circuito que rege as funções efetivas e cognitivas (MARTINOWICH; SCHLOESSER, MANJI, 2009).

As moléculas neurotróficas, como o BDNF, têm um papel vital nas vias de sinalização dendrítica e da plasticidade neural (GRANDE et al., 2010). A perda dendrítica da coluna vertebral foi observada no tecido cerebral *pós-mortem* de pacientes com TB (KONOPASKE et al., 2014). Outras vias que podem afetar a interconectividade neuronal também estão sendo estudadas, incluindo disfunção mitocondrial, o estresse retículo endoplasmático, a neuroinflamação, oxidação, apoptose e alterações epigenéticas particularmente em histonas e a metilação do DNA (BERK et al., 2011). Como o fenótipo central do TB é uma mudança de energia bifásica, o monitoramento correspondente da desregulação da fase no humor, sono e comportamento está atraindo atenção dos pesquisadores (DAVIS et al., 2015). A consciência das bases moleculares subjacentes e as mudanças observadas em neuroimagens, a patogênese e a fisiopatologia do TB são essenciais para descobrir novos alvos de drogas e desenvolver biomarcadores de risco, prognóstico e resposta terapêutica (DAVIS et al., 2015; GRANDE et al., 2016).

#### 1.1.3.1 Critérios de Diagnósticos para o TB de acordo com o DSM-5

##### 1.1.3.1.1 Episódio maníaco

A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com

duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).

- B. Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:
  - 1. Autoestima inflada ou grandiosidade.
  - 2. Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).
  - 3. Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.
  - 4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.
  - 5. Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.
  - 6. Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (p. ex., atividade sem propósito não dirigida a objetivos).
  - 7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).
- C. A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.
- D. O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.

#### 1.1.3.1.2 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 (por exemplo, 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 (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 consequências 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).

#### 1.1.3.1.3 Transtorno Bipolar Tipo I

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

#### 1.1.3.1.4 Transtorno Bipolar Tipo II

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

Os sintomas de depressão ou a imprevisibilidade causada por alternância frequente 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.

## 1.2 TRANSTORNO POR USO DO TABACO (TUT)

O tabagismo é considerado a segunda maior causa de morte e a mais importante causa de morbidade e mortalidade prematura no mundo (WHO, 2013). No Brasil, conforme a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) em 2008, 25,5 milhões de pessoas (de 15 anos ou mais de idade) declararam ser usuárias de algum produto de tabaco, ou seja, 17,5% desta população. A Região Sul foi a que apresentou o maior percentual de usuários do tabaco (19%) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2009).

Fumar cigarros é um dos mais potentes e prevalentes hábitos aditivos, que influenciam o comportamento do ser humano e está associado à alta prevalência de doenças relacionadas ao tabaco, tais como: doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, e câncer (NUNES et al., 2013b). Além disso, Prochaska et al. (2011), demonstraram em seu estudo que fumantes com graves transtornos mentais têm um risco aumentado para doenças crônicas e esses pacientes vão a óbito, em média, 25 anos mais cedo do que não fumantes (PROCHASKA, 2011).

No TDM, a prevalência de Transtorno por uso do Tabaco (TUT) pode chegar de 40% a 60%, enquanto que no TB, de 50% a 65% (HEFFNER et al., 2013). Fumantes são mais propensos que os não fumantes para terem um histórico de depressão, transtornos de ansiedade e transtornos por uso de substâncias psicoativas (GRANT et al., 2004). Estudos encontraram que a prevalência de comorbidade entre depressão e TUT é cerca de 64% em um Centro de Referência de Tratamento para cessação do tabaco em Londrina (CASTRO; MATSUO; NUNES, 2010; NUNES et al., 2013a, 2012). A mortalidade por doenças relacionadas ao tabaco é de cerca de 53% em esquizofrenia, de 50% em TDM de 48% em TB (CALLAGHAN et al., 2014).

Conforme o DSM-5 (2013), o diagnóstico do TUT apresenta 11 critérios possíveis, dos quais pelo menos 2 necessitam estar presentes nos últimos 12 meses, como:

1. Uso do tabaco em quantidades crescentes ou em períodos de tempo mais longos.
2. Desejo persistente ou esforços malsucedidos no controle de uso do tabaco.
3. Significativo gasto de tempo em atividades necessárias para obter ou usar tabaco.
4. Fissura, forte desejo ou urgência para fazer uso do tabaco.
5. Uso recorrente do tabaco resultando em falha no cumprimento de obrigações importantes em trabalho, escola ou ambiente doméstico.

6. Uso contínuo do tabaco, apesar de obter persistentes ou recorrentes problemas sociais ou interpessoais, causados ou exacerbados pelos efeitos do tabaco.
7. Abandono ou redução de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso do tabaco.
8. Uso recorrente do tabaco em situações onde é fisicamente arriscado (ex.: fumar na cama).
9. Uso continuado do tabaco, apesar do conhecimento sobre possuir problema físico ou psicológico, persistente ou recorrente, causado ou exacerbado pelo tabaco.
10. Tolerância, definida por um dos seguintes critérios:
  - a- Necessidade de aumento significativo das quantidades de tabaco para atingir o efeito desejado.
  - b- Redução significativa do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de tabaco.
11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes critérios:
  - a- A síndrome de abstinência típica do tabaco.
  - b- O uso do tabaco (ou de substância correlata, como nicotina) para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

### 1.3 TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E TRANSTORNO POR DO USO DO TABACO

O TB e o TUT são diagnosticados como transtornos mentais e comportamentais pelo DSM-5 da American Psychiatric Association (2013). Ambos transtornos são extremamente graves, levando ao risco de cronicidade, incapacidade progressiva e mortes prematuras (BERK et al., 2011; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC), 2008; KAPCZINSKI et al., 2008). A comorbidade dos TH e TUT podem ser explicadas por várias teorias: 1) A automedicação, que supõe que os transtornos depressivos levam ao TUT, porque a nicotina e/ou outros componentes da fumaça do tabaco têm efeitos antidepressivos; 2) Sustenta que o TUT e os transtornos depressivos têm um risco ambiental ou genético comuns, e a 3) Descreve que os transtornos depressivos são seqüela de uma disfunção cerebral decorrente do TUT (DOME et al., 2010). Confirmando esses resultados, trabalhos semelhantes relataram que o TUT está associado a um risco de comportamento suicida e de transtornos depressivos (OSTACHER et al., 2009; VARGAS et al., 2013a).

Murphy et al. (2003), mostrou que indivíduos portadores do TB estariam mais envolvidos com o TUT, do que aquelas que nunca tiveram TB, bem como têm mais SM, maiores alterações dos marcadores do EO (NUNES et al., 2013a; VARGAS et al., 2013a) e de marcadores inflamatórios (NUNES et al., 2013b, 2012). Ambas enfermidades apresentam ainda maior risco de suicídio (MALONE et al., 2003; VARGAS et al., 2013b).

Estudos clínicos demonstraram a conexão entre o comportamento tabagístico e a susceptibilidade genética ao TDM (PICCIOTTO et al., 2008) e numerosas observações sugeriram que o uso da nicotina pode regular o humor em humanos e animais (HERNANDEZ-LOPEZ; GARDUÑO; MIHAILESCU, 2013; JANES et al., 2012; KHADRAWY; EL-SHAMY; MOHAMED, 2011). A presença do tabagismo aumenta a gravidade clínica nos pacientes com distúrbios mentais, e isso gera maiores custos à saúde do paciente, bem como, maiores custos públicos (BRESLAU et al., 2001).

A dependência de nicotina pode ser considerada, uma expressão de vulnerabilidade psicopatológica individual e isto deve ser ponderado nas intervenções para cessação do consumo de tabaco (NUNES et al., 2013a). A presença de comorbidade psiquiátrica associada reduz em pelo menos 50% os resultados terapêuticos positivos na abordagem do tabagismo, de modo que a cessação ocorre somente em 15% desses indivíduos, quando eles utilizam os tratamentos de primeira linha (DANOVITCH, 2011).

A cessação do tabaco pode de fato exacerbar os sintomas depressivos, embora os efeitos agudos da abstinência da nicotina possam resultar de mecanismos distintos da propriedade da nicotina em afetar o humor durante o tabagismo ativo (AUBIN et al., 2012). Da mesma forma, enquanto o TDM e o tabagismo estão correlacionados e compartilham vias potencialmente comuns, estudos genéticos têm enfatizado que ambos compartilham determinantes genéticos, entretanto, que não existe uma relação causal entre os dois fenótipos (DOME et al., 2010; PICCIOTTO et al., 2008).

Consequentemente, esses pacientes têm maior probabilidade de desenvolver doenças respiratórias e cardiovasculares (TIDEY; MILLER, 2015). Uma possível hipótese para essa prevalência elevada de pacientes com TB concomitante com TDM seria devido à capacidade da nicotina em estimular a liberação de neurotransmissores (como a serotonina e a dopamina) que melhoram o humor e induzem sentimentos de prazer (HEFFNER et al., 2013).

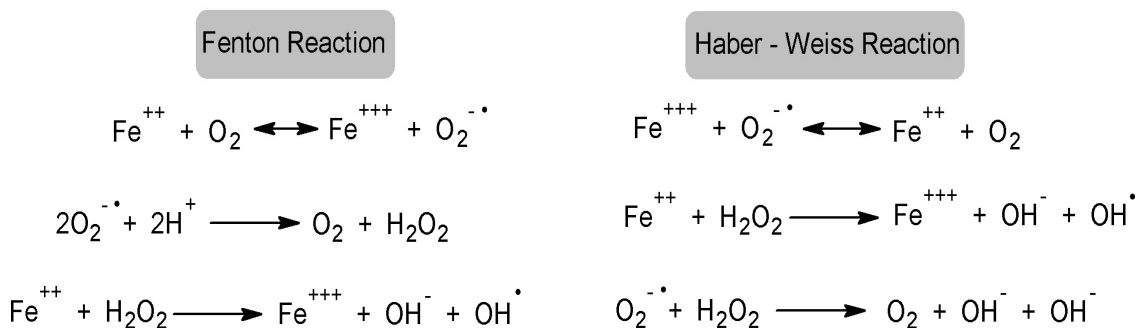
#### 1.4 TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR, TRANSTORNO POR USO DO TABACO ASSOCIADO AO ESTRESSE OXIDATIVO

A produção de radicais livres se caracteriza por um processo contínuo e fisiológico, desempenhando funções biológicas relevantes. Ao longo dos processos metabólicos, esses radicais trabalham como mediadores transferindo elétrons nas várias reações bioquímicas que acontecem de forma natural no organismo humano. A sua produção, quando de forma adequada, gera adenosina trifosfato (ATP) - energia, através do transporte de elétrons; ativação de genes; e participação em mecanismos de defesa durante o processo de inflamação. No entanto, a produção excessiva destes radicais livres pode conduzir a danos

oxidativos (FERREIRA, MATSUBARA, 1997; KOHEN; NYSKA, 2002; SHAMI; MOREIRA, 2004).

Em situações em que a produção de EROs excede a capacidade de defesa antioxidante, uma condição chamada de estresse oxidativo (EO), torna as biomoléculas vulneráveis a danos, podendo levar a apoptose (COCHRANE, 1991; SIGITOVA et al., 2017). Entre as EROs encontram-se: o oxigênio singlete ( $1O_2$ ), o ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e o radical hidroxila ( $\cdot OH$ ) (SIGITOVA et al., 2017; YU, 1994).

Algumas das EROs são radicais livres, enquanto outras são agentes oxidantes não radicalares, como por exemplo o  $H_2O_2$ . Dentre as EROs, o  $O_2^{\cdot-}$  e  $\cdot OH$  são classificados como radicais livres de oxigênio porque apresentam um elétron desemparelhado em sua estrutura atômica. O radical  $\cdot OH$  é a ERO mais potente e, conseqüentemente, é o que causa maior dano nos sistemas biológicos, devido ao seu tempo de vida extremamente curto e de sua alta reatividade com uma grande variedade de moléculas orgânicas (MCMURRAY; PATTEN; HARPER, 2016; YU, 1994). Além de ser produzido durante a fosforilação oxidativa, o radical  $\cdot OH$  pode, ainda, ser formado por duas diferentes vias alternativas em organismos vivos: pela reação de Fenton e pela reação de Haber-Weiss descrita abaixo: (GALANO et al., 2015; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1990).



As defesas antioxidantes compreendem mecanismos enzimáticos exercidos pelas enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutaciona peroxidase (GPx), glutaciona redutase (GR) e a glutaciona S transferase (GST). Além das enzimas, existem os antioxidantes não enzimáticos como a glutaciona reduzida (GSH), vitamina C, vitamina E, N-acetilcisteína (NAC), entre outros (PANDYA; HOWELL; PILLAI, 2013). O processo em questão tem relevante implicação sobre a etiologia de muitas enfermidades crônicas, como a aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos e câncer (GREEN; BRAND; MURPHY, 2004).

Existe um grande número de trabalhos publicados relacionando o EO com doenças neurodegenerativas (CHITTIPROL et al., 2010; KUNZ et al., 2008; STEFANESCU; CIOBICA,

2012). Tal fato, provavelmente esteja relacionado à sensibilidade cerebral ao dano oxidativo (NG et al., 2008). O cérebro é extremamente sensível ao EO, principalmente por consumir uma alta taxa de oxigênio e possuir poucas defesas antioxidantes, bem como a sua rica constituição lipídica, o que favorece seu dano (NG et al., 2008). Muitos estudos têm sugerido o envolvimento do EO com o TB e TDM (ANDREAZZA et al., 2009; BERK et al., 2011; JORNADA et al., 2011; LIU et al., 2015; MAES et al., 2011a). A principal hipótese envolve distúrbio na função mitocondrial, visto que a mitocôndria é essencial para a formação de energia, requerendo uma grande quantidade para que se mantenha o equilíbrio celular neuronal (BERK et al., 2011). Estudos clínicos mostram um significativo dano oxidativo em pacientes com TB (ANDREAZZA et al., 2007; KAPCZINSKI et al., 2011). Os sistemas antioxidantes também parecem estar alterados nos pacientes bipolares, demonstrando aumentos significativos nos sistemas da glutathione e da SOD (ANDREAZZA et al., 2007, 2009), sugerindo um mecanismo compensatório entre o estado pró-oxidativo existente.

Apesar de serem estudadas de forma separadas, as vias metabólicas e imunes são interdependentes, pois hormônios, citocinas, fatores de transcrição e proteínas de sinalização agem nessas duas vias, buscando a homeostase do organismo. Uma resposta inflamatória entendida como crônica de baixo grau também pode ser acompanhada de alterações metabólicas e do recrutamento dos estoques de energia, em especial de lipídios, visando a supressão do estímulo inflamatório (GERALDO et al., 2009).

De fato, alguns estudos prévios, tanto em humanos quanto em modelos animais, já relataram a associação entre o TDM e o EO, e foi proposto como fator contribuinte na patogênese do TDM (NG et al., 2008; SALIM, 2014). Ao longo dos anos, vários mecanismos, incluindo predisposição genética, deficiência de monoamina oxidase, hipercortisolemia e aumento dos níveis de citocinas inflamatórias foram estudados para verificar o envolvimento na sua patogênese (BELMAKER; AGAM, 2008). O aumento dos níveis de EROs e ERNs no TDM, incluindo  $H_2O_2$  e metabólitos do óxido nítrico (NOx) (MAES et al., 2011a) e níveis alterados de substâncias antioxidantes, como a glutathione no cérebro de pacientes com TDM, foram demonstrados (GAWRYLUK et al., 2011). Black et al, (2015) em uma revisão sistemática e uma meta-análise encontraram marcadores de EO aumentados no TDM, como 8-OH 2-desoxiguanosina e F2-isoprostanos sendo os mais proeminentes (LINDQVIST et al., 2017). Consequentemente, os mecanismos de oxidação e nitrosação foram propostos como alvos para novos antidepressivos (LEE et al., 2013). Isso não é surpreendente, considerando que a depressão é conhecida por ser acompanhada por inflamação e EO&N. De fato, concentrações plasmáticas significativamente mais baixas de vários antioxidantes, como vitamina E, zinco e coenzima Q10, bem como menor atividade enzimática antioxidante, como a glutathione peroxidase, foram relatados no TDM (PAE et al., 2004; MAES et al., 2011a).

Estudos recentes sugerem que as vias de EO&N podem contribuir para a patogênese da depressão ao interagir com a neurogênese, neuroplasticidade, neuroinflamação e processo de recaptção de monoamina (PAE et al., 2008). Dessa forma, sabe-se que os antidepressivos exercem sua ação terapêutica através da capacidade em aumentar os neurotransmissores monoaminérgicos (MORILAK; FRAZER, 2004), mas também podem ter um mecanismo através da supressão de citocinas pró-inflamatórias e de EROs/ERNs, bem como, produção ou aumento da defesa antioxidante (NG et al., 2008).

Foi observada aumento no EO em pacientes com TUT (PASCO et al., 2008). A nicotina ou outros componentes do tabaco no Sistema Nervoso Central (SNC) poderiam aumentar a lipoperoxidação e o NOx em cérebro de animais, bem como diminuiriam antioxidantes como a CAT, com conseqüente dano cerebral contribuindo para o aumento de risco de doenças psiquiátricas (TURCATEL; FUNCHAL; GOMEZ, 2012). A nicotina é uma fonte de radicais livres e pode estar associada à lipoperoxidação e à oxidação proteica. Há uma correlação entre elevados níveis de EO e os transtornos depressivos graves que retornam ao normal após o tratamento, pode-se concluir que a depressão seria uma seqüela do EO gerado pela dependência de nicotina (RYTILÄ et al., 2006). Esta dependência estaria ainda, associada a uma idade mais precoce no início do primeiro episódio depressivo ou maníaco, piorando a sintomatologia depressiva nos transtornos bipolares, além de aumentar o risco de outras dependências (BERK, 2007).

#### 1.5 TRANSTORNO BIPOLAR, TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR, TRANSTORNO POR USO DO TABACO E RESISTÊNCIA À INSULINA

A disfunção de células beta e a resistência à insulina (RI) estão subjacentes ao desenvolvimento do diabetes tipo 2 (DM2), embora possa haver diferenças entre algumas populações (RAZ et al., 2013). O desenvolvimento da RI é também o principal evento na síndrome metabólica (SM) (KULKARNI et al., 2014).

A etiologia do desenvolvimento da RI é complexa e não é totalmente compreendida. No entanto, modelos de cultura de células e *in vivo*, indicam um papel causal para o EO no desenvolvimento da RI (HOUSTIS; ROSEN; LANDER, 2006; LEE et al., 2010). A hiperglicemia, além da sua ação na sensibilidade à insulina, também exerce um efeito negativo direto sobre a função das células beta ("glicotoxicidade") (KULKARNI et al., 2014).

Os pacientes com TB têm um risco três vezes maior de DM2 em comparação com a população em geral (MCINTYRE et al., 2005) Além do aumento no risco de doenças cardiovasculares (a principal causa de morte em pacientes com TB), o DM2 anuncia maior gravidade dos sintomas psiquiátricos. Em um estudo transversal, descobriu-se que pacientes com TB e DM2 apresentaram um curso de doença mais crônico, menores escores na escala

de avaliação global de funcionamento e sintomas de incapacidade mais frequentemente associados ao TB em comparação com aqueles sem DM2. Além disso, pouco se sabe sobre os estágios iniciais de desregulação metabólica, ou seja, RI (ou "pré-diabetes") em relação ao TB (CALKIN et al., 2015).

Além da associação do TB com a RI, a relação positiva entre o TDM e DM2 tem sido bem estabelecida por alguns estudos (MUSSELMAN et al., 2003; MCINTYRE et al., 2012; KAN et al., 2013). Os adultos com depressão têm um risco aumentado de 37% de desenvolver DM2, e a prevalência de depressão é duas vezes maior entre os adultos com DM2 do que aqueles sem diabetes (SHEN; BERGQUIST-BERINGER, 2013). No entanto, não é totalmente compreendido se a ligação positiva entre depressão e DM2 pode ser originária da RI, ou um mecanismo subjacente para o DM2. Resultados inconsistentes foram relatados por estudos anteriores (PAN et al., 2008; ROOS et al., 2007) que examinaram a associação entre depressão e RI. A maioria dos estudos anteriores foi limitada aos adultos de idade média, e as metodologias de estudo limitam ainda mais a generalização desses resultados (PAN et al., 2008; TIMONEN et al., 2005).

Os pacientes com TDM e TB apresentam um risco 3-5 vezes maior de desenvolver DM2 do que o populacional geral, embora haja relatos negativos sobre a associação entre transtornos do humor e diabetes (JACKA et al., 2007; RASGON; JARVIK, 2004). Ambos os distúrbios podem ser acompanhados por alterações na homeostase da glicose, maior índice de massa corporal (IMC) e RI (CARVALHO et al., 2014; KAN et al., 2013; RASGON; JARVIK, 2004; SHARMA et al., 2014). Por exemplo, Calkin et al. (2015) descobriram que à RI e o DM2 são comuns entre os pacientes com TB e estão associados a um curso clínico desfavorável e uma piora no resultado do tratamento (KAN et al., 2013). No entanto, outros autores não encontraram associação significativa entre TDM e RI, sugerindo que a associação entre TDM e DM2 observada em estudos anteriores pode ser mediada por outras vias (SHEN; BERGQUIST-BERINGER, 2013).

Kan et al. (2013) sugeriram que a associação entre o TDM e a RI pode começar em um estágio anterior ao DM2, pois os casos prevalentes de diabetes foram excluídos deste estudo e RI está na via causal do desenvolvimento de DM2. Isso é suportado por outras revisões (MEZUK et al., 2008; NOUWEN et al., 2011) e uma meta-análise, que fornece evidências de uma associação bidirecional entre o TDM e SM (PAN et al., 2012), sendo a hiperglicemia um dos critérios de diagnósticos da SM. Além disso, os resultados indicaram uma pequena mas significativa associação entre o TDM e pré-diabetes e outros biomarcadores da desregulação da glicose (KAN et al., 2013). A depressão maior ocorre a perturbação nos hormônios que levam a alteração do simpático adrenal, hiperatividade do eixo Hipotálamo-Hipófise- Adrenal e resistência aos receptores glicocorticóides, além disso, alteração do hormônio do crescimento que são responsáveis por antagonizar os efeitos

hipoglicêmicos da insulina resultando na RI (MUSSELMAN et al., 2003). Pacientes diagnosticados com TDM aumentaram os níveis de inflamação (HOWREN; LAMKIN; SULS, 2009), e os estresses psicológicos demonstraram ativar a resposta inflamatória inata com o aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6, que leva à IR e à apoptose das células beta, antecedentes do desenvolvimento de DM2 (BLACK, 2003).

Além dos transtornos de humor relacionados à RI, o mecanismo exato pelo qual o tabagismo aumenta o risco de diabetes e altera a homeostase da glicose não foi completamente esclarecido, mas há evidências demonstrando essa associação (BENOWITZ; GOURLAY, 2016). Em homens jovens saudáveis, o tabagismo agudo mostrou um aumento da RI (ATTVALL et al., 1993). Os fumantes apresentaram um aumento significativo no índice do modelo de avaliação da homeostase (HOMA-IR), uma hora depois de fumar (SEET et al., 2012). O tabagismo reduziu a absorção de glicose mediada por insulina em 10% a 40% em homens fumantes comparados com homens não fumantes (FACCHINI et al., 1992). Em indivíduos com DM2, respostas de insulina e peptídeo C à carga oral de glicose foram significativamente maiores em fumantes do que em não-fumantes e à RI, conforme determinado pela técnica do clamp euglicêmico, sendo positivamente correlacionada, de maneira dose dependente (BONORA et al., 1998). Em termos de homeostase da glicose, o tabagismo tem um impacto negativo no controle da glicose. Em um estudo prospectivo de base populacional, o consumo de cigarros foi positivamente associado de maneira dose dependente com elevações nos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) (SARGEANT et al., 2001).

Vários estudos clínicos forneceram evidências empíricas para a relação entre SM, TDM e TB (BAPTISTA et al., 2004; HERVA et al., 2006; SKILTON et al., 2007; VANCAMPFORT et al., 2013). O TDM é acompanhado por alterações típicas no metabolismo lipídico, incluindo a redução de esterificação do colesterol no soro, indicando mudanças no transporte (MAES et al., 1994; PARIKH et al., 2014) e diminuição do HDL-c em fases agudas e crônicas do TDM (MAES et al., 1997). Maes et al. (1997), demonstraram que não há evidências de que o tratamento com antidepressivos pudesse explicar esses achados. Por exemplo, um estudo prospectivo mostrou que 5 semanas de tratamento com antidepressivos não afetaram os níveis de HDL-c e a concentração de outros lipídeos (MAES et al., 1997a). As estatinas, o tratamento principal da dislipidemia na SM, não apenas diminuem o índice aterogênico, mas também podem aumentar os níveis de HDL-c (BORTOLASCI et al., 2015). No entanto, o perfil lipídico do TDM/TB também foi detectado em pacientes isentos de antidepressivos e estatinas. Por outro lado, os estabilizadores do humor e os antipsicóticos, sem dúvida, contribuem para o aumento de peso em pacientes com TB (CRETA et al., 2015).

Relações significativas entre depressão e medidas antropométricas, incluindo o IMC, não foram observadas em todos os estudos (MAES et al., 1991). Dados recentes indicam

níveis mais altos de IMC e obesidade em pacientes com TH versus controles saudáveis (VARGAS et al., 2014, WILLIAMS et al., 2009). O excesso de peso ou a obesidade é prevalente em mais da metade dos pacientes com TB, independentemente da medicação psicotrópica (KEMP et al., 2010). Um estudo recente descobriu que o TDM e o TB estão intimamente relacionados ao aumento da aterogênese, mas não à RI (medida com os índices HOMA2) ou IMC (BORTOLASCI et al., 2015). Tais diferenças podem ser explicadas pela influência de pequenas e numerosas alterações genéticas e epigenéticas entre os estudos, bem como por definições distintas entre o TDM e o TB e através de entrevista estruturada versus escalas de auto relato. Mas, o mais importante, o estudo de Bortolasci et al. (2015), ajustou estatisticamente os dados para os efeitos das intercorrelações entre aterogenicidade, RI e IMC e, portanto, examinou os efeitos específicos e cumulativos de cada variável preditora aumentando o risco da SM. Assim, os TH estão associados com baixos níveis de HDL-c e aumento dos níveis de triglicédeos e conseqüentemente com aumento da aterogenicidade, mas não com RI. Tal fato, mostrou que a aterogenicidade foi o único fator compartilhado entre os TDM/TB e SM, enquanto que a RI e o IMC não eram relevantes para esses transtornos.

## 1.6 TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

### 1.6.1 Carbonato de Lítio (Li)

O Carbonato de Lítio (Li) (Figura 1) foi usado por Cade em 1949 para o tratamento de pacientes psiquiátricos e, alguns anos depois, em 1954, Schou et al. (2001), comprovaram a eficácia dele para o tratamento de pacientes maníacos e para a profilaxia do TB.

Atualmente, o Li é considerado o medicamento de primeira escolha entre os fármacos estabilizadores do humor, e também como “*gold standard*” para o tratamento do TB. Possui estreito índice terapêutico e os efeitos relatados decorrentes da toxicidade desse fármaco variam de tremores leves a graves efeitos colaterais como insuficiência renal, convulsões e alteração do estado mental (PATIL et al., 2016). Pisanu et al. (2016), demonstraram que o Li foi considerado o único estabilizador do humor onde se encontrou associação significativa na redução do risco de suicídio em pacientes com TB.

O mecanismo de ação do Li é altamente complexo, e tem sido demonstrado que esse interfere em múltiplas vias, modulando a expressão de genes envolvidos em processos celulares cruciais, incluindo neurotransmissão, apoptose e sinalização celular, no entanto, muitos destes efeitos são provavelmente inespecíficos e não estão relatados usualmente na literatura (ALDA, 2015).

A depleção de inositol é uma das primeiras hipóteses formuladas para explicar o mecanismo de ação do Li. A via do fosfato de inositol é um sistema de segundo mensageiro

envolvido na transdução de sinal. O Li age diretamente inibindo duas importantes enzimas deste sistema: a IMPase e a fosfatase-inositol-1,4-bisfosfato1-fosfatase, levando a uma redução dos níveis de mio-inositol, que é a forma mais abundante de inositol (BERRIDGE *et al.*, 1989).

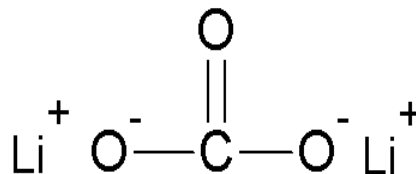
O Li é capaz de modular o transporte da membrana celular e a distribuição de íons. Especificamente, o Li pode reduzir o influxo de sódio e níveis de sódio intracelular através de sua ação sobre canais de sódio voltagem dependentes (EL-MALLAKH, 2004). Além disso, o Li também regula a concentração intracelular de cálcio, e modula a neuroproteção e a plasticidade neuronal. Isso é importante já que a desregulação do transporte iônico tem sido sugerida em desempenhar um papel na fisiopatologia do TB (ALDA, 2015).

Evidências do efeito neuroprotetor do Li advêm de modelos experimentais e estudos de neuroimagem. O uso crônico do Li em pacientes com TB associa-se ao aumento do volume da substância cinzenta cerebral, melhora da viabilidade tecidual, e também foi relatado que existe uma menor prevalência de demência em comparação com pacientes com TB tratados com outros estabilizadores do humor (DINIZ; VIEIRA-MACHADO; FORLENZA, 2013).

Os principais alvos moleculares do Li são as enzimas inositol-monofosfatase (IMPase) e glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK3b). Essas enzimas desempenham papéis centrais em alguns tipos celulares, modulando direta ou indiretamente processos metabólicos de apoptose, regulação gênica, ciclo celular, função mitocondrial, EO e respostas inflamatórias. (FRELAND; BEAULIEU, 2012). A inibição da GSK3b pelo Li exerce efeito duplamente favorável sobre as principais vias patológicas da Doença de Alzheimer: cascata da  $\beta$ -amilóide e a hiperfosforilação da proteína Tau, que levam à formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares, ambos marcadores patológicos da doença. Além disso o Li aumenta a expressão de Bcl-2, proteína que auxilia na regeneração de axônio, inibindo a apoptose e favorecendo a remodelagem do citoesqueleto neuronal (FORLENZA *et al.*, 2012, 2016). Portanto, o feito do Li contra mecanismo patogênicos da Doença de Alzheimer e outras demências parece decorrer de suas propriedades biológicas intrínsecas.

Ao considerar o possível papel para o EO e o processo inflamatório em TB, é importante notar que alguns estabilizadores do humor, como o Li, ácido valpróico, carbamazepina e lamotrigina, demonstraram suprimir, no sistema nervoso central, a ciclooxigenase-2 e prostaglandina PGE2 (GOLDSTEIN *et al.*, 2009; LEE *et al.*, 2008). Estudos encontraram que o Li e o ácido valpróico também podem diminuir a ativação ou produção do fator nuclear kappa B (RAO *et al.*, 2007). Com isso, essa compreensão facilita a identificação de alvos terapêuticos e o desenvolvimento de novas classes de medicamentos e esses caminhos fornecem uma explicação para a eficácia de terapias aparentemente diversas usadas no TB, que parecem compartilhar efeitos comuns em caminhos oxidativos, inflamatórios e neurotróficos (BERK *et al.*, 2011).

Além disso, o Li evitou a oxidação lipídica e o dano do DNA e também, parece exercer propriedades antioxidantes através de modulação em níveis de SOD e CAT em ratos submetidos a um estado de mania, induzido por ouabaína (JORNADA et al., 2011). O Li também diminuiu o EO no córtex pré-frontal pós-morte em um modelo animal de mania induzido por dimesilato de lisdexamfetamina (MACÊDO et al., 2013).



**Figura 1:** Estrutura química da molécula Carbonato de Lítio

#### 1.7 TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO USO DO TABACO

A cessação do tabaco é benéfica para a saúde em qualquer idade, e os fumantes que param antes de 35 anos têm taxas de mortalidade semelhantes aos que nunca fumaram. Entretanto, a dependência do tabaco é uma doença crônica com recaídas; a maioria dos tabagistas requer 5 a 7 tentativas antes de finalmente deixar de fumar (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996).

Os medicamentos considerados como primeira linha para a cessação do tabagismo são: terapias de reposição de nicotina (TRN) (adesivo e goma), bupropiona (BUP) (antidepressivo atípico inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina) e a vareniclina (agonista parcial do receptor nicotínico  $\alpha 4\beta 2$  de acetilcolina) (DANOVITCH, 2011). Historicamente, as abordagens farmacológicas da dependência do tabaco têm utilizado duas abordagens:

- A) Métodos baseados em substituição por uma droga de ação análoga (TRN – a própria nicotina; vareniclina – agonista parcial da nicotina);
- B) Métodos focados em atuar no sistema monoaminérgico (BUP – ação dopaminérgica).

Com base nas evidências estabelecidas atualmente na literatura sobre cessação do tabagismo, os tratamentos de primeira linha (Tabela 1) demonstraram um aumento nas chances de parar de fumar em duas a três vezes, em relação ao placebo (CAHILL et al., 2013). No entanto, mesmo com os tratamentos farmacológicos atuais, as taxas de abstinência

após 12 semanas de tratamento ainda são apenas cerca de 30% (GONZALES et al., 2006; ONCKEN et al., 2006).

Há uma evidente necessidade de se estudar e ampliar as opções terapêuticas para o TUT, buscando abranger outros mecanismos reconhecidamente importantes e com potencial resposta clínica. Nesse sentido, torna-se muito importante discutir as abordagens farmacológicas da modulação da via glutamatérgica no núcleo accumbens que reduz a procura da droga como alternativas terapêuticas a serem estudadas. Dentre as drogas que apresentam essa propriedade, a *N*-acetilcisteína (NAC) emerge como um fármaco com características peculiares que lhe conferem um perfil promissor de resposta terapêutica no TUT (PRADO et al., 2015).

**Tabela 1** - Primeira linha farmacológica para tratamento da dependência do cigarro

Medicamento	Dose	Duração	Contraindicações	Efeitos Adversos
Terapia de reposição de Nicotina	Adesivo: 7-42 mg/dia Goma: 1-10 unidades/ dia ou 4 mg cada). Pastilha: 1-20 unidades/ dia	8-12 semanas	Adesivo: Alergia constituintes da nicotina	Adesivo: Irritação Pele Goma ou irritação da boca
Bupropiona	150 mg/dia a 300mg/dia	8 semanas	Convulsão, tumor do sistema nervoso central, abstinência de álcool ou benzodiazepínico, anorexia e bulimia.	Insônia, convulsão, distúrbios gastrointestinais, tremores.
Vareniclina	0,5 mg/dia a 2 mg/dia	12 semanas	Hipersensibilidade ou alergia à droga ou aos componentes	Náuseas, vômitos, constipação, flatulência, gosto ruim na boca, distúrbios do sono.

CAHILL et al., 2013 (CAHILL et al., 2013)

### 1.7.1 Cloridrato de Bupropiona (BUP)

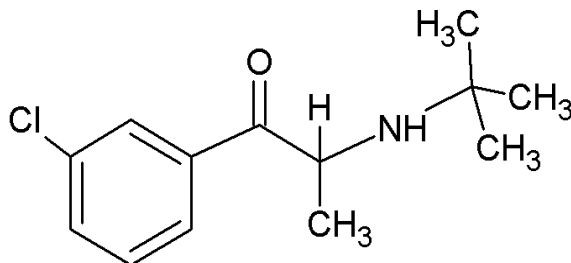
A BUP (figura 2) é um antidepressivo atípico e foi a primeira terapêutica não-nicotínica comercializada para a cessação do tabagismo (GIASSON-GARIEPY; JUTRAS-ASWAD, 2013). Considera-se que o mecanismo de ação da BUP é bloquear a recaptção da dopamina e noradrenalina na terminação nervosa pré-sináptica, em nível do sistema mesolímbico e do núcleo *accumbens*, e, deste modo, ocasionando o aumento destas catecolaminas ao nível extracelular (AUBIN; LUQUIES; BERLIN, 2014). Em humanos, a BUP é um antagonista dos receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChRs)  $\alpha 3\beta 4$  ganglionares e, também, inibe os receptores  $\alpha 3\beta 2$ ,  $\alpha 4\beta 2$  e os  $\alpha 7$ . Assim, o mecanismo de ação da BUP está possivelmente associado à inibição da recaptção da dopamina e noradrenalina e ao antagonismo dos receptores nAChRs (CROOKS; BARDO; DWOSKIN, 2014), bloqueando os efeitos da nicotina até um certo ponto e diminuindo os sintomas de abstinência e os sintomas de depressão, se estes estiverem presentes (AUBIN; LUQUIES; BERLIN, 2014).

Este agente é uma opção farmacológica aprovada para transtornos afetivos e, é utilizado de maneira *off-label* para disfunção sexual induzida por inibidores seletivos da recaptção da serotonina e para dor neuropática (TODOR et al., 2016). Seu mecanismo de ação é bastante controverso e ainda pouco elucidado. Não foi verificada ação inibitória do BUP sobre a enzima monoamina oxidase, que é responsável pela inativação de neurotransmissores no SNC (SEGENREICH; MATTOS, 2004). Existem indícios de que o BUP é um potente antagonista não competitivo do receptor nicotínico (WEINBERGER et al., 2012).

Foi evidenciado que o BUP pode inibir a recaptção de dopamina, além disso, estudos sugerem que esse medicamento tem benefícios exclusivos no tratamento do TB, devido sua capacidade de melhorar sintomas depressivos. A segurança do BUP como monoterapia ou terapia de combinação no tratamento de pacientes com TB tem despertado a atenção dos clínicos (LI et al., 2016).

Ketsuwan et al. (2017), demonstraram que o BUP aumentou a capacidade antioxidante total, e reduziu significativamente os níveis de malondialdeído. Este mecanismo ainda não é claro e controverso, porque as últimas evidências provaram que o BUP não é um agente antioxidante, mas tem a função distinta de inibir a recaptção de dopamina e noradrenalina ou o receptor de nicotina pós-sináptica de acetilcolina (STRATTON et al., 2001). Assim, o mecanismo antioxidante do BUP em tratamento com co-nicotina também é controverso e precisa ser melhor esclarecido (KETSUWAN et al., 2017). Mais do que isso, a avaliação do EO através da quantificação de F2-isoprostanos (MAES et al., 2012) em pacientes deprimidos tratados com sertralina ou BUP por oito meses revelou altas taxas de oxidação, apesar de algumas melhorias psiquiátricas (CHUNG et al., 2013). Desta forma, embora várias questões metodológicas tenham sido propostas, um argumento claro de uma

possível potencialização do EO devido a medicação antidepressiva ainda não está claramente elucidada (BALMUS et al., 2016; MAES, 2008).



**Figura 2:** Estrutura química da molécula Cloridrato de Bupropiona

## 1.8 TERAPIA ADJUVANTE ANTIOXIDANTE

### 1.8.1 *N*-Acetilcisteína (NAC)

Ao longo dos anos, o interesse no uso de NAC (Figura 3) para tratar distúrbios psiquiátricos e neurológicos tem aumentado. Isso ocorreu devido as evidências baseadas em estudos pré-clínicos que sugerem que a NAC pode modular processos fisiopatológicos que estão envolvidos em várias doenças psiquiátricas e neurológicas, incluindo o EO, neurogênese e apoptose, disfunção mitocondrial, neuroinflamação e desregulação dos sistemas neurotransmissores de glutamato e dopamina (DEAN; GIORLANDO; BERK, 2011).

Como uma precursora de cisteína, a NAC produz efeitos interessantes no sistema glutamatérgico, modulando os níveis neuronais de glutamato pelo fornecimento de cisteína para a síntese de cistina, que então atua no transportador cistina-glutamato (MADAYAG, et al., 2007). A cistina extracelular gerada a partir de NAC é transportada para dentro da célula, enquanto o glutamato intracelular é transportado para fora da célula através deste transportador.

Além disso, Dodd et al. (2013), encontraram que a NAC apresentou efeitos sobre a mitocôndria, reduzindo eventos apoptóticos no contexto do EO mitocondrial, além dos efeitos indiretos sobre a função mitocondrial de redução e inflamação. A NAC demonstrou também impacto direto, revertendo modelos de toxicidade mitocondrial, pela normalização de fatores como os níveis de piruvato e lactato.

Estudos mais recentes fazem emergir um panorama mais complexo a respeito dos mecanismos subjacentes da ação da NAC nas doenças psiquiátricas, demonstrando

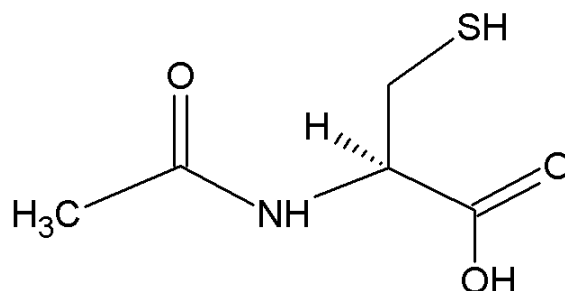
interações entre as vias glutamatérgicas e o EO em múltiplos pontos (DEAN; GIORLANDO; BERK, 2011). Esta complexidade pode ser ilustrada pela interação descrita entre a NAC e os níveis de glutamato com a GSH, em que a GSH modula os receptores de glutamato. A GSH demonstrou capacidade de deslocar os ligantes em ambos receptores ionotrópicos de glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA) e não NMDA. Ademais, nos canais destes receptores, a GSH levou a uma atenuação do influxo de cálcio, que é potencialmente letal para os neurônios. Isso propiciou uma inibição da morte celular excitotóxica, tanto diretamente como indiretamente através da redução do EO induzido pelo cálcio (BAKER et al., 2003; SAMUNI et al., 2013).

Outra teoria a respeito dos efeitos da NAC seria uma ação nas vias imuno-inflamatória e oxidativa-nitrosativa do metabolismo da serotonina (LEONARD; MAES, 2012; NUNES et al., 2013a, 2013b). Tanto TUT, quanto o TDM são acompanhados da ativação das vias EO&N, que por sua vez, através da indução de indoleamina 2,3-dioxigenase, causa uma depleção de triptofano, gerando, assim, uma redução da serotonina (NUNES et al., 2013a). A dependência da nicotina pode, portanto, ser considerada também como uma resposta condicionada operacional com o objetivo de compensar o metabolismo serotoninérgico reduzido em áreas específicas do cérebro. O tratamento com NAC poderia diminuir as EO&N que impulsionam a depleção de serotonina (MORRIS et al., 2014). Da mesma forma, esse efeito atenuaria o uso da nicotina, contribuindo para a eficácia terapêutica no TUT. Há evidências de que o glutamato e, em particular, o sistema de troca de cistina-glutamato, funciona como um mediador da busca de drogas, através da fissura e da sensibilização comportamental em modelos pré-clínicos de dependência química (BOSSERT et al., 2004).

Além disso, relatórios clínicos documentaram o desfecho do tratamento com NAC para uma infinidade de doenças neurológicas incluindo esquizofrenia, TB, transtorno obsessivo compulsivo, nicotina e também a dependência de algumas drogas de abuso como *Cannabis sativa* e cocaína (BERK et al., 2013b). Berk et al. (2008), demonstraram em um estudo duplo-cego, aleatorizado, controlado e com placebo que a NAC melhorou significativamente a eficácia da terapia padrão utilizada no TB, e Maes et al. (2011b), mostraram que a NAC mimetiza a atividade da GPx, e por isso passa a ter efeitos antidepressivos por normalizar as concentrações de antioxidantes, como a vitamina E, coenzima Q10 e o zinco. Sabe-se que o zinco, por exemplo, é um oligoelemento e um co-fator importante para várias enzimas, além de ser necessário para síntese de DNA, conformação proteica, estabilização e proteção contra a peroxidação lipídica (MAES et al., 1999d). Existem diferentes mecanismos que explicam o papel do zinco na promoção dos efeitos positivos, incluindo proteção contra a produção de citocinas inflamatórias e ativação das vias do EO (MAES et al., 2011b).

Ademais, os efeitos antidepressivos da NAC, já demonstrados no TB, dão suporte à utilidade potencial desta droga em aliviar os estados de humor disfóricos associados à retirada

da nicotina (SCHMAAL et al., 2011). Assim, a NAC seria um agente útil no tratamento de dependência nos aspectos-chave da síndrome de abstinência, particularmente fissura e estados disfóricos de humor.



**Figura 3:** Estrutura química da molécula de *N*-acetilcisteína

Considerando a importância dos processos redox na fisiopatologia do TB e no TUT em relação à RI e a demonstração de estudos com animais e humanos que indicam que nessas patologias há alterações substanciais na proporção entre oxidantes e antioxidantes, este trabalho visa analisar a RI, biomarcadores de EO, inflamatórios e bioquímicos nesses pacientes com transtorno de humor e TUT. Além disso, identificar se as drogas geralmente utilizadas no tratamento dessas patologias apresentam algum efeito antioxidante, *in vitro*, no sentido de identificar algum outro mecanismo de ação além dos já conhecidos.

## 2 OBJETIVOS

2.1 ARTIGO 1: INDICES OF INSULIN RESISTANCE AND GLUCOTOXICITY ARE NOT ASSOCIATED WITH BIPOLAR DISORDER OR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, BUT ARE DIFFERENTLY ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY, OXIDATIVE AND NITROSATIVE BIOMARKERS.

### 2.1.2 Objetivo Geral

Avaliar se a RI está associada ao TB e o TDM, biomarcadores de EO&R e inflamatórios.

### 2.1.2 Objetivos específicos

Avaliar a RI e a função das células beta, pelo HOMA com base nos níveis plasmáticos de glicose e insulina, em pacientes com TB e TDM com e sem SM e TUT;

Analisar a associação entre a RI e a função das células beta com os biomarcadores de EO&N e inflamatórios;

Verificar se os níveis de insulina e glicose estão relacionados ao TB e TDM, biomarcadores de EO&N e TUT.

2.2 ARTIGO 2: ANTIOXIDANT CAPACITY OF N-ACETYL-CYSTEINE AND BUPROPION HYDROCHLORIDE IN *IN VITRO* MODELS

### 2.2.1 Objetivo Geral

Analisar o potencial antioxidante, *in vitro*, da NAC, BUP e Li utilizados para tratamento do TB e TUT.

### 2.2.2 Objetivo Específicos

Identificar uma provável capacidade antioxidante nos testes, *in vitro*, 2,2 -difênil-1-picril-hidrazil (DPPH•) e 2,2-azino-bis-3-etil-benzotiazolína- 6-ácido sulfônico (ABTS+) da NAC, BUP e Li;

Verificar uma possível ação antioxidante desses medicamentos em um meio complexo contendo polimorfonucleares neutrófilos por meio do teste do *burst* respiratório;

Correlacionar as estruturas químicas dos medicamentos com a atividade antioxidante dos mesmos.

### 3 MÉTODOS E CASUÍSTICA

#### 3.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

O delineamento refere-se a um estudo caso-controle.

#### 3.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

A amostra foi de conveniência de tempo e lugar, com a inclusão dos pacientes com TB (n=47) e TDM (n=27) do Ambulatório de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Londrina, e o grupo controle (n=46) foi constituído por funcionários e estudantes da mesma instituição. Todos os pacientes deram consentimento informado por escrito para participar do estudo após a aprovação desta pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UEL, número CAAE 34935814.2.0000.5231 (ANEXO A).

Os critérios de inclusão foram: ambos os sexos, todas as raças, idade entre 18 e 65 anos, pacientes diagnosticados apenas com TB, TDM e TUT, e consentimento de participação voluntária no estudo. Todos os participantes incluídos no estudo apresentavam os seguintes exames laboratoriais normais: hemograma, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, ureia e creatinina.

Os critérios de exclusão para os pacientes foram: a) comprometimento cognitivo, incluindo retardo mental e quaisquer outros distúrbios cognitivos que comprometeriam a compreensão dos termos e condições do estudo; b) outros diagnósticos do eixo I atuais ou ao longo da vida (incluindo esquizofrenia, síndromes psico-orgânicas, *delirium*, demência e amnésia). Os critérios de exclusão para pacientes e controles foram distúrbios inflamatórios ou (auto) imunes, incluindo transtorno pulmonar obstrutivo crônico, mulheres grávidas, hepatite e síndrome de imunodeficiência adquirida; e uso de medicamentos imunomoduladores ou suplementos antioxidantes.

#### 3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto foi avaliado pela Comissão de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (UEL), considerando a Resolução do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde – 196/96; a Resolução CEPE nº 63/2003 sobre a criação e regulamentação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UEL (CEP/UEL); as Resoluções CEPE nº 86 e 87/2003 que insere o Comitê de Ética em Pesquisa da UEL (CEP/UEL) como instância de tramitação de projetos de pesquisa encaminhados por meio das Resoluções CEPE nº 2.802/95 e 171/97.

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/Hospital Universitário Regional Norte do Paraná, com parecer nº do CAAE: 34935814.2.0000.5231 (Anexo A).

Todos os indivíduos foram convidados a participar voluntariamente da pesquisa e informados, em detalhes, sobre o estudo a ser desenvolvido. Logo após tomarem ciência do projeto, o termo de consentimento livre (APÊNDICE A) e esclarecido foi assinado por todos os pacientes.

### 3.4 INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

#### 3.4.1 Questionário Estruturado

Os participantes responderam um questionário contendo os seguintes dados: aspectos sócio demográficos, histórico clínico de doenças e uso de substâncias psicoativas, número de episódios depressivos e/ou maníacos prévios, ideação suicida atual e/ou ao longo da vida, comorbidade com TUM e uso de medicamentos (Li, valproato, lamotrigine, carbamazepina, antidepressivos, antipsicóticos atípicos, estatinas, anti-hipertensivos, hipoglicemiantes e/ou insulina).

#### 3.4.2 Escalas para Diagnósticos

##### 3.4.2.1 Avaliação do diagnóstico de TB e TDM

Os critérios diagnósticos para pesquisa de TB ou TDM, bem como de transtorno de dependência de nicotina foram avaliados por médicos psiquiatras treinados, com experiência clínica e familiarizados com o instrumento, de acordo com a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM- IV, versão clínica (SCID-I), baseada nos critérios diagnósticos, do eixo I, da Associação Americana de Psiquiatria, do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição, DSM-IV, traduzida e adaptada para o português por Del-Ben et al. (2001). Para os participantes com diagnóstico de TB ou TDM também se registrava número de internações psiquiátricas e uso de psicotrópicos, tanto no passado quanto atualmente.

##### 3.4.2.2 Avaliação da gravidade da depressão

A avaliação da gravidade da depressão foi realizada pela Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton – 17 itens, desenvolvida por Hamilton (1960), traduzida e adaptada para a população brasileira por Moreno & Moreno (1998). Os itens são avaliados segundo a

intensidade e a frequência dentro de um período determinado de dias. Hamilton (1959) nunca citou um escore para diferenciar normalidade de morbidade, mas os pesquisadores definiram suas amostras de pacientes deprimidos, baseados apenas em um escore na escala, apesar de a instrução de não ser utilizada como instrumento diagnóstico. Pontuação de  $\leq 7$  podem ser considerados normais ou em remissão,  $\leq 8$  indica episódio depressivo; 8-13 depressão leve, 14-18 depressão moderada, entre 19-22 grave e acima de 20 depressão muito grave.

#### 3.4.2.3 Avaliação da gravidade de mania

Para avaliar os sintomas maníacos, foi utilizado a Escala de Avaliação de Mania de Young, constituída de 11 itens designados para avaliar a presença e/ou severidade dos sintomas maníacos. Quatro dos itens são classificados em uma escala de 0-8, com os 5 itens restantes classificados em uma escala 0-4. Uma pontuação  $\leq 12$  indica remissão dos sintomas. A escala de Avaliação de Mania de Young foi traduzida e adaptada para a população brasileira (VILELA et al., 2005).

#### 3.4.2.7 Escala de avaliação de Hamilton para ansiedade

A gravidade da ansiedade foi medida utilizando a escala de Hamilton Ansiedade (HAM-A) (HAMILTON, 1959). Cada um dos 14 itens é pontuado de 0 a 4 e uma pontuação total 12 - 17 indica sintomatologia leve; 18-24 moderada e  $> 25$  grave.

#### 3.4.2.4 Teste de triagem do envolvimento com álcool, tabaco e outras substâncias (ASSIST)

O ASSIST (Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test) é um questionário para rastreamento, desenvolvido pela OMS para pessoas que fazem uso de substâncias psicoativas, que abrangem: tabaco, álcool, canabinóides, cocaína, estimulantes do tipo anfetamina, sedativos, alucinógenos, inalantes, opióides e outras drogas. A adaptação transcultural para a língua portuguesa foi realizada por Henrique et al. (2004), sendo constituído de 8 questões as quais abordam a frequência de uso na vida e nos três últimos meses, problemas relacionados ao uso, preocupação a respeito do uso por parte de pessoas próximas aos usuários, prejuízo na execução de tarefas esperadas. Para rastreio do uso do álcool utilizou-se a seguinte pontuação: baixo risco (0-10), moderado risco (11-26) sendo oferecido intervenção breve e alto risco ( $\geq 27$ ) sendo oferecido intervenção intensiva. Para outras substâncias foi considerada a seguinte pontuação baixo risco (0-3), moderado risco (4-26), alto risco ( $\geq 27$ ).

#### 3.4.2.5 Triagem de gravidade de dependência de nicotina

O teste de Fagerström para Dependência da Nicotina (FTND) foi utilizado para avaliar a gravidade da dependência de tabaco. O FTND possui uma escala de seis itens e a pontuação de 0 a 10. Os escores para dependência de nicotina permitem a classificação em cinco níveis: muito baixo (0 a 2 pontos); baixo (3 a 4 pontos); moderado (5 pontos); alto (6 a 7 pontos); muito alto (8 a 10 pontos) (HEATHERTON et al., 1991). O ponto de corte de FTND para a dependência de nicotina foi  $\geq 5$ . O teste foi traduzido e adaptado para a língua portuguesa por Carmo e Pueyo (CARMO; PUEYO, 2002).

#### 3.4.2.6 Anos/maço

O número de anos-maços foi calculado de acordo com a definição: o número de cigarros fumados por dia multiplicado pelo número de anos fumados dividido por 20 (1 pacote tem 20 cigarros). Usado na avaliação clínico-demográfica inicial.

### 3.5 DADOS ANTROPOMÉTRICOS E MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL

Foram obtidos dados como medida da circunferência abdominal durante a expiração, em posição de pé e relaxada, na linha média entre as margens costais mais baixas e a crista ilíaca paralela ao chão, altura e peso. Foi avaliado a pressão arterial sistólica e diastólica usando um esfigmomanômetro de mercúrio no braço direito e utilizou-se o valor médio de duas medidas realizadas a 5 minutos de distância. Também foi calculado o IMC através da divisão do peso pela altura elevada ao quadrado ( $IMC=Kg/m^2$ ).

### 3.6 DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME METABÓLICA

O diagnóstico da SM seguiu-se os critérios da Federação Internacional de Diabetes (IDF), ou seja, três dos seguintes critérios devem estar presentes, e tem como fator fundamental a circunferência abdominal: (a) obesidade abdominal (circunferência da cintura  $\geq 90$  cm para homens e  $\geq 80$  cm para mulheres do sul asiático e sul-americanos e  $\geq 94,0$  cm para homens e  $\geq 80,0$  cm para mulheres em caucasianos); (b) baixo níveis de lipoproteínas de densidade alta (HDL-c) ( $<40$  mg/dL em homens e  $<50$  mg/dL em mulheres) ou em medicamentos hipolipemiantes; (c) hipertrigliceridemia (triglicerídeos  $>150$  m/dL) ou em um agente hipolipemiante; (d) aumento da glicemia de jejum ( $>100$  mg/ dL) ou na medicação antidiabética oral; (e) aumento da pressão arterial média (130/85 mm Hg) ou atualmente tomando medicação anti-hipertensiva.

### 3.7 AVALIAÇÕES LABORATÓRIAS

#### 3.7.1 Coleta de Sangue

Coletas de sangue foram realizadas em sala adaptada para este fim, os níveis de colesterol total, HDL-c, triglicerídeos, ácido úrico e glicose foram determinados por um método automatizado (Dimension® RXL- Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Newark, DE, EUA). Os níveis de HDL-c foram medidos diretamente, sem necessidade de pré-tratamento da amostra ou de passos de centrifugação especializados. A lipoproteínas de densidade baixa (LDL-c) foi calculado pela equação de Friedewald. Os triglicerídeos séricos foram medidos utilizando um procedimento enzimático empregando combinações de enzimas. Os níveis de insulina plasmática e a Hp foram determinados por MEIA (AXSYM, Abbott® Laboratory, Alemanha). Os níveis séricos de PCR de alta sensibilidade foram determinado usando um ensaio turbidimétrico (ARCHITECT c8000, Architect, Abbott Laboratory, Abbott Park, IL, USA). Para o cálculo dos índices de HOMA (HOMA-IR, HOMA-B e HOMA-s) foi utilizado o HOMA calculator®, Version 2.2.3 (Diabetes Trials Unit of University of Oxford).

Para tanto, um técnico de laboratório de Análises Clínicas coletou amostras de 32 mL de sangue venoso na prega do cotovelo, respeitando jejum de 12 horas e as coletas foram realizadas no período matutino. As amostras foram depositadas em tubos a vácuo, um com gel separador sem anticoagulante, centrifugados por 10 minutos a 3000 rpm em centrífuga (EVLAB®, Londrina, PR, Brasil) e alíquotas de soro foram armazenadas em freezer a -80°C (Kendro®, Asheville, NC, EUA) até o momento de uso.

#### 3.7.2 Avaliação dos Biomarcadores de Estresse Oxidativo

##### 3.7.2.1 Determinação hidroperóxidos por quimiluminescência

A avaliação da formação de hidroperóxidos (LOOH) por quimiluminescência é efetuada em uma adaptação da técnica descrita por Flecha, Llesuy e Boveris (1991) (FLECHA; LLESUY; BOVERIS, 1991) e Panis et al (2012) (PANIS et al., 2012) (Anexo C). A quimiluminescência estimulada por t-butil foi empregada para analisar os níveis de LOOH presentes no soro. Este teste baseia-se no consumo das substâncias antioxidantes e a formação de hidroperóxidos resultando em um aumento da emissão de fótons, ou seja, em um aumento de quimiluminescência que está relacionado com o EO. Este experimento foi realizado em luminômetro Glomax (TD 20/20). Todo o experimento foi realizado ao abrigo da luz para evitar a fosforescência, a 30°C, durante 60 minutos. Os resultados foram expressos em unidades relativas de luz (URL) e a curva obtida foi utilizada como um indicador qualitativo

da lipoperoxidação. Os resultados quantitativos foram obtidos após a integração da área sobre a curva utilizando o OriginLab 7.5 software.

### 3.7.2.2 Metabólitos do óxido nítrico (NO<sub>x</sub>)

A determinação da concentração de subprodutos do óxido nítrico (NO) foi realizada pela técnica descrita por Navarro-Gonzalez et al. (1998) (Anexo D). O NO é um gás muito instável e rapidamente se degrada nos subprodutos nitratos e nitritos, que podem ser detectados no soro. O método de detecção baseia-se na redução de nitrato a nitrito, mediada por reações de óxido-redução ocorridas entre o nitrato presente na amostra e o sistema cádmio-cobre dos reagentes, com posterior diazotização e detecção colorimétrica do azocomposto formado pela adição do reagente de Griess. A quantificação de NO<sub>x</sub> foi feita em leitora de microplacas Asys Expert Plus, Biochrom® (Holliston, MA, EUA), sendo as leituras feitas em 540 nm. A concentração de óxido nítrico foi expressa em µM.

### 3.7.2.3 Determinação de produtos avançados da oxidação de proteínas (AOPP)

Para a quantificação de AOPP no soro utiliza-se o método descrito por Hanasand et al. (2012) (Anexo E). Esse teste é utilizado para medir a oxidação protéica. A leitura da reação da AOPP é feita em uma leitora de microplaca marca Perkin Elmer®, modelo EnSpire (Waltham, MA, EUA) no comprimento de onda de 340 nm. A concentração de AOPP foi expressa em µmoles/L de equivalente de cloramina T.

## 3.8 AVALIAÇÃO IN VITRO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DE MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA TB E TUT

### 3.8.1 Produção de Produtos de Espécies Reativas de Oxigênio por Neutrófilos (*burst* respiratório)

O princípio deste método se baseia que neutrófilos são capazes de destruir microrganismos invasores por meio de produção de EROs (WANG et al., 2008). Quando os neutrófilos são estimulados, as EROs produzidas podem oxidar o luminol transferindo estas espécies químicas a um estado de excitação eletrônica, que resulta na emissão de luz (MASUDA et al., 2001).

A produção de EROs por neutrófilos (*burst* Respiratório) foi avaliada por quimiluminescência de acordo com uma adaptação do método descrito por Freitas et al. (2008) e Huber, Krotz-fahning, Hock (2006) (Anexo F). Este experimento foi conduzido em

uma leitora de microplacas Victor X-3, Perkin Elmer®, (Waltham, MA, EUA) em comprimento de onda 300-620 nm, durante 60 min (uma leitura/min), sob uma temperatura de  $30 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Os neutrófilos humanos foram isolados por centrifugação e induzido por Forbol-12-miristato-13-acetato na presença de 100mM de NAC, BUP, Li ou tampão salina-fosfato (PBS-grupo controle). O meio de reação foi composto por 200  $\mu\text{L}$  de neutrófilos ( $2,5 \times 10^6$  células/mL), 50  $\mu\text{L}$  de luminol 20mM, 10  $\mu\text{L}$  das soluções das drogas de teste e 50  $\mu\text{L}$  de PMA 5mM. Os resultados foram expressos em contagem por minuto (C.P.M).

### 3.8.2 Redução do Radical Livre DPPH•

O teste de DPPH• é um método direto para se determinar a atividade antioxidante de um composto, por meio da doação de hidrogênio. Esse método consiste em avaliar a capacidade antioxidante via atividade sequestradora do radical livre DPPH•. O radical DPPH• possui coloração púrpura, absorvendo em um comprimento de onda máximo de aproximadamente 517 nm. Por ação de um antioxidante, o DPPH• é reduzido formando difenilpicril-hidrazina, de coloração amarela, com conseqüente desaparecimento da absorção, podendo a mesma ser monitorada pelo decréscimo da absorbância (CHANDRASEKAR et al., 2006; CASAGRANDE et al., 2007).

O doseamento da eliminação de radicais livres DPPH• foi conduzido de acordo com Blois (1958) modificado (BLOIS, 1958) (Anexo G). A concentração utilizada foi 2,21-17,70  $\mu\text{g/mL}$  para o NAC, 6,63-132,66  $\mu\text{g/mL}$  para o BUP e 299,40-7954,9  $\mu\text{g/mL}$  para o Li, para cada concentração foi realizado em triplicata. Os medicamentos foram adicionados a 1 mL de tampão contendo 0,1M de acetato (pH 5,5), 1 mL de etanol e 0,5 mL de solução de DPPH• 250 $\mu\text{M}$ . A redução do radical DPPH• foi determinada pela mudança na absorbância medida a 517 nm. O controle positivo foi preparado na ausência de medicamentos, a fim de determinar os elétrons livres do DPPH•, considerado 100% de radicais livres na solução e utilizado para calcular a capacidade de hidrogênio doado (%) dos fármacos avaliados. Os resultados foram expressos como percentagem de atividade pela seguinte equação:

$$\% \text{ de atividade} = [1 - (\text{absorbância da amostra} / \text{absorbância do controle})] \times 100.$$

### 3.8.3 Capacidade de Eliminação de Radicais Livres ABTS+

Neste ensaio, o ABTS é oxidado, por meio da retirada de um elétron, pelo persulfato de potássio, formando o radical catiônico ABTS+. Este último possui coloração verde intensa com absorção máxima em 734 nm. Por ação de um antioxidante ocorre a doação de um

elétron que reage com o ABTS+ reduzindo a coloração pela formação do ABTS de cor verde clara ou incolor (MAGALHÃES et al., 2009).

A capacidade para eliminar os radicais livres ABTS+ foi realizada de acordo com Sánchez-González, Jiménez-Escrig e Saura-Calixto (2005) (Anexo H) com algumas modificações. A concentração utilizada foi 0,523-2,77 µg/mL para o NAC, 2,07-27,68 µg/mL para o BUP, e 299,40-2579,85 µg/mL para o Li, para cada concentração foi realizado em triplicata. Aos medicamentos foram adicionados 7mM de ABTS+ com persulfato de potássio 2,45mM. A redução do radical ABTS+ foi determinada pela mudança na absorbância medida a 730 nm. O controle positivo foi preparado na ausência de medicamentos, e foi considerado 100% de radicais livres na solução, o qual foi utilizado para calcular a capacidade de eliminação de drogas. Os resultados foram expressos como percentagem de atividade pela seguinte equação:

$$\% \text{ de atividade} = [1 - (\text{absorbância da amostra} / \text{absorbância do controle})] \times 100.$$

### 3.9 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

ARTIGO 1: INDICES OF INSULIN RESISTANCE AND GLUCOTOXICITY ARE NOT ASSOCIATED WITH BIPOLAR DISORDER OR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, BUT ARE DIFFERENTLY ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY, OXIDATIVE AND NITROSATIVE BIOMARKERS

Utilizamos análises de variância (ANOVAs) para examinar diferenças nos dados sócio-demográficos, clínicos e biomarcadores entre grupos e análises de tabelas de contingência (teste- $\chi^2$ ) para avaliar as associações entre as variáveis nominais. Utilizamos análise de modelo linear geral (GLM) multivariada para delinear associações entre variáveis dependentes inter-relacionadas (por exemplo, os três índices de HOMA ou níveis de insulina e glicose) e diagnóstico, gravidade da doença ou biomarcadores de EO&N (utilizados como variáveis explicativas primárias), ao ajustar variáveis incluindo IMC, idade, sexo e TUT. Posteriormente, foram utilizados testes para efeitos entre os sujeitos para avaliar os efeitos das variáveis preditoras nas variáveis dependentes. Análises de modelo linear geral univariada foram utilizadas para verificar os preditores significativos das variáveis metabólicas com diagnóstico, gravidade da doença, biomarcadores EO&N, IMC, idade, sexo e TUT como variáveis explicativas. Utilizamos a análise de regressão logística binária automática para prever um índice HOMA-IR aumentado (método de divisão média) usando dados demográficos, clínicos e de biomarcadores e IMC, sexo, idade como variáveis explicativas. Também empregamos a análise fatorial (método do componente principal) para subtrair dois fatores interpretáveis que explicam a maior parte da variância nos três índices de HOMA,

níveis de glicose e insulina. Os resultados da análise de regressão foram verificados para multi-colinearidade e, adicionalmente, o método de reamostragem foi utilizado para testar a estabilidade e confiabilidade do modelo. Todos os testes foram bi-caudal e um valor de  $p$  menor que 0,05 foi usado para significância estatística. As análises foram realizadas usando o software IBM-SPSS versão 22 para Windows.

*ARTIGO 2: ANTIOXIDANT CAPACITY OF N-ACETYL-CYSTEINE AND BUPROPION HYDROCHLORIDE IN VITRO MODELS*

Para os dados do burst respiratório os valores máximos foram transformados em logaritmos ( $\ln$ ) e analisados por ANOVA unidirecional complementado pelo teste de Tukey-Kramer. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ . Os resultados foram apresentados por meio média  $\pm$  desvio padrão. *In vitro*, a concentrações da NAC, BUP e Li que levou à 50% de inibição nos testes de DPPH• e ABTS+ foram consideradas pela concentração inibitória ( $IC_{50}$ ). O  $IC_{50}$  foi determinado pelo GraphPad Prism® software, versão 3.02, usando uma curva hiperbólica. Os resultados da atividade antioxidante foram apresentados em média  $\pm$  erro padrão médio. Resultados foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0.05$ .

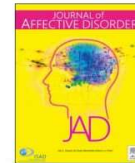
## 4 RESULTADOS

**ARTIGO 1-** INDICES OF INSULIN RESISTANCE AND GLUCOTOXICITY ARE NOT ASSOCIATED WITH BIPOLAR DISORDER OR MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, BUT ARE DIFFERENTLY ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY, OXIDATIVE AND NITROSATIVE BIOMARKERS



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jad](http://www.elsevier.com/locate/jad)

Research paper

## Indices of insulin resistance and glucotoxicity are not associated with bipolar disorder or major depressive disorder, but are differently associated with inflammatory, oxidative and nitrosative biomarkers



Kamila Landucci Bonifácio<sup>a,c</sup>, Décio Sabbatini Barbosa<sup>a,c,i</sup>, Estefânia Gastaldello Moreira<sup>c</sup>, Carine Coneglian de Farias<sup>a,c</sup>, Luciana Higachi<sup>a,c</sup>, Alissana Ester Iakmiu Camargo<sup>a</sup>, Janaina Favaro Soares<sup>a</sup>, Heber Odebrecht Vargas<sup>d</sup>, Sandra Odebrecht Vargas Nunes<sup>c</sup>, Michael Berk<sup>e,f,g,h,\*</sup>, Seetal Dodd<sup>e,f,g</sup>, Michael Maes<sup>b,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Laboratory of Graduation Research, State University of Londrina, University Hospital, Londrina, Paraná, Brazil

<sup>b</sup> Department of Psychiatry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

<sup>c</sup> Graduation Program in Health Sciences, State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil

<sup>d</sup> Department of Psychiatry, Health Sciences Center, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

<sup>e</sup> Deakin University, IMPACT Strategic Research Centre, School of Medicine, Barwon Health, Australia

<sup>f</sup> Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Parkville, Australia

<sup>g</sup> Department of Psychiatry, University of Melbourne, Australia

<sup>h</sup> The Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Australia

<sup>i</sup> Department of Clinical Analysis and Toxicological, State University of Londrina, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Insulin resistance  
Depression  
Mania  
Bipolar disorder  
Oxidative stress  
Inflammation

### ABSTRACT

**Background:** Insulin resistance (IR) is a key factor in diabetes mellitus, metabolic syndrome (MetS) and obesity and may occur in mood disorders and tobacco use disorder (TUD), where disturbances of immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress (IO & NS) pathways are important shared pathophysiological pathways.

**Methods:** This study aimed to a) examine IR and  $\beta$ -cell function as measured by the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and insulin sensitivity and  $\beta$  cell function (HOMA-B) and glucotoxicity (conceptualized as increased glucose levels versus lowered HOMA-B values) in 74 participants with major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder, with and or without MetS and TUD, versus 46 healthy controls, and b) whether IR is associated with IO & NS biomarkers, including nitric oxide metabolites (NOx), lipid hydroperoxides (LOOH), plasma advanced oxidation protein products (AOPP), C-reactive protein (CRP), haptoglobin (Hp) and uric acid.

**Results:** Mood disorders are not associated with changes in IR or glucotoxicity, although the number of mood episodes may increase IR. 47.8% of the variance in HOMA-IR is explained by AOPP and body mass index (BMI, both positively) and NOx, Hp and TUD (all inversely). 43.2% of the variance in HOMA-B is explained by NOx, Hp and age (all inversely associated) and higher BMI and sex. The glucotoxic index is strongly associated with NOx, Hp and BMI (positively), male gender and lower education.

**Limitations:** This is a cross-sectional study and therefore we cannot draw firm conclusions on causal associations.

**Conclusions:** Activated IO & NS pathways (especially increased Hp and NOx) increase glucotoxicity and exert very complex effects modulating IR. Mood disorders are not associated with increased IR.

### 1. Introduction

Chronic hyperglycemia (“glucotoxicity”) may induce damage in insulin-target tissues and pancreatic  $\beta$ -cells leading to insulin resistance, which is a key factor in diabetes mellitus, metabolic syndrome (MetS) and obesity (He et al., 2014; Kulkarni et al., 2014). Insulin

resistance may occur in mood disorders, either major depressive disorder (MDD) or bipolar disorder (BD) (Sharma et al., 2014; Shen and Bergquist-Beringer, 2013). MDD and BD patients have been reported to have a 3–5 times higher risk of developing diabetes mellitus type 2 (T2DM) than the general population, although there are negative reports on the association between mood disorders and diabetes (Jacka

\* Corresponding author.

E-mail addresses: [mikebe@barwonhealth.org.au](mailto:mikebe@barwonhealth.org.au) (M. Berk), [dr.michaelmaes@hotmail.com](mailto:dr.michaelmaes@hotmail.com) (M. Maes).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.010>

Received 30 January 2017; Received in revised form 28 June 2017; Accepted 5 July 2017

Available online 06 July 2017

0165-0327/© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

et al., 2007; Rasgon and Jarvik, 2004). Both disorders may be accompanied by disturbances in glucose homeostasis, higher body mass index (BMI) and insulin resistance (Carvalho et al., 2014; Kan et al., 2013; Rasgon and Jarvik, 2004; Sharma et al., 2014). For example, Calkin et al. (2015) (Calkin et al., 2015) found that insulin resistance and T2DM are common among BD patients and are associated with an unfavorable clinical course and poor treatment outcome (Kan et al., 2013). However, other authors found no significant association between MDD and insulin resistance, suggesting that the association between MDD and T2DM observed in previous studies may be mediated through other pathways (Shen and Bergquist-Beringer, 2013).

Smoking and tobacco use disorder (TUD) are associated with hyperinsulinemia and insulin resistance in some (Wang et al., 2015), but not all, studies (Bortolasci et al., 2015). Smokers exhibit several aspects of the insulin resistance syndrome and are at increased risk (around 1.5-fold) for T2DM (Onat et al., 2007). Moreover, there is some evidence that cigarette smoking could acutely impair insulin action in normal subjects and T2DM patients, whilst clinical studies have shown negative effects of smoking on  $\beta$ -cell functions (Liu et al., 2011). A robust comorbidity between mood disorders and TUD and evidence for a bidirectional relationship between both disorders exists, suggesting that both mood disorders and TUD may together aggravate insulin resistance (Bortolasci et al., 2015; Moylan et al., 2015; Nunes et al., 2013; Stafford et al., 2013).

Several factors underpin the pathophysiology of insulin resistance, including hyperinsulinemia, higher BMI, lipotoxicity, hyperlipidemia, genetics and aging and activated immune-inflammatory, oxidative and nitrosative stress (IO & NS) pathways (Fabbrini et al., 2014; Ye, 2011). A significant association between oxidative stress and insulin resistance has been observed in individuals with impaired fasting glucose (Kulkarni et al., 2014; Meigs, 2007). Furthermore, obese subjects show increased levels of inflammatory markers and acute-phase reactants, including C-reactive protein (CRP) and haptoglobin (Hp), which are both associated with T2DM (Chen et al., 2015; Maffei et al., 2016).

MDD and BD are now conceptualized at least in part as neuro-immune, neuro-oxidative and neuro-nitrosative disorders (Berk et al., 2013; Maes, 1995; Moylan et al., 2014). Both mood disorders are characterized by increased levels of CRP, Hp, pro-inflammatory cytokines, and activated O & NS pathways, including increased reactive oxygen radicals (ROS), leading to oxidative damage to lipids and proteins (Maes, 1995; Maes et al., 2011; Moylan et al., 2014).

Importantly, chronically activated immune-inflammatory pathways may lead to insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction, thereby increasing risk towards T2DM (Kan et al., 2013). Inflammation is an important component linking insulin resistance with nutrient overload and increased visceral adipocyte mass. In the insulin-sensitive state, insulin binding to its receptor results in downstream insulin signaling (Schenk et al., 2008), whereas in the insulin-resistance state, pro-inflammatory molecules activate various kinases (Hameed et al., 2015), which inhibit insulin action in the insulin signaling pathway (Schenk et al., 2008). There may be direct mechanistic links between O & NS and the pathogenesis of insulin resistance through accumulation of O & N damage to critical macromolecules in insulin-sensitive tissues and the direct effects of advanced oxidation protein products (AOPPs) and lipid hydroperoxides (LOOH) (Tangvarasittichai, 2015; Venturini et al., 2015). Hyperglycemia-induced oxidative stress exerts a direct negative effect on  $\beta$ -cell function (Kulkarni et al., 2014). There is a significant association between increased nitrosylation of proteins in insulin-sensitive tissues and obese or insulin-resistant phenotypes (Styskal et al., 2012). Smoking and TUD activate IO & NS pathways (Berk et al., 2013; Moylan et al., 2014) and thus may contribute to insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. Another factor related to the onset of insulin resistance is increased uric acid, which may enhance oxidative stress in mitochondria (Lanaspa et al., 2012), cause oxidative stress in islets cells with consequent islet cell dysfunction (Roncal-Jimenez et al., 2011) and may induce inflammatory responses in adipose cells thereby lowering

adiponectin production (Baldwin et al., 2011).

Based on the above considerations, this study in patients with MDD and BD aimed to examine: a) insulin resistance and  $\beta$ -cell function, as measured by homeostasis model assessments based on plasma glucose and insulin levels, in patients with mood disorders with and without MetS and TUD; b) the association between insulin resistance and  $\beta$ -cell function and IO & NS biomarkers, including CRP, Hp, nitric oxide metabolites (NOx), AOPPs and LOOH; and c) whether insulin and glucose levels are related to mood disorders, IO & NS biomarkers, TUD, MetS and uric acid. The hypothesis was that indices of insulin resistance and glucotoxicity would be related to mood disorders, TUD, uric acid and IO & NS biomarkers.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

In this study, patients with BD ( $n = 47$ ) and MDD ( $n = 27$ ) were recruited from the Psychiatric Outpatient Ambulatory at the State University of Londrina (UEL). The control group ( $n = 46$ ) was recruited from the same catchment area. All participants aged 18–65 years and no criteria for gender and ethnicity were settled. Exclusion criteria for patients were a) cognitive impairment including mental retardation and any other cognitive disorders that would compromise the understanding of the study terms and conditions; and b) other current or lifetime diagnoses of axis-I diagnoses, including schizophrenia, psychorganic syndromes and dementia. Exclusion criteria for controls were any current or lifetime axis-I diagnoses. Exclusion criteria for both patients and controls were pregnancy, inflammatory or (auto) immune disorders, including chronic obstructive pulmonary disorder, hepatitis and acquired immunodeficiency syndrome; and use of immunomodulatory drugs or antioxidant supplements. All subjects gave written informed consent to participate in the study after the approval of this research by the Ethics Research Committee at UEL (number CAAE 34935814.2.0000.5231).

### 2.2. Diagnostic procedures and measurements

MDD and BD were diagnosed at interview by a trained psychiatrist using the semi-structured DSM-IV interview (SCID) translated and validated in Portuguese (Del-Ben et al., 2001). A translated and validated version of the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) (Moreno and Moreno, 1998) was used to measure severity of depression. The severity of manic symptoms was measured using the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Vilela et al., 2005). We used the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) to measure severity of anxiety (Hamilton, 1959). Nicotine dependence or tobacco use disorder (TUD) was diagnosed using criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 2000). The severity of TUD was estimated using the Fagerström Nicotine Dependence Scale. This instrument was translated and adapted to the Portuguese language (Carmo and Pueyo, 2002). We used the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST) questionnaire to screen for risk of alcohol and hypnotics abuse. This test was translated and adapted to Portuguese by Henrique et al., 2004 (Henrique et al., 2004). In all participants and controls, a semi-structured questionnaire was used to collect clinical and socio-demographic data, including age, gender, marital status, ethnicity, educational background, employment status, use of psychotropic drugs, and use other medicines.

### 2.3. Anthropometric and blood pressure measurements

We measured waist circumference during expiration, in a standing and relaxed position, at the midline between the lower costal margins and the iliac crest parallel to the floor. We measured systolic and diastolic blood pressure using a mercury sphygmomanometer on the right

arm and used the mean value of two measurements carried out 5 min apart. We calculated the BMI as weight (in kg) divided by square of height (in m<sup>2</sup>). The diagnosis of the MetS followed the criteria from the International Diabetes Federation, i.e. 3 of the follow criteria should be present: (a) abdominal obesity (waist circumference  $\geq$  90 cm for men and  $\geq$  80 cm for women in South Asian and South Americans and  $\geq$  94.0 cm for men and  $\geq$  80.0 cm for women in Caucasians); (b) low HDL-c ( $<$  40 mg/dL in men and  $<$  50 mg/dL in women) or on hypolipidemic drugs; (c) hypertriglyceridemia (triglycerides  $>$  150 mg/dL) or on a hypolipidemic agent; (d) increased fasting glucose ( $>$  100 mg/dL) or on oral antidiabetic medication; (e) increased average blood pressure (130/85 mm Hg) or currently taking antihypertensive medication.

#### 2.4. Laboratory assessments

Blood samples were collected after an overnight fast. Total cholesterol, triglycerides, glucose and uric acid were assayed using an automated clinical chemistry system (Dimension<sup>®</sup> RxL, Siemens Healthcare Diagnostics Inc, USA). High-density lipoprotein (HDL) was measured directly with the same methods and without sample pretreatment or centrifugation steps. Low-density lipoprotein (LDL) was calculated using Friedewald's equation (total cholesterol-(triglycerides/5 + HDL cholesterol)). Insulin and haptoglobin levels were determined by MEIA (AXSYM, Abbott<sup>®</sup> Laboratory, Germany). Serum levels of high-sensitivity CRP (hs-CRP) were determined using a turbidimetric assay (ARCHITECT c8000, Architect, Abbott Laboratory, Abbott Park, IL, USA). The inter-assay coefficients of variability for all analytes were less than 5%. Lipid hydroperoxides (LOOH) were evaluated by chemiluminescence in a Glomax luminometer (TD 20/20) according to the method of Flecha, Llesuy and Boveris (1991) (Flecha et al., 1991) and Panis et al. (2012) (Panis et al., 2012). This assay was performed protected from light to prevent phosphorescence at 30 °C for 60 min. Chemiluminescence stimulated by t-butyl was used to analyze the levels of hydroperoxide present in the serum. This test is based on the use of antioxidant defenses and the formation of hydroperoxides resulting in an increased emission of photons, i.e. an increase of chemiluminescence which is associated with oxidative stress. The results are expressed in relative light units (RLU) and the obtained curve was used as a qualitative indicator of lipid peroxidation. The quantitative results were obtained by integrating the area under the curve using the OriginLab 7.5 software. The levels of nitric oxide metabolites (NOx) were assessed indirectly by determining the plasma nitrite concentration using an adaptation of the technique described Navarro-González et al. (1998) (Navarro-González et al., 1998). This method is based on the reduction of the nitrate present in the sample to nitrite by oxidation-reduction reactions mediated by the system cadmium-copper reagent. Thereafter, Griess reagent was added to induce diazotization, forming a colored complex and subsequent detection at 540 nm. NOx was quantified in a microplate reader Asys Expert Plus, Biochrom<sup>®</sup> (Holliston, MA, USA) and was expressed in  $\mu$ M. Plasma advanced oxidation protein products (AOPP) were quantified using the method described by Hanasand et al. (2012) (Hanasand et al., 2012) in a microplate reader (Enspire, Perkin Elmer, USA) at a wavelength of 340 nm. AOPP concentration was expressed in  $\mu$ M of equivalent chloramines-T. Insulin resistance (HOMA-IR), insulin sensitivity (HOMA-S), and  $\beta$ -cell function (HOMA-B) were calculated using the HOMA calculator<sup>®</sup>, Version 2.2.3 (Diabetes Trials Unit of University of Oxford).

#### 2.5. Statistical analysis

We used analyses of variance (ANOVA) to examine differences in socio-demographic, clinical and biomarker data between groups and analyses of contingency tables ( $\chi^2$ -test) to assess associations between nominal variables. We employed multivariate general linear model (GLM) analysis to delineate associations between interrelated dependent variables (e.g. the three HOMA indices or insulin and glucose

levels) and diagnosis, severity of illness or O & NS biomarkers (used as the primary explanatory variables), while adjusting for background variables, including BMI, age, sex and TUD. Subsequently, tests for between-subject effects were employed to assess the effects of predictor variables on the dependent variables. Automatic stepwise univariate regression analyses were used to check the significant predictors of the metabolic variables with diagnosis, severity of illness, O & NS biomarkers, BMI, age, sex and TUD as explanatory variables. We used automatic stepwise, binary logistic regression analysis to predict an increased HOMA-IR index (median-split method) using demographic, clinical and biomarker data, and BMI, sex, age as explanatory variables. We also employed factor analysis (principal component method) to subtract two interpretable factors explaining most of the variance in the three HOMA indices and glucose and insulin levels. Regression analysis results were checked for multi-collinearity (using tolerance and variance inflation factor) and, additionally, the bootstrapping method (based on 1000 samples) was used to test model stability and reliability. All tests were 2-tailed and an alpha level of 0.05 was regarded as statistically significant. All analyses were performed using the IMB-SPSS software version 22 for Windows.

### 3. Results

#### 3.1. Descriptive statistics

Table 1 shows the socio-demographic, clinical and biomarker data with respect to HOMA-IR groups. The median HOMA-IR index of the study population was 1.05 and was used to dichotomize (median-split) the individuals into two groups: individuals with higher ( $\geq$  1.05) versus lower ( $<$  1.05) HOMA-IR values. We did not use p-corrections on the analyses shown in Table 1 because these univariate statistical results (and the correlation matrices between the variables) were used to define the explanatory variables that were subsequently employed as independent determinants in the ultimate multivariate GLM and logistic regression analyses. Observation of Table 1 suggests no significant differences between both groups regarding gender ratio, age, education, income, use of hypoglycemic drugs, antipsychotics, lithium and anticonvulsants, LOOH, NOx, haptoglobin, smoking and alcohol misuse, mood disorders, severity of depression, mania and anxiety, number of depressive or manic episodes and suicidal ideation. Compared to the lower HOMA-IR group, higher HOMA-IR individuals presented significant increases in BMI, glucose, insulin, HOMA-IR and HOMA-B, MetS, AOPP, uric acid and use of antidepressants and decreased HOMA-S.

#### 3.2. Prediction of HOMA indices

In order to assess the associations between the 3 HOMA indexes (or their determinants, namely insulin and glucose) and the demographic, clinical and biomarker data we carried out multivariate GLM analyses with the HOMA indices (or insulin and glucose) as dependent variables and the demographic, clinical and biomarker data as explanatory variables. Table 2 presents the results of two multivariate GLM analyses, a first with the three HOMA indices as dependent variables and a second with insulin and glucose as dependent variables. The first GLM regression showed significant effects of gender, age, education, BMI, AOPP, NOx and haptoglobin on the 3 HOMA indices. Tests for between-subject effects showed that HOMA-IR was positively associated with BMI and AOPP, but negatively with NOx and haptoglobin. These variables explained 44.3% of the variance in the HOMA-IR data. HOMA-B was positively associated with female gender, education and BMI but negatively with age, NOx and haptoglobin. HOMA-S was positively associated with NOx and haptoglobin, but negatively with BMI and AOPP.

LOOH ( $F = 2.17$ ,  $df = 3/97$ ,  $p = 0.096$ ) did not have a significant effect on the HOMA indices. Hs-CRP had a significant ( $F = 4.58$ ,  $df =$

**Table 1**  
Socio-demographic, clinical and biomarker data of the study population classified according to the HOMA-IR index (median-split) into those with higher versus lower values.

	HOMA-IR		F/ $\chi^2$	df	P
	< 1.05	$\geq$ 1.05			
Sex (F/M)	44/14	45/17	0.17	1	0.682
Age (years)	42.2 (10.7)	41.9 (10.9)	0.03	1/118	0.858
Education (years)	11.5 (5.7)	11.3 (5.1)	0.05	1/117	0.825
Insulin ( $\mu$ U/mL)	5.61 (1.67)	12.90 (7.41)	154.85	1/118	< 0.001
Glucose (mg/dL)	89.4 (13.6)	100.0 (25.7)	10.46	1/118	0.002
HOMA-B	80.8 (25.6)	118.0 (45.4)	22.03	1/118	< 0.001
HOMA-S	152.6 (55.1)	67.9 (19.1)	163.9	1/118	< 0.001
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	24.0 (3.5)	29.0 (4.9)	40.63	1/118	< 0.001
Metabolic Syndrome (No/Yes)	47/11	23/39	23.80	1	< 0.001
LOOH ( $\times 10^5$ ) (RLU)	1.51 (1.01)	1.49 (1.08)	0.08	1/118	0.781
NOx ( $\mu$ M)	6.88 (2.95)	6.46 (4.35)	1.93	1/118	0.167
AOPP ( $\mu$ M)	64.4 (22.4)	97.0 (60.5)	20.41	1/118	< 0.001
Uric Acid (mg/dL)	4.21 (1.13)	4.93 (1.36)	9.59	1/118	0.002
Haptoglobin (g/dL)	1.46 (0.64)	1.53 (0.63)	0.03	1/118	0.860
hs-CRP (mg/L)	2.34 (2.52)	5.63 (7.33)	13.23	1/118	< 0.001
Tobacco Use Disorder (No/Yes)	23/35	30/32	0.93	1	0.336
Current cigarettes/day (n <sup>o</sup> )	12.5 (14.5)	11.4 (15.0)	0.18	1/118	0.676
Pack / years	18.27 (22.7)	18.2 (23.4)	0.00	1/118	0.982
Fagerstrom score	3.14 (3.39)	3.11 (3.38)	0.00	1/118	0.968
Diagnosis (CON/BPI/BPII/MDD)	21/9/11/17	25/19/8/10	6.08	3	0.108
	21/37	25/37	0.22	1	0.643
HAM-Depression Rating Scale	6.05 (6.13)	7.30 (6.0)	1.35	1/118	0.249
Young Mania Rating Scale	1.21 (2.08)	1.89 (3.12)	1.94	1/118	0.166
HAM-Anxiety Rating Scale	10.54 (9.35)	13.65 (10.14)	2.81	1/109	0.096
All mood episodes (number)	4.10 (6.34)	7.27 (9.93)	4.28	1/118	0.041
Depression episodes (number)	2.52 (3.69)	3.77 (5.13)	2.35	1/118	0.128
(Hypo)manic episodes (number)	1.59 (3.26)	3.50 (6.37)	4.21	1/118	0.043
Current suicide ideation (No/Yes)	51/7	53/9	0.16	1	0.694
Lifetime suicide attempts (No/Yes)	0.38 (0.75)	0.61 (1.72)	0.91	1/118	0.342
Assist Alcohol Involvement Score	4.33 (6.64)	4.15 (5.73)	0.03	1/118	0.872
Assist Hypnotics Involvement Score	1.22 (3.00)	1.84 (4.68)	0.72	1/118	0.398

Continuous variables are shown as mean ( $\pm$  SD) and were analyzed by ANOVA whereas nominal variables are shown as frequency and were analyzed by Chi-Square test. F: female; M: male; HOMA-B: Homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-S%: Homeostasis model assessment of insulin sensitivity; HAM: Hamilton; BD: bipolar disorder; MDD: major depressive disorder; CON: Controls; MOOD = MDD + BD; LOOH: peroxides; RLU: Relative Light Units; AOPP: advanced oxidation protein products; NOx: nitric oxide metabolites; hs-CRP: high sensitive C-reactive protein.

3/111,  $p = 0.005$ ) effect when entered with age ( $F = 5.19$ ,  $df = 3/111$ ,  $p = 0.002$ ), gender ( $F = 5.52$ ,  $df = 3/111$ ,  $p = 0.001$ ) and education ( $F = 3.70$ ,  $df = 3/111$ ,  $p = 0.014$ ). Tests for between-subject analyses showed that hs-CRP was negatively associated with HOMA-S ( $F = 13.45$ ,  $df = 1/113$ ,  $p < 0.001$ ) and positively with HOMA-IR ( $F = 13.42$ ,  $df = 1/113$ ,  $p < 0.001$ ), but not HOMA-B ( $F = 3.40$ ,  $df = 1/113$ ,  $p = 0.068$ ). However, after entering BMI ( $F = 15.29$ ,  $df = 3/110$ ,  $p < 0.001$ ) the effects of hs-CRP were no longer significant ( $F = 0.53$ ,  $df = 3/110$ ,  $p = 0.664$ ). This may be explained by our findings that BMI is significantly associated with hs-CRP ( $r = 0.512$ ,  $p < 0.001$ ,  $n = 143$ ).

Uric acid had a significant ( $F = 4.40$ ,  $df = 3/101$ ,  $p = 0.006$ ) effect when entered with age, gender, and education. Tests for between-subject analyses showed that uric acid was inversely associated with HOMA-S ( $F = 9.40$ ,  $df = 1/111$ ,  $p = 0.003$ ) and positively with HOMA-IR ( $F = 9.45$ ,  $df = 1/111$ ,  $p = 0.003$ ), but not HOMA-B ( $F = 0.36$ ,  $df = 1/111$ ,  $p = 0.550$ ). However, after entering BMI ( $F = 15.87$ ,  $df = 3/108$ ,  $p < 0.001$ ) the multivariate effect of uric acid was no longer significant ( $F = 1.52$ ,  $df = 3/108$ ,  $p = 0.214$ ). This may be explained by the significant correlation between BMI and uric acid ( $r = 0.363$ ,  $p < 0.001$ ,  $n = 140$ ).

Table 3 shows the results of an automatic binary logistic regression analysis with HOMA-IR  $\geq 1.05$  (median-split) as dependent variable (and group with HOMA-IR < 1.05 as reference group) and age, gender, TUD, pack-years, Fagerstrom score, mood disorder diagnoses (4 groups and 2 groups), number of episodes (total, depression, manic), BMI, LOOH, AOPP, NOx and uric acid as explanatory variables. Three variables were significantly associated with an increased HOMA-IR, i.e. BMI, AOPP and NOx ( $\chi^2 = 53.19$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0.001$ ; Nagelkerke =

0.520; 80.4% of all patients were correctly classified in the lower or higher group with a sensitivity of 78.6% and a specificity of 82.4%).

In order to examine the most significant predictors (socio-demographic, clinical and biomarkers) of HOMA-IR and HOMA-B we carried out an automatic stepwise univariate regression analysis with HOMA indices as dependent variables and all socio-demographic, clinical and biomarker data as predictors. Table 4 shows that 47.8% of the variance in HOMA-IR index was explained by 5 predictors, i.e. BMI and AOPP (both positively associated) and haptoglobin, TUD and NOx (negatively associated). We found that 43.20% of the variance in HOMA-B index was explained by the regression on NOx, haptoglobin and age (all inversely correlated), education and BMI (positively associated) and gender.

### 3.3. Predictors of insulin and glucose

The second multivariate GLM analysis in Table 2 shows that insulin and glucose were associated with the same predictor variables as those that predicted the 3 HOMA indices. Tests for between-subject effects indicated that insulin was associated with gender (higher in females), and was positively associated with AOPP and BMI and negatively with NOx and haptoglobin. Glucose was associated with gender (females lower than males), age (positive association) and education (negatively).

In order to examine the most significant predictors (socio-demographic, clinical and biomarker data) of insulin and glucose we have carried out automatic stepwise univariate regression analysis with insulin and glucose as dependent variables and the socio-demographic, clinical and biomarker data as predictors. Table 4 shows that 47.7% of

**Table 2**

Results of multivariate general linear model (GLM) analysis with the HOMA indexes or insulin and glucose as dependent variables and significant explanatory variables, including sex, education, age, body index mass (BMI), advanced oxidation protein products (AOPP), nitric oxide metabolites (NOx) and haptoglobin.

	Dependent variables	Explanatory variable	F	df	p-value		
<b>Multivariate #1</b>	HOMA-IR, HOMA-B, HOMA-S	Sex	6.14	3/108	0.001		
		Education	4.62	3/108	0.004		
		Age	4.27	3/108	0.007		
	Significant between-subject effects	HOMA-IR	BMI	19.44	3/108	< 0.001	
			AOPP <sup>a</sup>	4.02	3/108	0.009	
			NOx <sup>a</sup>	4.06	3/108	0.009	
			Haptoglobin <sup>a</sup>	4.06	3/108	0.009	
			BMI (+)	56.24	1/110	< 0.001	
			AOPP (+)	7.46	1/110	0.007	
			NOx (-)	4.29	1/110	0.041	
	HOMA-B	Haptoglobin (-)	4.85	1/110	0.030		
		Sex (F > M)	18.33	1/110	< 0.001		
		Education (+)	11.90	1/110	0.001		
		Age (-)	10.14	1/110	0.002		
BMI (+)		20.19	1/110	< 0.001			
NOx (-)		11.46	1/110	< 0.001			
Haptoglobin (-)		4.83	1/110	0.001			
HOMA-S	BMI (-)	56.06	1/110	< 0.001			
	AOPP (-)	7.57	1/110	0.007			
	NOx (+)	4.33	1/110	0.040			
	Haptoglobin (+)	4.83	1/110	0.030			
	<b>Multivariate #2</b>	Insulin and glucose <sup>a</sup>	Sex	8.90	2/109	< 0.001	
			Education	6.03	2/109	0.003	
			Age	5.63	2/109	0.005	
BMI			28.22	2/109	< 0.001		
AOPP			3.74	2/109	0.027		
NOx			5.80	2/109	0.004		
Haptoglobin			5.56	2/109	0.005		
Significant between-subject effects		Insulin	Sex (F > M)	5.11	1/117	0.026	
			BMI (+)	58.62	1/117	< 0.001	
			AOPP (+)	7.54	1/117	0.007	
			NOx (-)	5.23	1/117	0.024	
			Haptoglobin (-)	5.94	1/117	0.016	
			Glucose	Sex (F < M)	4.72	1/117	0.026
				Education (-)	5.49	1/117	0.021
Age (+)	8.49	1/117		0.004			

F: female; M: male; HOMA-B: Homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-S: Homeostasis model assessment of insulin sensitivity; BMI: Body Mass Index; AOPP: advanced oxidation protein products; NOx: nitric oxide metabolites.

<sup>a</sup> AOPP, NOx, haptoglobin, insulin and glucose were entered in Ln transformation.

**Table 3**

Results of a binary logistic regression analyses with increased HOMA-IR ( $\geq 1.05$ ) as dependent variable and demographic/clinical and biomarker data including body mass index (BMI), sex, age, advanced oxidation protein products (AOPP) and nitric oxide metabolites (NOx), as explanatory variables. The comparison group consisted of individuals with lower HOMA-IR, i.e., those with HOMA-IR values < 1.05.

Explanatory variables	Wald	df	P	OR	CI 95%
HOMA-IR BMI	17.88	1	< 0.001	1.38	1.19–1.59
AOPP	7.79	1	0.005	8.53	1.89–38.45
NOx	7.36	1	0.007	0.17	0.05–0.61

CI: 95% confidence intervals (lower – upper).

AOPP and NOx were computed in Ln transformation.

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; BMI: Body Mass Index; AOPP: advanced oxidation protein products; NOx: nitric oxide metabolites.

the variance in insulin was explained by 5 predictors, i.e. BMI and AOPP (both positively associated) and haptoglobin, TUD and NOx (negatively associated). We found that 32.6% of the variance in glucose levels was explained by the regression on gender, age, BMI, HAM-D and YMRS (the latter was inversely associated). Instead of the latter two variables, we also entered the z transformed value of HAM-D (zHAM-D) minus zYMRS as explanatory variable and found that zHAM-D – zYMRS

**Table 4**

Results of automatic stepwise univariate regression analyses with HOMA-IR, HOMA-B and HOMA-S or insulin and glucose as dependent variables.

Model Predictors	R <sup>2</sup> = 0.478 B (S.E.)	F = 18.50 T	p < 0.001 p	df = 5/101
BMI	+0.057 (0.008)	+6.94	< 0.001	
Haptoglobin	-0.161 (0.068)	-2.36	0.020	
NOx	-0.259 (0.096)	-2.69	0.008	
TUD	-0.212 (0.083)	-2.55	0.012	
AOPP	+0.250 (0.100)	+2.50	0.014	
Model Predictors	R <sup>2</sup> = 0.432 B (S.E.)	F = 12.65 T	p < 0.001 p	df = 6/100
NOx	-0.280 (0.087)	-3.23	0.002	
Education	+0.022 (0.007)	+3.31	0.001	
BMI	+0.032 (0.007)	+4.74	< 0.001	
Haptoglobin	-0.193 (0.059)	-3.27	0.001	
Sex	-0.267 (0.079)	-3.38	0.001	
Age	-0.008 (0.003)	-2.54	0.013	
Model Predictors	R <sup>2</sup> = 0.477 B (S.E.)	F = 18.93 t	p < 0.001 p	df = 5/104
BMI	+0.055 (0.008)	+6.85	< 0.001	
Haptoglobin	-0.178 (0.068)	-2.63	0.010	
NOx	-0.243 (0.081)	-3.00	0.003	
TUD	-0.266 (0.095)	-2.81	0.006	
AOPP	+0.236 (0.097)	+2.43	0.017	
Model Predictors	R <sup>2</sup> = 0.320 B (S.E.)	F = 9.44 T	p < 0.001 p	df = 5/102
Age	+0.006 (0.001)	+4.08	< 0.001	
Sex	+0.146 (0.035)	+4.17	< 0.001	
BMI	+0.008 (0.003)	+2.82	0.006	
HAM-D	+0.007 (0.003)	+2.75	0.007	
YMRS	-0.014 (0.006)	-2.47	0.015	

BMI: body index mass; NOx: nitric oxide metabolites; TUD: tobacco use disorder; AOPP: advanced oxidation protein products; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale score; YMRS: Young Mania Rating Scale score.

had a significant effect on glucose levels (F = 11.13, df = 1/115, p = 0.001). These findings show that a greater difference between HAM-D and YMRS is associated with higher glucose levels.

### 3.4. Effects of mood disorder characteristics

Table 5 shows the demographic and metabolic data in the

**Table 5**

Socio-demographic and biomarker data of the study population classified according to mood disorders (MOOD) versus healthy controls (HC).

Variables	HC	MOOD	F/ $\chi^2$	df	p
Sex (F/M)	29/17	60/14	4.82	1	0.028
Age (years)	42.3 (11.3)	41.9 (10.5)	0.05	1/118	0.831
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 (4.7)	26.7 (5.1)	0.03	1/118	0.857
TUD (No/Yes)	20/26	33/41	0.01	1	0.905
Education (years)	12.9 (5.9)	10.5 (4.8)	6.25	1/117	0.014
Insulin <sup>a</sup>	-0.07 (0.12)	+0.01 (0.11)	0.04	1/114	0.839
Glucose <sup>a</sup>	+0.03 (0.14)	+0.22 (0.12)	2.74	1/114	0.101
HOMA-B <sup>a</sup>	-0.11 (0.13)	-0.19 (0.11)	1.29	1/114	0.258
HOMA-S <sup>a</sup>	+0.08 (0.12)	-0.01 (0.11)	0.11	1/114	0.744
HOMA-IR <sup>a</sup>	-0.08 (0.12)	+0.01(0.11)	0.11	1/144	0.743

Continuous variables are shown as mean ( $\pm$  SD) and were analyzed by ANOVA whereas nominal variables are shown as frequency and were analyzed by Chi-Square test.

F: female; M: male; HOMA-B: Homeostasis model assessment of  $\beta$ -cell function; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; HOMA-S: Homeostasis model assessment of insulin sensitivity.

<sup>a</sup> Results of multivariate GLM analysis with the 5 metabolic values (in z transformation of the Ln transformed data) as dependent variables and diagnosis, age, sex, tobacco use disorder (TUD) and BMI as explanatory variables. Shown are estimated marginal mean values (SE) obtained by this GLM analysis (and expressed as z scores).

participants divided into these with mood disorders and normal controls. There were no significant differences in age, BMI and TUD between the two study groups. There were more female subjects in the mood disorder group than in controls, whilst years of education were somewhat lower in mood disorder patients than in controls. Table 5 shows also the results of a multivariate GLM analysis with the 5 metabolic values as dependent variables and diagnosis as primary explanatory variable while adjusting for age, sex, TUD and BMI. There were no significant effect of diagnosis (mood disorders versus controls) on the 5 metabolic variables ( $F = 0.97$ ,  $df = 5/110$ ,  $p = 0.438$ ). Table 5 displays the results of tests for between-subjects effects, showing no significant effects of diagnosis on the 5 metabolic markers. Entering diagnosis with 3 groups, namely MDD, BD and normal controls, in the same analysis did not show any significant effect of diagnosis ( $F = 1.04$ ,  $df = 10/220$ ,  $p = 0.411$ ). Entering diagnosis with 4 groups, namely MDD, BP1, BP2 and normal controls, in the same analysis also did not show a significant effect of diagnosis ( $F = 1.29$ ,  $df = 15/330$ ,  $p = 0.207$ ). Tests for between-subject analyses did not show significant effects on any of the 5 variables. For example HOMA-IR index was not significantly different ( $F = 0.63$ ,  $df = 3/112$ ,  $p = 0.595$ ) between healthy controls (estimated marginal mean  $\pm$  SE =  $-0.048 \pm 0.118$ ), BP1 ( $0.172 \pm 0.168$ ), BP2 ( $-0.109 \pm 0.188$ ) and MDD ( $-0.074 \pm 0.171$ ).

We have also examined whether diagnostic classifications may have an additional effect on the metabolic variables after considering the effects of sex, age BMI, education, AOPP, NOx and Hp on the HOMA indices (see Table 2, multivariate regression #1). Forced entry of mood disorder diagnosis as 4 groups (i.e. controls, BP1, BP2 and MDD;  $F = 0.62$ ,  $df = 9/321$ ,  $p = 0.785$ ) or 2 groups (i.e. controls versus all mood disordered patients grouped together in one study group;  $F = 0.25$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.863$ ) to the first GLM analysis mentioned in Table 2 showed no significant multivariate effects of diagnosis. Forced entry of HAM-D ( $F = 1.30$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.279$ ), YMRS ( $F = 0.98$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.405$ ) and HAM-A ( $F = 1.70$ ,  $df = 3/98$ ,  $p = 0.173$ ) showed that these variables did not have significant multivariate effects. Forced entry of other mood-related factors showed that number of depressive episodes ( $F = 0.27$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.849$ ), number of (hypo)manic episodes ( $F = 0.51$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.675$ ), total number of mood episodes ( $F = 0.47$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.704$ ), current suicidal ideation ( $F = 0.88$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.451$ ) and number of prior suicidal attempts ( $F = 0.37$ ,  $df = 3/105$ ,  $p = 0.772$ ) showed no significant multivariate effects.

Nevertheless, it was observed that total number of episodes had a significant ( $F = 3.86$ ,  $df = 3/111$ ,  $p = 0.011$ ) multivariate effect when entered with age ( $F = 5.38$ ,  $df = 3/111$ ,  $p = 0.002$ ), gender ( $F = 5.23$ ,  $df = 3/111$ ,  $p = 0.002$ ) and education ( $F = 3.86$ ,  $df = 3/111$ ,  $p = 0.011$ ). Tests for between-subject effects showed that total number of episodes was inversely associated with HOMA-S ( $F = 11.76$ ,  $df = 1/113$ ,  $p = 0.001$ ), and positively with HOMA-B ( $F = 4.14$ ,  $df = 1/113$ ,  $p = 0.044$ ) and HOMA-IR ( $F = 11.75$ ,  $df = 1/113$ ,  $p = 0.001$ ). However, after entering BMI ( $F = 17.17$ ,  $df = 3/110$ ,  $p < 0.001$ ), the multivariate effect of total number of episodes was no longer significant ( $F = 1.21$ ,  $df = 3/110$ ,  $p = 0.312$ ). This may be explained by our findings that BMI is significantly associated with total number of episodes ( $r = 0.246$ ,  $p = 0.002$ ,  $n = 155$ ). Thus, even though some significant correlations may exist with number of episodes and BMI, the effects of number of episodes is blurred by its inter-correlation with BMI. Thus, part of the effects of BMI on the HOMA indexes may be associated with total number of episodes.

### 3.5. Effects of medication and substance abuse

34 subjects were treated with antidepressants, 16 took lithium, 23 mood stabilizers, 22 antipsychotics, 11 took statins, 24 anti-hypertensive drugs, and 10 antidiabetic drugs. Forced entry of use of medication did not show significant multivariate effects, namely use of

antidepressants ( $F = 1.26$ ,  $df = 3/100$ ,  $p = 0.294$ ), lithium ( $F = 0.16$ ,  $df = 3/99$ ,  $p = 0.924$ ), mood stabilizers ( $F = 0.64$ ,  $df = 3/99$ ,  $p = 0.5961$ ), antipsychotics ( $F = 1.54$ ,  $df = 3/100$ ,  $p = 0.210$ ), statins ( $F = 1.32$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.270$ ) and antihypertensive drugs ( $F = 0.62$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.609$ ). We found no significant ( $F = 0.40$ ,  $df = 3/105$ ,  $p = 0.758$ ) multivariate effect of antidiabetic drugs or probable type 2 diabetes ( $F = 2.25$ ,  $df = 3/105$ ,  $p = 0.086$ ; there were 10 subjects with probable type 2 diabetes). Most importantly, all results of the tests shown in Table 2 remained the same. We reran all analyses in the study group without the above 10 subjects and comparable results were obtained.

When introducing TUD in the regression analysis shown in Table 2 but without BMI as an explanatory variable, we found a significant multivariate effect of TUD ( $F = 4.05$ ,  $df = 3/108$ ,  $p = 0.009$ ) on the three HOMA indexes. However, after introducing BMI in this analysis the effects of TUD were no longer significant ( $F = 2.42$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.070$ ). Therefore, TUD is not shown in the list of the significant explanatory variables in Table 2. There are no significant differences in BMI between subjects with and without TUD ( $F = 1.93$ ,  $df = 1/141$ ,  $p = 0.167$ ). Also other TUD-related variables, including pack-years ( $F = 0.85$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.468$ ), Fagerstrom score ( $F = 2.54$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.060$ ) and number of cigarettes/day ( $F = 2.44$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.069$ ), were not significantly associated with the HOMA indices. Forced entry of Assist Alcohol ( $F = 0.47$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.705$ ) and Assist Hypnotics ( $F = 0.11$ ,  $df = 3/107$ ,  $p = 0.955$ ) showed no significant effects on the HOMA indices.

### 3.6. Results of factor analysis

In order to examine the structure in the HOMA indices and insulin and glucose data we carried out a factor analysis, namely principal component (PC) method followed by varimax rotation and entered the three HOMA indices together with glucose and insulin in the analysis. The two first factors explained 99.9% of the variance. The first varimax rotated PC1 (explaining 69.9% of the variance) loaded highly and positively on insulin (loading = 0.99), HOMA-IR (0.99) and HOMA-B (0.66) and negatively on HOMA-S ( $-0.99$ ), but not on glucose (0.25). The second varimax rotated PC2 (explaining 30.1% of the variance) loaded highly on glucose (0.97) and negatively on HOMA-B ( $-0.75$ ), but not on insulin ( $-0.021$ ), HOMA-IR (0.054) and HOMA-S ( $-0.054$ ). Therefore, PC1 is labeled “the insulin-IR factor” and PC2 the “glucotoxic factor”. Table 6 shows the results of a multivariate GLM analysis with PC1 and PC2 scores as dependent variables and the same explanatory variables as those listed in Table 2. All variables had significant effects on the two PCs. PC1 was higher in females, whereas PC2 was higher in males. BMI was significantly and positively associated with both PCs. AOPP was positively associated with PC1, but not with PC2. NOx and haptoglobin were inversely associated with PC1 but positively with PC2.

## 4. Discussion

The first major finding of this study is that mood disorders (MDD or BD, BP1 or BP2) were not significantly associated with the two relevant dimensions detected in the metabolic data, namely PC1 (loading highly on insulin, HOMA-IR, HOMA-B and negatively on HOMA-S), indicating an increased tendency towards insulin resistance, and PC2 (loading highly on glucose but negatively on HOMA-B index), indicating increased glucotoxicity. These findings contrast with our a priori hypothesis and results of some previous studies and a meta-analysis (Kan et al., 2013; Silva et al., 2012). However, 15 out of 25 datasets included in this meta-analysis used self-reported depression scales instead of a diagnostic interview to diagnose MDD or BD (Kan et al., 2013). Moreover, not all studies controlled the results for BMI or other confounding factors as we did in our studies (Bortolaschi et al., 2015; Vargas et al., 2013). Some community based studies were unable to find a significant relationship between insulin resistance and mood disorders (Jacka et al., 2007).

**Table 6**

Results of multivariate general linear model (GLM) analysis with the first two principal components (PCs) subtracted from the three HOMA indexes, insulin and glucose, as dependent variables and sex, education, age, body index mass (BMI), advanced oxidation protein products (AOPP), nitric oxide metabolites (NOx) and haptoglobin as explanatory variables.

	Dependent variables	Explanatory variables	F	df	p-value
<b>Multivariate</b>	PC1, PC2	Sex	8.63	2/107	< 0.001
		Education	5.21	2/107	0.007
		Age	5.54	2/107	0.005
		BMI	26.22	2/107	< 0.001
		AOPP <sup>a</sup>	3.63	2/107	0.030
		NOx <sup>a</sup>	6.11	2/107	0.003
		Haptoglobin <sup>a</sup>	6.01	2/107	0.003
		Sex (F > M)	4.77	1/108	0.031
		BMI (+)	52.62	1/108	< 0.001
		AOPP (+)	7.32	1/108	0.008
Significant between-subject effects	PC1	NOx (-)	5.20	1/108	0.025
		Haptoglobin (-)	6.31	1/108	0.014
		Sex (M > F)	10.78	1/108	0.001
		Education (-)	7.31	1/108	0.008
		Age (+)	9.51	1/108	0.003
	PC2	BMI (+)	52.62	1/108	< 0.001
		NOx (+)	5.72	1/108	0.018
		Haptoglobin (+)	4.45	1/108	0.037
		(+)			
		(+)			

(+) and (-): signs of the predictors in the parameter estimates analyses

F: female; M: male.

<sup>a</sup> AOPP, NOx, haptoglobin, insulin and glucose were entered in Ln transformation.

Nevertheless, in the present study there were some mild associations between mood disorder characteristics and HOMA indices. Firstly, a small part of the variance in glucose levels could be explained by HAM-D (positively associated) and YMRS scores (inversely associated). These findings show that a greater difference between HAM-A and YMRS scores is associated with higher glucose levels, indicating a significant and selective effect of depression severity. These findings extend those of previous publications reporting that depressive symptoms are associated with a more severe course of diabetes, including worse glycemic control, a higher incidence of complications and an increased risk of mortality (Bruce et al., 2013; Mansur et al., 2015). Secondly, the number of depression and manic episodes was positively associated with HOMA-IR and HOMA-B and inversely with HOMA-S. These findings may suggest that insulin resistance may be sensitized by staging characteristics, namely episode recurrence. The process of neuroprogression that is thought to be driven in part by oxidative and inflammatory factors may be operative in this relationship (Moylan et al., 2012).

The second major finding of this study is that insulin resistance (HOMA-IR index),  $\beta$ -cell function (HOMA-B index) and glucotoxicity (increased glucose but lowered  $\beta$  cell function) were significantly associated with BMI and IO & NS biomarkers. The role of increased BMI is important because obesity/overweight and insulin resistance coexist as key components of the MetS. Bocca et al. (Bocca et al., 2013) found a significant relationship between insulin resistance as measured with the HOMA-IR index and BMI, waist circumference and percentage body fat. Insulin resistance and MetS worsen with increasing obesity leading to increased cardiovascular risk (Aguilar et al., 2013). There is substantial evidence that obesity is the main determinant for insulin resistance, MetS, T2DM and cardiovascular disorders (He et al., 2014).

In our study, AOPP, but not LOOH, was significantly associated with HOMA-IR and insulin, but not glucose, levels or glucotoxic index. Previous research showed that AOPP is more strongly correlated with glucose and MetS parameters than other oxidative markers (Venturini et al., 2015). AOPP accumulation is involved in impaired differentiation of pre-adipocytes, which is an important mechanism of ectopic lipid accumulation in obesity, T2DM, and MetS (Zhou et al., 2010). AOPP-

treated pre-adipocytes show overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 through activation of nuclear factor- $\kappa$ B (Zhou et al., 2010). There is evidence that AOPP, inducing inflammatory responses in adipocytes, ultimately leads to insulin resistance (Venturini et al., 2015).

In our study, NOx levels were inversely related with HOMA-IR, insulin and HOMA-B and positively with the glucotoxic index. Clinical studies on serum NOx levels yielded contradictory results. For example, Zahedi Asl et al. (Asl et al., 2008) showed higher NOx concentrations in subjects with MetS and T2DM, whereas Sun et al. (Sun et al., 2006) found that NOx levels were reduced in MetS. Li et al. (Li et al., 2012) reported that eNOS activity and NO levels were significantly decreased in acute myocardial infarction patients and were inversely correlated with HOMA-IR, indicating a higher level of endothelial dysfunction with increasing IR (Li et al., 2012). Higher levels of plasma NOx are present in subjects with MetS and T2DM (Ueyama et al., 2008). At physiological concentrations, NO has a protective role in cardiovascular functions (Asl et al., 2008), while increased NO production may cause insulin resistance (Asl et al., 2008; Dallaire and Marette, 2004). There are two explanations for the inverse association between NOx and insulin resistance. Firstly, loss of NO activity or biosynthesis is a central mechanism of endothelial dysfunction, which is associated with insulin resistance (Jansson, 2007). Secondly, during O & NS responses, NOx is consumed in reactions with superoxide anion yielding ONOO<sup>-</sup> or binding of nitroso-groups to proteins (Maes et al., 2011). Furthermore, when NO is produced in excess increased ONOO<sup>-</sup> production and hypernitrosylation result in damaging effects (Maes et al., 2011; Morris et al., 2016; Moylan et al., 2014).

In our study, HOMA-IR and HOMA-B indices and insulin levels were inversely associated with Hp, while the glucotoxic index was positively associated with increasing Hp levels. These findings are (in part) in disagreement with previous reports showing positive associations between Hp and insulin resistance, insulin and glucose levels and MetS (Adams et al., 2013; Pergola et al., 2007). Hp is produced in response to inflammatory insults but it mainly functions as an antioxidant, which binds free hemoglobin thereby inhibiting hemoglobin-induced oxidative damage to tissues (Schaefer et al., 2013). Therefore, the positive association between glucotoxic index and Hp could indicate that inflammation increases glucotoxicity, whilst the inverse association with HOMA-IR could indicate that Hp itself exerts protective, antioxidant effects.

In our study, hs-CRP and uric acid were both positively associated with HOMA-IR and negatively with HOMA-S. These results corroborate those of previous studies (Chen et al., 2015; Feoli et al., 2014). However, after adjusting our data for relevant background variables (e.g. BMI), the effects of hs-CRP and uric acid were no longer significant, suggesting that there is an overlap in the pathological activities of BMI versus hs-CRP or uric acid. Nevertheless, CRP may contribute to vascular inflammation and thus insulin resistance by activating complement proteins and increasing the production of thrombogenic components bound to the membranes of injured vascular cells (Hanyu et al., 2009). As explained in the introduction, increased levels of uric acid may precede the onset of insulin resistance, diabetes, obesity and inflammatory responses (Johnson et al., 2012).

The third major finding of this study is that, independently of inflammation and O & NS, TUD is inversely related to HOMA-IR and insulin but not glucotoxic index, and that gender and education have significant effects on the diverse indices. The results showing an inverse relationship between TUD and insulin resistance / insulin levels are consistent with results from previous studies (Owczarczyk-Saczonek and Nowicki, 2015). Onat et al. (Onat et al., 2007) concluded that smoking 11 or more cigarettes daily is “protective” against future MetS and T2DM among Turkish women, though not in men. Findings in the Turkish Adult Risk Factor Study reported that smoking in men was significantly and inversely associated with insulin resistance, as assessed with the HOMA index (Onat et al., 2006). Other studies found

that smoking may aggravate (Bortolasci et al., 2015; Szulinska et al., 2013) or has no effect on insulin resistance (Masulli et al., 2006; Owczarczyk-Saczonek and Nowicki, 2015). The differences between these clinical studies may be explained by different effects of smoking on insulin metabolism. Some effects may aggravate insulin resistance (see Introduction), whilst other mechanisms may improve insulin sensitivity. For example, Xu et al. (Xu et al., 2012) showed that, independent of inflammation, chronic nicotine treatment in the rodent has insulin sensitizing effects by activating the  $\alpha 7$ -nAChR-STAT3 pathway. Activation of  $\alpha 7$ -nAChR may also improve insulin sensitivity in AMPK $\alpha 2$  mice, a model of insulin resistance. Mabley et al. (Mabley et al., 2002) reported that nicotine treatment reduced the incidence of diabetes in rodent models in association with attenuating pancreatic inflammation. In rodent models, oral nicotine administration for 8 weeks improved insulin sensitivity in association with reducing visceral fat levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (Liu et al., 2003, 2001). Reducing gluconeogenesis is perhaps another mechanism whereby nicotine may reduce insulin resistance (Liu et al., 2003). Finally, cigarette smoke contains many chemicals and it remains to be elucidated whether some of these enhance or attenuate insulin resistance.

In the current study we found significantly higher insulin levels in females. It is known that females are more sensitive to the anti-lipolytic effects of insulin than males, which leads to more insulin-induced free fatty acid release from visceral adipose tissue in females (Hatch-Stein et al., 2016). Furthermore, our results show that glucose levels and the glucotoxic index were inversely associated with years of education. These data are in agreement with previous publications reporting that there is a greater risk towards diabetes mellitus in persons with lower education (Soriguer et al., 2012). People with a lower educational level have a 28% increased risk of having diabetes mellitus and a lower socioeconomic level has been associated with higher rates of cardiovascular disease and diabetes (Soriguer et al., 2012).

This study has some strengths and limitations that must be considered in the interpretation of the results. This is a cross-sectional study and therefore we cannot draw firm conclusions on causal associations. The control and mood disorders groups may not be fully matched on lifestyle factors, including exercise and diet. Strengths are that we used multivariate GLM analyses and only interpreted univariate (protected) associations when there were overall multivariate effects, thereby reducing type I errors. Moreover, in the multivariate GLM analyses we controlled for possible effects of confounding variables, including BMI, gender, age and education. Importantly, we controlled for the effects of use of psychotropic and other medications such as statins and found no significant effects of different types of psychotropics. Mood stabilizers and antipsychotics could increase insulin resistance by promoting significant weight gain with the subsequent increased incidence of hyperglycemia (Rasgon and Jarvik, 2004).

In conclusion, our findings show that insulin resistance and increased glucose toxicity are not associated with mood disorders, either depression or bipolar disorder. There is, however, a small but significant effect of severity of mood disorders on glucose levels and number of mood episodes on glucotoxic index. Insulin resistance and  $\beta$ -cell function are strongly related to IO & NS biomarkers, whilst attenuated IO & NS pathways may promote glucose toxicity.

#### Author disclosure

#### Authorships

DSB, EGM, MM, HAV and SOVN made the design of the study. Participants were recruited and screened by HAV and SOVN. Biomarker assays were performed by KLB, EGM, CCF and DSB. MM performed the statistical analyses. All authors contributed equally to the writing up of the paper. All authors agreed upon the final version of the paper.

#### Role of funding sources

KLB is supported by CNPq, Scholarship 203826/2015-9. MB is supported by a NHMRC Senior Principal Research Fellowship 1059660. DSB and SOVN are senior fellows from Fundação Araucária. MM is supported by a Special Visiting Researcher (PVE) fellowship from Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento at the Graduation Program in Health Sciences, UEL. This study was funded by grants from 404877/2013-3. The funding sources had no involvement in study design; and collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the article for publication.

#### Conflict of interest

There are none conflicts of interest with any of the authors.

#### Author contributions

DSB, EGM, MM, HAV and SOVN made the design of the study. Participants were recruited and screened by HAV and SOVN. Biomarker assays were performed by KLB, EGM, CCF and DSB. MM performed the statistical analyses. All authors contributed equally to the writing up of the paper. All authors agreed upon the final version of the paper.

#### Acknowledgements

The authors wish to thank the Centre of Approach and Treatment for Smokers and Psychiatric Outpatient Ambulatory of State University of Londrina.

#### References

- Adams, J.N., Cox, A.J., Freedman, B.I., Langefeld, C.D., Carr, J., Bowden, D.W., 2013. Genetic analysis of haptoglobin polymorphisms with cardiovascular disease and type 2 diabetes in the diabetes heart study. *Cardiovasc. Diabetol.* 12, 1–9.
- Aguilar, M.J., González-Jiménez, E., Antelo, A., Perona, J.S., 2013. Insulin resistance and inflammation markers: correlations in obese adolescents. *J. Clin. Nurs.* 22, 2002–2010.
- American Psychiatric Association, 2000. Manual Diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. DSM-IV, 4th ed, Manual Diagnóstico E Estatístico De Transtornos Mentais - Dsm - V. Artmed, Porto Alegre.
- Asl, S.Z., Ghasemi, A., Azizi, F., 2008. Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome. *Clin. Biochem.* 41, 1342–1347.
- Baldwin, W., McRae, S., Marek, G., Wymer, D., Pannu, V., Baylis, C., Johnson, R.J., Sautin, Y.Y., 2011. Hyperuricemia as a mediator of the proinflammatory endocrine imbalance in the adipose tissue in a murine model of the metabolic syndrome. *Diabetes* 60, 1258–1269.
- Berk, M., Williams, L.J., Jacka, F.N., Neil, O., Pasco, A., Moylan, J.A., Allen, S., Stuart, N.B., Hayley, A.L., Byrne, A.C., Maes, M.L., 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 11, 1–16.
- Bocca, G., Ongering, E.C., Stolk, R.P., Sauer, P.J.J., 2013. Insulin resistance and cardiovascular risk factors in 3- to 5-year-old overweight or obese children. *Horm. Res. Paediatr.* 80, 201–206.
- 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.
- Bruce, D.G., Davis, W.A., Cetrullo, V., Starkstein, S.E., Davis, T.M.E., 2013. Clinical impact of the temporal relationship between depression and type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study phase II. *PLoS One* 8, e81254.
- Calkin, C.V., Ruzickova, M., Uher, R., Hajek, T., Slaney, C.M., Garnham, J.S., O'Donovan, M.C., Alda, M., 2015. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. *Br. J. Psychiatry* 206, 52–57.
- Carmo, J., Pueyo, A., 2002. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. *Rev. Bras. Med.* 59, 73–80.
- Carvalho, A.F., Rocha, D.Q.C., McIntyre, R.S., Mesquita, L.M., K?hler, C.A., Hyphantis, T.N., Sales, P.M.G., Machado-Vieira, R., Berk, M., 2014. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Res.* 59, 28–37.
- Chen, L., Chen, R., Wang, H., Liang, F., 2015. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int. J. Endocrinol.* 2015, 1–9.
- Dallaire, P., Marette, A., 2004. Obesity-linked insulin resistance: is nitric oxide the missing link. *Can. J. Diabetes* 28, 59–66.

- Del-Ben, C.M., António, J., Vilela, A., Alexandre, J., Crippa, D.S., Eduardo, J., Hallak, C., Labate, C.M., 2001. 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.* 23, 7–10.
- Fabbrini, E., Serafini, M., Colic Baric, I., Hazen, S.L., Klein, S., 2014. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes* 63, 976–981.
- Feoli, A.M.P., Macagnan, F.E., Piovesan, C.H., Bodanese, L.C., Siqueira, I.R., 2014. Xanthine oxidase activity is associated with risk factors for cardiovascular disease and inflammatory and oxidative status markers in metabolic syndrome: effects of a single exercise session. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014, 587083.
- Flecha, B.G., Llesuy, S., Boveris, A., 1991. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. *Free Radic. Biol. Med.* 93–100.
- Hameed, I., Masoodi, S.R., Mir, S.A., Nabi, M., Ghazanfar, K., Ganai Iqra Hameed, B.A., Ganai, B.A., 2015. Type 2 diabetes mellitus: from a metabolic disorder to an inflammatory condition. *World. Diabetes* 6, 598–612.
- Hamilton, M., 1959. Hamilton anxiety rating scale (HAM-A). *J. Med.* 61, 81–82.
- Hanasand, M., Omdal, R., Norheim, K.B., Göransson, L.G., Brede, C., Jonsson, G., 2012. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin. Chim. Acta* 413, 901–906.
- Hanyu, O., Yoshida, J., Abe, E., Hirayama, S., Miyake, K., Aizawa, Y., 2009. High-sensitivity CRP reflects insulin resistance in smokers. *J. Atheroscler. Thromb.* 16, 560–567.
- Hatch-Stein, J.A., Kelly, A., Gidding, S.S., Zemel, B.S., Magge, S.N., 2016. Sex differences in the associations of visceral adiposity, homeostatic model assessment of insulin resistance, and body mass index with lipoprotein subclass analysis in obese adolescents. *J. Clin. Lipidol.* 10, 757–766.
- He, C.-T., Lee, C.-H., Hsieh, C.-H., Hsiao, F.-C., Kuo, P., Chu, N.-F., Hung, Y.-J., 2014. Soluble form of receptor for advanced glycation end products is associated with obesity and metabolic syndrome in adolescents. *Int. J. Endocrinol.* 2014, 1–7.
- Henrique, I., D. M., RB, L., Lacerda, L.A., Formigoni, M., 2004. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev. Assoc. Med. Bras.* 50, 199–206.
- Jacka, F.N., Pasco, J.A., McConnell, S., Williams, L.J., Kotowicz, M.A., Nicholson, G.C., Berk, M., 2007. Self-reported depression and cardiovascular risk factors in a community sample of women. *Psychosomatics* 48, 54–59.
- Jansson, P.A., 2007. Endothelial dysfunction in insulin resistance and type 2 diabetes. *J. Intern. Med.* 262, 173–183.
- Johnson, A.R., Milner, J.J., Makowski, L., 2012. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunol. Rev.* 249, 218–238.
- Kan, C., Silva, N., Golden, S.H., Rajala, U., Timonen, M., Stahl, D., Ismail, K., 2013. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 36, 480–489.
- Kulkarni, R., Acharya, J., Ghasakabi, S., Goel, P., 2014. Thresholds of oxidative stress in newly diagnosed diabetic patients on intensive glucose-control therapy. *PLoS One* 9, e100897.
- Lanaspa, M.A., Sanchez-Lozada, L.G., Choi, Y.J., Cicerchi, C., Kanbay, M., Roncal-Jimenez, C.A., Ishimoto, T., Li, N., Marek, G., Duranay, M., Schreiner, G., Rodriguez-Turbe, B., Nakagawa, T., Kang, D.H., Sautin, Y.Y., Johnson, R.J., 2012. Uric acid induces hepatic steatosis by generation of mitochondrial oxidative stress: potential role in fructose-dependent and -independent fatty liver. *J. Biol. Chem.* 287, 40732–40744.
- Li, J.-L., Yang, Z., Wu, S., Kong, A.J., 2012. Relationship between endothelial nitric oxide synthase, insulin resistance and macrovascular disease in patients with acute myocardial infarction. *J. Int. Med. Res.* 40, 687–693.
- Liu, R., Kurose, T., Matsukura, S., 2001. Oral nicotine administration decreases tumor necrosis factor- $\alpha$  expression in fat tissues in obese rats. *Metabolism* 50, 79–85.
- Liu, R., Mizuta, M., Matsukura, S., 2003. Long-term Oral Nicotine Administration Reduces Insulin Resistance in Obese Rats. 458. pp. 227–234.
- Liu, T., Chen, W.Q., David, S.P., Tyndale, R.F., Wang, H., Chen, Y.M., Yu, X.Q., Chen, W., Zhou, Q., Ling, W.H., 2011. Interaction between heavy smoking and CYP2A6 genotypes on type 2 diabetes and its possible pathways. *Eur. J. Endocrinol.* 165, 961–967.
- Mabley, J.G., Pacher, P., Southan, G.J., Salzman, A.L., 2002. Nicotine reduces the incidence of type 1 diabetes in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300, 876–881.
- Maes, M., 1995. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 19, 11–38.
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y.S., Berk, M., 2011. A review on the oxidative and nitrosative stress (O & NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 676–692.
- Maffei, M., Barone, I., Scabia, G., Santini, F., 2016. The multifaceted Haptoglobin in the context of adipose tissue and metabolism. *Endocr. Rev.* 37, 403–416.
- Mansur, R.B., Brietzke, E., McIntyre, R.S., 2015. Is there a "metabolic-mood syndrome"? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 52, 89–104.
- Masulli, M., Riccardi, G., Galasso, R., Vaccaro, O., 2006. Relationship between smoking habits and the features of the metabolic syndrome in a non-diabetic population. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 16, 364–370.
- Meigs, J.B., 2007. Association of oxidative stress, insulin resistance, and diabetes risk phenotypes. *Epidemiol. Serv. Res.* 30, 1–12.
- Moreno, R., Moreno, D., 1998. Hamilton and montgomery – Åsberg depression rating scales. *Rev. Psiquiatr. Clin.* 25, 262–272.
- Morris, G., Berk, M., Klein, H., Walder, K., Galecki, P., Maes, M., 2016. Nitrosative stress, hypernitrosylation, and autoimmune responses to nitrosylated proteins: new pathways in neurodegenerative disorders including depression and chronic fatigue syndrome. *Mol. Neurobiol.* 1–21.
- Moylan, S., Maes, M., Wray, N.R., Berk, M., 2012. The neurodegenerative nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol. Psychiatry* 18, 595–606.
- Moylan, S., Berk, M., Dean, O.M., Samuni, Y., Williams, L.J., Neil, O., Hayley, A., Pasco, A.C., Anderson, J.A., Jacka, G., Maes, F.N., 2014. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 45, 46–62.
- Moylan, S., Gustavson, K., Overland, S., Karevold, E.B., Jacka, F.N., Pasco, J.A., Berk, M., 2015. The impact of maternal smoking during pregnancy on depressive and anxiety behaviors in children: the Norwegian mother and child cohort study. *BMC Biol.* 13, 1–12.
- Navarro-González, J.A., García-Benayas, C., Arenas, J., 1998. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. *Clin. Chem.* 44, 679–681.
- 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.
- Onat, A., Hergenc, G., Türkmen, S., Yazici, M., Sari, I., Can, G., 2006. Discordance between insulin resistance and metabolic syndrome: features and associated cardiovascular risk in adults with normal glucose regulation. *Metabolism* 55, 445–452.
- Onat, A., Ozhan, H., Esen, A.M., Albayrak, S., Karabulut, A., Can, G., Hergenc, G., 2007. Prospective epidemiologic evidence of a "protective" effect of smoking on metabolic syndrome and diabetes among Turkish women-Without associated overall health benefit. *Atherosclerosis* 193, 380–388.
- Owczarczyk-Sazonek, A.B., Nowicki, R., 2015. The association between smoking and the prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. *Post. Dermatol. i Alergol.* 5, 331–336.
- Panis, C., Herrera, A.C.S.A., Victorino, V.J., Campos, F.C., Freitas, L.F., De Rossi, T., Colado Simão, A.N., Cecchini, A.L., Cecchini, R., 2012. Oxidative stress and hematology profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 133, 89–97.
- Pergola, G., Di Roma, P., Paoli, G., Guida, P., Pannacchiulli, N., Giorgino, R., 2007. Haptoglobin serum levels are independently associated with insulinemia in overweight and obese women. *J. Endocrinol. Invest.* 30, 399–403.
- Rasgon, N., Jarvik, L., 2004. Insulin resistance, affective disorders, and Alzheimer's disease: review and hypothesis. *J. Gerontol.* 59, 178–183.
- Roncal-Jimenez, C.A., Lanaspa, M.A., Rivard, C.J., Nakagawa, T., Sanchez-Lozada, L.G., Jalal, D., Andres-Hernando, A., Tanabe, K., Madero, M., Li, N., Cicerchi, C., McFann, K., Sautin, Y.Y., Johnson, R.J., 2011. Sucrose induces fatty liver and pancreatic inflammation in male breeder rats independent of excess energy intake. *Metabolism* 60, 1259–1270.
- Schaer, C. a., Deuel, J.W., Bittermann, a.G., Rubio, I.G., Schoeden, G., Spahn, D.R., Wepf, R. a., Vallelan, F., Schaar, D.J., 2013. Mechanisms of haptoglobin protection against hemoglobin peroxidation triggered endothelial damage. *Cell Death Differ.* 20, 1569–1579.
- Schenk, S., Saberi, M., Olefsky, J.M., 2008. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.* 118, 2992–3002.
- Sharma, A.N., Bauer, I.E., Sanches, M., Galvez, J.F., Zunta-Soares, G.B., Quevedo, J., Kapczynski, F., Soares, J.C., 2014. Common biological mechanisms between bipolar disorder and type 2 diabetes: focus on inflammation. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 54, 289–298.
- Shen, Q., Bergquist-Beringer, S., 2013. Relationship between major depression and insulin resistance: does it vary by gender or race/ethnicity among young adults aged 20–39 years? *J. Diabetes* 5, 471–481.
- Silva, N., Atlantis, E., Ismail, K., 2012. A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes? *Curr. Psychiatry Rep.* 14, 8–14.
- Soriguer, F., Goday, A., Bosch-Comas, A., Bordiú, E., Calle-Pascual, A., Carmena, R., Casamitjana, R., Castaño, L., Castell, C., Catalá, M., Delgado, E., Franch, J., Gaztambide, S., Gorbés, J., Gomis, R., Gutiérrez, G., López-Alba, A., Martínez-Larrad, M.T., Menéndez, E., Mora-Peces, I., Ortega, E., Pascual-Manich, G., Rojo-Martínez, G., Serrano-Rios, M., Valdés, S., Vázquez, J.A., Vendrell, J., 2012. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 55, 88–93.
- Stafford, L., Berk, M., Jackson, H.J., 2013. Tobacco smoking predicts depression and poorer quality of life in heart disease. *BMC Cardiovasc. Disord.* 13, 1–10.
- Styskal, J., Van Remmen, H., Richardson, A., Salmon, A.B., 2012. Oxidative stress and diabetes: what can we learn about insulin resistance from antioxidant mutant mouse models? *Free Radic. Biol. Med.* 52, 46–58.
- Sun, Y., Hu, S., XH, Z., J, S., CH, Z., ZJ, Z., 2006. Plasma levels of vWF and NO in patients with metabolic syndrome and their relationship with metabolic disorders. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 35, 315–318.
- Szulinska, M., Piorunek, T., Suliburska, J., Puppek-Musialik, D., Kupcz, J., Drzymala-Czyz, S., Bogdanski, P., 2013. Evaluation of insulin resistance, tumor necrosis factor alpha, and total antioxidant status in obese patients smoking cigarettes. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 17, 1916–1922.
- Tangvarasittichai, S., 2015. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J. Diabetes* 6, 456–480.
- Ueyama, J., Kondo, T., Imai, R., Kimata, A., Yamamoto, K., Suzuki, K., Inoue, T., Ito, Y., Miyamoto, K.I., Hasegawa, T., Hamajima, N., 2008. Association of serum NOx level with clustering of metabolic syndrome components in middle-aged and elderly general populations in Japan. *Environ. Health Prev. Med.* 13, 36–42.
- 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., 2013. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. *Neurosci. Lett.* 544, 136–140.

- Venturini, D., Simão, A.N.C., Dichi, I., 2015. Advanced oxidation protein products are more related to metabolic syndrome components than biomarkers of lipid peroxidation. *Nutr. Res.* 35, 759–765.
- Vilela, J.A.A., Crippa, J.A.S., Del-Ben, 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.
- Wang, C., Wang, Y., Wu, J., Liu, S., Zhu, Y., Lv, S., Lin, P., Wang, X., Xu, Y., Yu, S., Chen, G., Xiang, Q., 2015. Current smoking dose-dependently associated with decreased  $\beta$ -cell function in chinese men without diabetes. *J. Diabetes Res.* 2015, 1–9.
- Xu, T., Guo, L., Wang, P., Song, J., Le, Y., Violet, B., Miao, C., 2012. Chronic exposure to nicotine enhances insulin sensitivity through  $\alpha 7$  N. *PLoS One* 7, e51217.
- Ye, J., 2011. Adipose tissue vascularization: its role in chronic inflammation. *Curr. Diabetes Rep.* 11, 203–210.
- Zhou, Q.G., Zhou, M., Lou, A.J., Xie, D., Hou, F.F., 2010. Advanced oxidation protein products induce inflammatory response and insulin resistance in cultured adipocytes via induction of endoplasmic reticulum stress. *Cell. Physiol. Biochem.* 26, 775–786.

**ARTIGO 2- ANTIOXIDANT CAPACITY OF N-ACETYL-CYSTEINE AND BUPROPION HYDROCHLORIDE IN *IN VITRO* MODELS**

**BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY**

Kamila Landucci Bonifácio<sup>1</sup>, Ana Paula Michelin<sup>1</sup>, Luciana Higachi<sup>1</sup>, Andressa Keiko Matsumoto<sup>1</sup>, Carine Coneglian de Farias<sup>1</sup>, Laura de Oliveira Semeão<sup>1</sup>, Rúbia Casagrande<sup>2</sup>, Estefânia Gastaldello Moreira<sup>1</sup>, Marcela Maria Baracat<sup>2</sup>, Décio Sabbatini Barbosa<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup> Health Sciences Postgraduate Program, State University of Londrina, Londrina, Paraná, Brazil

<sup>2</sup> Department of Pharmaceutical Sciences, State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil

<sup>3</sup>Department of Clinical and Toxicological Analysis, State University of Londrina, Londrina, PR, Brazil

\* Corresponding author at: <sup>4</sup>Department of Clinical and Toxicological Analysis, State University of Londrina, Av. Robert Koch, 60. Vila Operária, 86038-440, Londrina, PR, Brazil. E-mail address: [sabatini@uel.br](mailto:sabatini@uel.br) (D.S. Barbosa).

## Abstract

Bipolar disorder (BD) is a chronic psychiatric disorder widely studied for affecting 1 to 3% of the population. In addition, there is a high rate of smokers with BD comorbidity. Oxidative stress (OS) is an unbalance between oxidizing substances and antioxidant compounds and there are studies that prove that OS is related to the pathophysiology of BD. The aim of this study was to verify if the drugs used in the treatment of BD, i.e., lithium carbonate (Li) and N-acetylcysteine (NAC), and tobacco use disorder (TUD), i.e., bupropion hydrochloride (BUP), have antioxidant activity through the colorimetric tests 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazil (DPPH•), 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid (ABTS•+) and in the respiratory burst assay conducted with human neutrophils. Data from the respiratory burst were transformed into logarithms (ln) and analyzed by analysis of variance (ANOVA) complemented by Tukey Kramer's test. The mean value of the control group was 10.69 counts per minute (C.P.M.), which was significantly decreased by NAC ( $4.62 \pm 0.03$  C.P.M.) and BUP ( $7.51 \pm 0.17$  C.P.M.) but not by Li ( $10.40 \pm 0.03$  C.P.M.). For the colorimetric assays, the inhibitory concentrations 50% (IC<sub>50</sub>) were calculated using hyperbolic curve. In the DPPH• test, the IC<sub>50</sub> for NAC was 5.47 µg/mL while for BUP was 49.48 µg/mL. In the ABTS•+ test, the IC<sub>50</sub> were 1.21 µg/mL for NAC, 13.94 µg/mL for BUP and 748.76 µg/mL for Li. In conclusion, this study showed that NAC had the best antioxidant activity *in vitro* because it performed better in the three assays employed. This chemical structure-related antioxidant capacity suggests a possible neuroprotective mechanism for NAC and BUP independent of their classic pharmacological mechanism of action.

**Keywords:** Oxidative stress, Bipolar disorder, Respiratory burst, Antioxidant potential

## Abbreviations

BD: bipolar disorder; TUD: tobacco use disorder; ROS: reactive oxygen species; RNS: reactive nitrogen species; OS: oxidative stress; NAC: N-acetylcysteine; Li: lithium; BUP: bupropion hydrochloride; ABTS: 2,2'-azinobis (3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid); DPPH: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl; DMSO: dimethylsulfoxide; C.P.M: counts per minute; PMA: phorbolmyristate acetate, IC<sub>50</sub>: mean inhibitory concentrations.

## 1. Introduction

Bipolar disorder (BD) is a recurrent chronic disease characterized by fluctuations in mood. It affects more than 1% of the world's population, regardless of nationality, ethnicity or socioeconomic status. BD is a major cause of disability among young people, leading to cognitive and functional impairments, as well as having a high mortality rate, particularly by suicide (1). In addition, this disorder has been associated with high levels of inflammatory markers and cerebral atrophy (2). High smoking rates have been described in BD and are associated with worse improvement results in these patients. Nicotine is the main active compound found in tobacco and is highly addictive (3). In the patients with mental disorder, 50-80% have tobacco use disorder (TUD) compared to the general population, which has a propensity of approximately 24%. The presence of smoking increases the clinical severity in patients with mental disorders, and this generates higher costs to the patient's health, as well as higher public costs (4). The production of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) are increased in pathological conditions such as Parkinson's, schizophrenia and BD as a consequence of endogenous and exogenous stimuli. Once beyond the capacity of cellular redox balance, excess ROS and RNS cause oxidative damage to DNA, proteins, lipids and carbohydrates (5). The relationship between oxidative stress (OS) and the development of affective disorders can arise from the fact that the nervous system is particularly vulnerable to oxidative damage due to: 1) the use of oxygen resulting in the production of free radicals; 2) the high content of unsaturated fatty acids which are substrates for oxidation; 3) ineffective defense mechanisms against free radicals and 4) a high concentration of metallic ions such as iron and copper (6).

It has been suggested that some drugs used for the treatment of BD and/or TUD, might exert antioxidant effects.

Among mood stabilizing drugs, lithium (Li) is the first-line treatment for BD (7,8) and its neuroprotective and neurotrophic actions have been reported both *in vitro* and *in vivo* (9). The mechanism of action is highly complex and not completely elucidated, however, studies show

that Li modulates gene expression, cell membrane transport, and ion distribution (10), depletes inositol (11), and also regulates the arachidonic acid cascade in the brain (12). In addition, in animal models of mania, Li was reported to decrease the OS in postmortem prefrontal cortex (13) as well as to prevent lipid oxidation and DNA damage and to exert an antioxidant effect apparently through modulation of the levels of superoxide (SOD) and catalase (14).

N-acetylcysteine (NAC) is recommended for the adjunctive pharmacological treatment of depressive episodes of BD-type 2 in the updated guidelines for the treatment of BD Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) 2013 (8). Moreover, Prado et al (2015) showed that treatment with NAC might significantly augment the efficacy of behavioral therapy in the treatment of TUD (15). NAC is a precursor molecule of glutathione and is widely used as a nutritional supplement with antioxidant activities. Preclinical studies suggest that NAC can modulate pathophysiological processes that are involved in various psychiatric and neurological diseases (16).

Bupropion hydrochloride (BUP), an antidepressant belonging to the class of aminoketones, has been used for smoking cessation (17). The classic mechanism of action is inhibition of dopamine and noradrenaline reuptake. However, there are indications that BUP is a potent non-competitive nicotinic receptor antagonist (18); a norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor (19); and that it has an antioxidant action by increasing total antioxidant capacity and reducing malondialdehyde levels significantly in an animal model (20).

Based on the above considerations, the aim of this study was to evaluate drugs commonly used in the treatment of BD and TUD, i.e., Li, NAC and BUP in *in vitro* models in order to identify possible chemical structure-related antioxidant activities.

## **2. Material and Methods**

### **2.1 Chemicals**

The drugs, which had their antioxidant activities evaluated, were lithium carbonate (Carbolitium®, Eurofarma), bupropion hydrochloride (Bup®, Eurofarma) and N-acetyl-cysteine

(NAC, manipulated formulation- Gemini®). For the evaluation, the drugs were diluted in dimethylsulfoxide (DMSO: Synth, Brazil). The reagents used for the assays were: luminol (Acros, USA) and phorbolmyristate acetate (PMA), histopaque (1077 and 1119) 2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS) and 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) all from Sigma-Aldrich, USA .

### 2.2 Production of ROS by human neutrophils (*respiratory burst*)

The ROS production by neutrophils was evaluated by chemiluminescence according to the methodology described by (23,24) in a microplate reader (Victor X-3, PerkinElmer™, USA). Human neutrophils were isolated from blood by histopaque ficoll concentration gradient and centrifugation. The respiratory burst was induced by PMA in the presence of  $10^{-2}$ M NAC, Li, BUP or phosphate buffer saline (PBS: control group). All drugs were diluted in DMSO 99,9%, which has been shown to be innocuous in this assay (data not published from our laboratory). The reaction medium in each well was composed of 200  $\mu$ L of neutrophils ( $2.5 \times 10^6$  cells/mL), 50  $\mu$ L of 20 mM luminol, 10  $\mu$ L of  $10^{-2}$ M of each drug or PBS and 50  $\mu$ L of 5mM PMA. The readings were registered for 60 minutes (one reading/min) at the temperature of  $30^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 1$ ) at a response range of 300-620nm. Each drug was evaluated using 10 replicates. For each replicate the peak value was determined from the kinetic curve and expressed in counts per minute (C.P.M.).

### 2.3 ABTS<sup>•+</sup> radical cation removal assay

The ability to scavenge the ABTS<sup>•+</sup> free radical was carried out according to Sánchez-González, Jiménez-Escrig, Saura-Calixto with some modifications (21). ABTS<sup>•+</sup> solution was obtained after the reaction of 7mM of ABTS and 2.45mM of potassium persulfate. This solution is diluted in 0.1M phosphate buffer (pH=7.4) to reach absorbance between 0.7-0.8 at 730nm. The concentrations of the drugs used were 0.523-2.77  $\mu$ g/mL for NAC, 2.07-27.68  $\mu$ g/mL for BUP, and 299.40-2579.85  $\mu$ g/mL for Li and each concentration was analysed in triplicate. Suppression of the colored radical in the reaction medium was monitored by decreasing the

absorbance using 0.1M phosphate buffer as blank. A positive control was prepared without the presence of the drugs and its absorbance was considered to reflect 100% of free radicals in the solution. Through this value, it was possible to calculate the % of activity according to the equation I and find IC<sub>50</sub> values for each drug.

Equation I: % of activity =  $[1 - (\text{sample absorbance} / \text{control absorbance})] \times 100$ .

#### 2.4 DPPH<sup>•</sup> free radical reduction assay

The ability of the drugs in removing free radicals through the donation of protons was evaluated using the methodology described by (22). The concentrations used were 2.21-17.70 µg/mL for NAC, 6.63-132.66 µg/mL for BUP and 299.40-7954.9 µg/mL for Li and each concentration was ran in triplicate. The drugs were added in a reaction medium containing 1 mL of 100mM acetate buffer (pH = 5.5), 1 mL of absolute ethanol and 0.5 mL of 250 µM DPPH<sup>•</sup> ethanolic solution. Additionally a blank solution containing the reaction medium except for DPPH<sup>•</sup> was ran as well as a positive control solution, which contained the reaction medium including the DPPH<sup>•</sup>. The reduction of the DPPH<sup>•</sup> radical was determined by the change in the solution absorbance at 517 nm. The positive control indicates the maximum free radical concentration of DPPH<sup>•</sup> present in the solution, i.e., 100% and is used to calculate the proton donation potential (% of activity) of the drugs under study according to the equation I described above.

#### 2.5 Statistical analysis

For the colorimetric methodologies (ABTS and DPPH) the % activity was calculated according to the equation I and the concentration of each drug necessary to inhibit the oxidative process by 50% (IC<sub>50</sub>) was determined from a hyperbolic curve using the GraphPadPrism® software, version 3.02. For the respiratory burst, the peak values were transformed into logarithms (ln), and analysed by one-way ANOVA complemented by Tukey-Kramer's test. The results were considered statistically significant if p-value <0.05.

### 3. Results

#### 3.1 NAC and BUP decrease the production of ROS produced by neutrophils

As shown in Figure 4, the mean peak value ( $\pm$  standard deviation) of neutrophil control was 10.69 ( $\pm$ 0.02) C.P.M. whereas the mean peak values for the drugs were 4.62 ( $\pm$ 0.03) for NAC, 10.40 ( $\pm$ 0.03) for Li and 7.51 ( $\pm$ 0.17) for BUP. One-way ANOVA complemented with Tukey indicated that both NAC and BUP significantly decreased free radical levels compared to control and Li. Moreover, it also indicated a significant difference between NAC and BUP, being NAC more effective than BUP in reducing free radical levels.

#### 3.2 Free radical scavenging assay

In the ABTS<sup>••</sup> assay the linearity ( $r^2$ ) observed with NAC was 0.9487 between 0.523  $\mu$ g/mL and 2.77  $\mu$ g/mL. The maximum activity was 82.70% observed in the concentration of 2.77  $\mu$ g/mL and  $IC_{50}$  was 1.21  $\mu$ g/mL (Figure 5A). The BUP linearity was 0.9646 between 2.07  $\mu$ g/mL and 27.68  $\mu$ g/mL. The maximum activity was 66.46% at the concentration of 27.68  $\mu$ g/mL and  $IC_{50}$  was 13.94  $\mu$ g/mL (Figure 5B). The linearity of Li was 0.9824 between 299.40  $\mu$ g/mL and 2579.85  $\mu$ g/mL. The maximum activity was 92.90% at the concentration of 2579.85  $\mu$ g/mL and  $IC_{50}$  was 748.76  $\mu$ g/mL (Figure 5C).

In the DPPH<sup>•</sup> assay, the linearity for NAC was 0.9716 between 1.70  $\mu$ g/mL and 11.95  $\mu$ g/mL. The maximum activity was 92.07% observed in the concentration of 11.95  $\mu$ g/mL and  $IC_{50}$  was 5.47  $\mu$ g/mL (Figure 6A). BUP linearity was 0.9711 between 6.63  $\mu$ g/mL and 66.30  $\mu$ g/mL. The maximum activity was 57.0% at the concentration of 66.30  $\mu$ g/mL and  $IC_{50}$  was 49.48  $\mu$ g/mL (Figure 6B). Li lacked proton donor activity in this assay.

### 4. Discussion

The first major finding of this study is that NAC had the best antioxidant activity *in vitro* in the three assays employed. BUP presented an intermediate activity and Li did not inhibit ROS

production by neutrophils (concentration  $10^{-2}$  M) nor presented proton donor activity in the DPPH $\cdot$  assay. The only positive result for Li was that it presented electron donor activity to the radical cation ABTS $^{+\cdot}$ .

NAC is a precursor of glutathione which is the main encephalic antioxidant (25). In fact, studies have suggested that one of the mechanisms of action of NAC involves its antioxidant modulation as a direct scavenger of ROS and RNS (26,16). NAC is a modified version of the amino acid cysteine with an acetyl group attached to its nitrogen atom helping its transport through the membranes (27). Our results demonstrated that NAC was a potent stabilizer of radicals, donating electrons to the cation ABTS $^{+\cdot}$  and protons to DPPH $\cdot$ . The activity in the DPPH $\cdot$  test and respiratory burst can be justified because the resonance of the NAC carboxylic acid has the ability to release the hydrogen from the hydroxyl group as a proton and to stabilize the radical DPPH $\cdot$ . The donation of the electron to the radical cation ABTS $^{+\cdot}$  possibly occurred from the electronegative NAC sulfur molecule. All in all, as a thiol, NAC may have its antioxidant activity attributed to its fast reactions with  $\cdot\text{OH}$ ,  $\cdot\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}_3 \cdot^-$  and thiyl radicals as well as to restitution of impaired targets in vital cellular components (28). Our results also showed that NAC ( $10^{-2}$ M) inhibited the production of ROS by neutrophils induced by PMA, which has also been reported by Sadowska *et al.* (2005) at the concentration of  $10^{-3}$  M (29). The other drug evaluated in the present study was the antidepressant BUP, which is widely used in smoking cessation programs. Studies from the literature support that some antidepressants are able to modulate NO synthesis and nitrosative stress-associated signaling cascades (30,31). Similarly to NAC, BUP also presented antioxidant activity *in vitro* stabilizing the ABTS $^{+\cdot}$  and DPPH $\cdot$  radicals, even though the  $\text{IC}_{50}$  were higher than NAC. BUP stabilization of the ABTS $^{+\cdot}$  radical possibly resulted from the donation of a pair of electrons by the secondary amine group present in the BUP molecule. The antioxidant activity verified in the DPPH $\cdot$  test and in the respiratory burst can be explained because beside the ketone group there is a carbon linked to a hydrogen. This bonding of the hydrogen molecule with the carbon can resonate with the double bond present in the ketone, thus releasing the hydrogen in proton form and stabilizing the DPPH $\cdot$  radical radical in the reaction (32).

Lithium salts are commonly used in the treatment of BD to reduce symptoms of mania (33). Li presented *in vitro* antioxidant activity only in the ABTS<sup>•+</sup> methodology. A hypothesis for this electron donation would be the dissociation of Li in the reaction medium, exposing the carbonate, which has oxygen with free electrons and could bind to the ABTS<sup>•+</sup> radical and to stabilize it. In this way, Li ability to donate electrons is not related to the Li atom itself, as it has a positive charge. Shao; Young; Wang (2005) (34) reported that chronic exposure of primary cortical brain cells to therapeutic concentrations of Li inhibited glutamate-induced cell death, DNA fragmentation, lipid peroxidation and also protein oxidation. In this same study, they reported that Li reduced ROS levels, which in part may be due to its involvement in calcium level buffering and stabilization of mitochondrial functions due to its antioxidant potential in biological systems.

Some limitations should be considered when interpreting the results of our study. Firstly, although we have worked with human cells in the respiratory burst assay, it is an *in vitro* study and the results can not be directly extrapolated to *in vivo* or *ex vivo* models. Secondly, differences during the donation of hydrogen between the DPPH, ABTS test and respiratory burst test may occur as a consequence of the different matrix evaluated (i.e., cells versus chemicals).

## 5. Conclusion

In conclusion, our findings showed that NAC and BUP have antioxidant activity *in vitro*, with the ability to donate electrons and protons, in order to stabilize free radicals in the colorimetric methodologies as well as to inhibit/stabilize free radicals produced by neutrophils in the respiratory burst assay. Li presented only electron-donor activity which is possibly related to the carbonate and not to Li itself. The antioxidant capacities of NAC, BUP and, to a lesser extent, Li described in the present study suggest that these drugs may have a chemical-structure related protective mechanism against OS when used for BD or TUD on the top of their traditional pharmacological action modulating neurotransmission.

**Conflict of interest**

There are none conflicts of interest with any of the authors

**Acknowledgements**

The authors acknowledge the Health Sciences Postgraduate Program of the State University of Londrina, Brazil, and the Ministry for Sciences and Technology of Brazil (CNPq).

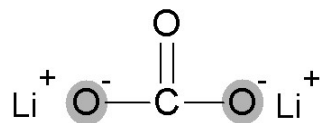


Figure 1: Chemical structure of lithium carbonate.

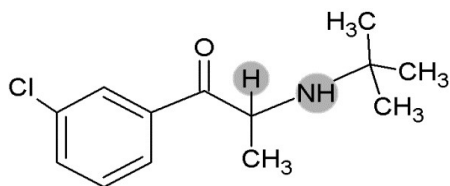


Figure 2: Chemical structure of bupropion hydrochloride.

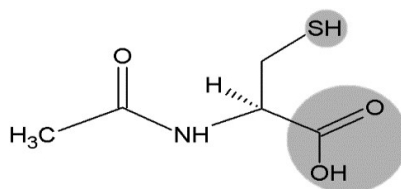


Figure 3: Chemical structure of n-acetylcysteine.

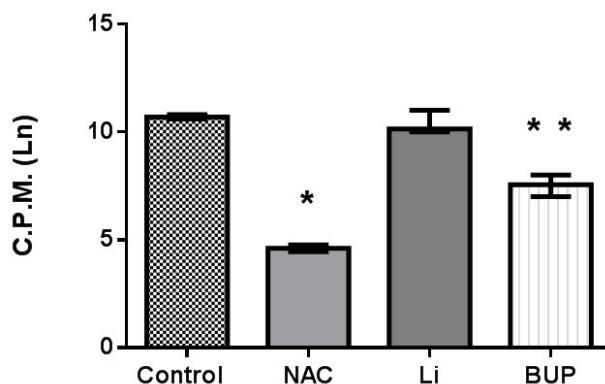


Figure 4: Activation of human neutrophils by PMA in the absence (control) or presence of drugs. Each group was composed by 10 replicates and in each replicate the peak value from the kinetic curve (obtained each other minute for 60 minutes) was considered. Data (counts per minute – C.P.M.) were transformed into logarithm neperian (ln) and evaluated by one-way ANOVA complemented with Tukey-Kramer. \* $p < 0.001$  compared with control, lithium carbonate (Li) and bupropion hydrochloride (BUP); \*\*  $p < 0.001$  compared with control, N-Acetylcysteine (NAC) and lithium carbonate (Li).

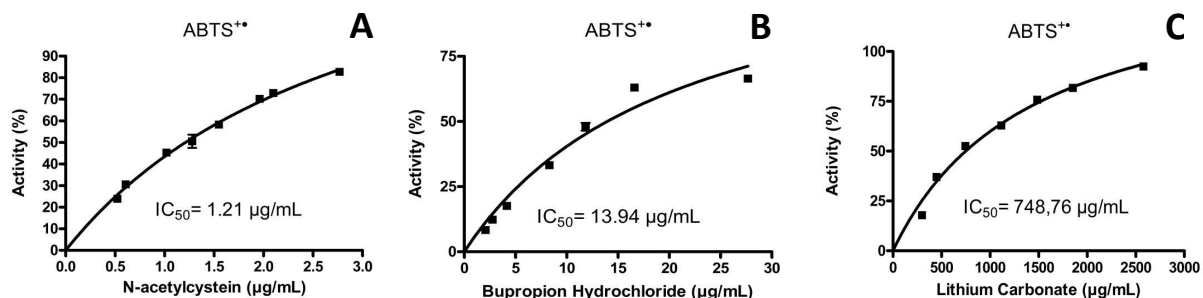


Figure 5: Free radical scavenging activity of N-acetylcystein (A), bupropion hydrochloride (B) and lithium carbonate (C) in the ABTS\*\* assay. Data are means  $\pm$  standard error mean (SEM) of triplicate values and are presented as percentage of inhibition relative to control determined by GraphPadPrism® software, version 3.02, using hyperbolic curve.

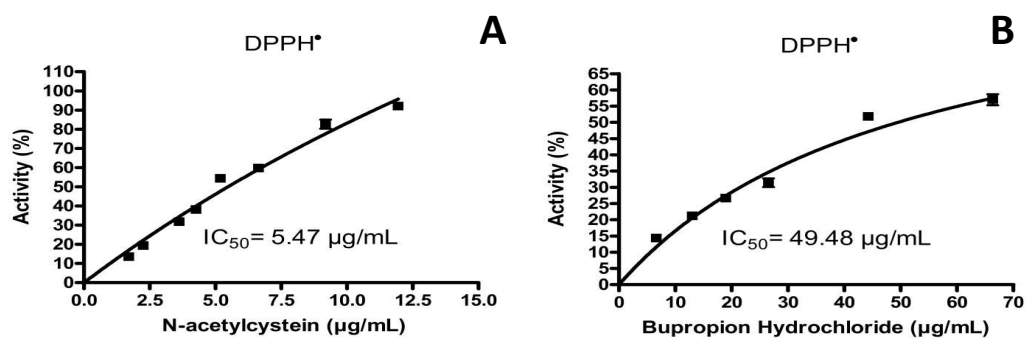


Figure 6: Free radical scavenging activity of N-acetylcystein (A) and bupropion hydrochloride (B) in the DPPH\* assay. Data are means  $\pm$  standard error mean (SEM) of triplicate values and are presented as percentage of inhibition relative to control determined by GraphPadPrism® software, version 3.02, using hyperbolic curve.

## Reference

1. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Üstün T, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011;16:1234–46.
2. Robinson L, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross sectional evidence. *Bipolar Disord*. 2006;8(2):103–16.
3. Heffner J, Strawn J, DelBello M, Strakowski S, Anthenelli R. The Co-occurrence of Cigarette Smoking and Bipolar Disorder: Phenomenology and Treatment Considerations. *Bipolar Disord*. 2013;13(0):439–53.
4. Hidalgo-mazzei D, Undurraga J, Reinares M, Bonnín M, Sáez C, Mur M, et al. The real world cost and health resource utilization associated to manic episodes: The MANACOR study. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015; 8(2):55–64.
5. Kern JC, Kehrer JP. Free radicals and apoptosis: relationships with glutathione, thioredoxin and the BCL family of proteins. *Front Biosci*. 2005; 10:1727–38.
6. Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, Stycze'n K, Szewczyk B, Kotarska K, et al. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Reports*. 2013;65(6):1558–71.
7. Haeberle A, Greil W, Russmann S, Grohmann R. Mono- and combination drug therapies in hospitalized patients with bipolar depression . Data from the European drug surveillance program AMSP. *Biomed Cent psychiatry*. 2012;12:1–7.
8. Yatham L, Kennedy S, Parikh S, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT ) and International Society for Bipolar Disorders ( ISBD ) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder : update 2013. *Bipolar Disord*. 2013;15:1–44.
9. Machado-Vieira R, Manji H, Zarate C. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord*. 2010;11(Suppl 2):92–109.
10. Alda M. Lithium In The Treatment Of Bipolar Disorder: Pharmacology And Pharmacogenetics. *Mol Pain*. 2015;20(6):661–70.
11. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact , reward learning , or incentive salience ? *Brain Reserach Rev*. 1998;28:309–69.
12. Albayrak A, Halici Z, Polat B, Karakus E, Cadirci E, Bayir Y, et al. Protective effects of lithium: A new look at an old drug with potential antioxidative and anti-inflammatory effects in an animal model of sepsis. *Int Immunopharmacol*. 2013;16(1):35–40.
13. Macêdo DS, Lucena DF De, Isabelle A, Queiroz G, Cordeiro RC, Araújo MM, et al. Effects of lithium on oxidative stress and behavioral alterations induced by lisdexamfetamine dimesylate: Relevance as an animal model of mania. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;43:230–7.

14. Jornada LK, Valvassori SS, Steckert A V, Moretti M, Mina F, Ferreira CL, et al. Lithium and valproate modulate antioxidant enzymes and prevent ouabain-induced oxidative damage in an animal model of mania. *J Psychiatr Res.* 2011;45(2):162–8.
15. Prado E, Maes M, Piccoli LG, Baracat M, Barbosa DS, Franco O, et al. N -acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. *Redox Rep.* 2015;20(5):215–22.
16. Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: Current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci.* 2011;36(2):78–86.
17. Todor I, Popa A, Neag M, Muntean D, Bocsan C, Buzoianu A, et al. Evaluation of a potential metabolism-mediated drug-drug interaction between atomoxetine and bupropion in healthy volunteers. *J Pharm Pharm Sci.* 2016;19(2):198–207.
18. Weinberger A, Vessicchio J, Sacco K, Creeden C, Chengappa K, George T. A Preliminary Study of Sustained-Release Bupropion for smoking cessation in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;100(2):130–4.
19. Li D-J, Tseng P-T, Chen Y-W, Wu C-K, Lin P-Y. Significant treatment effect of bupropion in patients with bipolar disorder but similar phase-shifting rate as other antidepressants: A meta-analysis following the PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(13):e3165.
20. Ketsuwan N, Leelarungrayub J, Banchonglikitkul C, Province CM, Province PT. Effects of Thai medicinal plant, *Vernonia cinerea* Less. extract on catecholamine , oxidative stress and chromosome aberration in nicotine-treated rats. *J Assoc Med Sci.* 2017;50(2):262–74.
21. Sánchez-González I, Jiménez-Escrig A, Saura-Calixto F. In vitro antioxidant activity of coffees brewed using different procedures (Italian, espresso and filter). *Food Chem.* 2005;90:133–9.
22. Casagrande R, Georgetti SR, Verri WA, Borin MF, Lopez RF V, Fonseca MJ V. In vitro evaluation of quercetin cutaneous absorption from topical formulations and its functional stability by antioxidant activity. *Int J Pharm.* 2007;328:183–90.
23. Freitas M, Porto G, Lima JLFC, Fernandes E. Isolation and activation of human neutrophils in vitro . The importance of the anticoagulant used during blood collection. *Clin Biochem.* 2008;41:570–5.
24. Huber K, Krötz-Fahning M, Hock B. Respiratory burst as a biomarker for stress responses. *Protoplasma.* 2006;229:221–4.
25. Santos P, Herrmann AP, Benvenuto R, Noetzold G, Giongo F, Gama CS, et al. Anxiolytic properties of N-acetylcysteine in mice. *Behav Brain Res.* Elsevier B.V.; 2017;317(317):461–9.
26. Zhu Y, Gu Y, Mo J, Shi J, Qiao S, Lai H. Toxicology in Vitro N-acetyl cysteine protects human oral keratinocytes from Bis-GMA-induced apoptosis and cell cycle arrest by inhibiting reactive oxygen species-mediated mitochondrial dysfunction and the PI3K / Akt pathway. *Toxicol Vitr. .;* 2015;29(8):2089–101.

27. Desjardins D, Cacho-Valadez B, Liu J-L, Wang Y, Yee C, Bernard K, et al. Antioxidants reveal an inverted U-shaped dose-response relationship between reactive oxygen species levels and the rate of aging in *Caenorhabditis elegans*. *Aging Cell*. 2016;1–9.
28. Samuni Y, Goldstein S, Dean OM, Berk M. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830:4117–29.
29. Sadowska AM, Vertongen T, Schippers G, Radomska-lesniewska D, Heytens E, Backer WA De. Effect of N -acetylcysteine on neutrophil activation markers in healthy volunteers: In vivo and in vitro study. *Pharmacol Reserach*. 2006; 53:216–25.
30. Behr GA, Moreira CF, Frey BN. Preclinical and Clinical Evidence of Antioxidant Effects of Antidepressant Agents: Implications for the Pathophysiology of Major Depressive Disorder Antioxidants: Background. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012:1–12.
31. Dhir A, Kulkarni SK. Involvement of nitric oxide (NO) signaling pathway in the antidepressant action of bupropion, a dopamine reuptake inhibitor. *Eur J Pharmacol*. 2007;568(1–3):177–85.
32. Farias CC De, Bonifácio KL, Matsumoto AK, Casagrande R, Moreira EG, Barbosa DS. Comparison of the antioxidant potential of antiparkinsonian drugs in different in vitro models. *Brazilian J Pharm Sci*. 2014;50(4):819–26.
33. Nciri R, Salah Allagui M, Croute F, Vincent C, Elfeki A. Effets chroniques de faibles doses de carbonate de lithium chez la souris. Relations entre statut oxydant et modifications fonctionnelles et structurales des reins et du cerveau. *Comptes Rendus - Biol*. 2008;331(1):23–31.
34. Shao L, Young LT, Wang J. Chronic Treatment with Mood Stabilizers Lithium and Valproate Prevents Excitotoxicity by Inhibiting Oxidative Stress in Rat Cerebral Cortical Cells. *Biol Psychiatry*. 2005;58:879–84.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No primeiro artigo concluímos que a RI e o aumento da glicotoxicidade não estão associados aos transtornos de humor, depressão ou transtorno bipolar. Há, no entanto, um efeito pequeno, mas significativo na gravidade dos transtornos do humor, nos níveis de glicose e no número de episódios de humor no índice de glicotoxicidade. A RI e a função das células  $\beta$  estão fortemente relacionadas aos biomarcadores EO&N, enquanto as vias EO&N ativadas podem promover a toxicidade da glicose. Além disso, esse trabalho demonstrou que os marcadores inflamatórios foram associados aos índices de HOMA e glicotoxicidade, sendo a Hp associada positivamente com o índice glicotóxico que indica uma inflamação aumentada, enquanto a associação inversa com HOMA-IR poderia indicar efeitos protetores. Finalmente, independentemente da inflamação e dos marcadores de EO, o TUT foi inversamente relacionado ao HOMA-IR e à insulina, mas não ao índice glicotóxico, pois a fumaça do cigarro contém muitos produtos químicos e continua por ser esclarecido se alguns deles melhoram ou atenuam a RI.

Verificamos no segundo artigo que tanto a NAC como o BUP possuem atividade antioxidante *in vitro*, com a capacidade de doar elétrons e prótons, a fim de estabilizar os radicais livres nas metodologias colorimétricas, bem como inibir/estabilizar os radicais livres produzidos pelos neutrófilos nas vias do *burst* respiratório. O Li apresentou apenas uma atividade doadora de elétrons, possivelmente relacionada ao carbonato e não ao próprio Li. As capacidades antioxidantes da NAC, BUP e, em menor grau do Li, descritas no presente estudo sugerem que esses medicamentos podem ter um mecanismo protetor relacionado à estrutura química contra o EO quando usado para o tratamento do TB ou TUT além das suas atividades farmacológicas já consagradas.

## REFERÊNCIA

ALBERTI, K. G. M. et al. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. **The Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059–1062, set. 2005.

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, n. 16, p. 1640–1645, out. 2009.

ALDA, M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. **Molecular Psychiatry**, v. 20, n. 6, p. 661–670, jun. 2015.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. **Am J Psychiatry**, v. 153, n. 10 Suppl, p. 1–31, out. 1996.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. DSM-IV**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM). In: **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5. ed. Alington: American Psychiatric Publishing: p. 571–577, 2013.

ANDREAZZA, A. C. et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. **Journal of Psychiatric Research**, v. 41, n. 6, p. 523–9, set. 2007.

ANDREAZZA, A. C. et al. 3-Nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 34, n. 4, p. 263–271, jul. 2009.

ARAÚJO, Á. C.; NETO, F. L. A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais – o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**, v. 16, n. 1, p. 67–82, abr. 2014.

ATTVALL, S. et al. Smoking Induces Insulin Resistance - a Potential Link With the Insulin Resistance Syndrome. **Journal of Internal Medicine**, v. 233, n.4, p. 327-332, abr. 1993.

AUBIN, H.J. et al. Smoking, quitting, and psychiatric disease: A review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 1, p. 271–284, jan. 2012.

AUBIN, H. J.; LUQUIENS, A.; BERLIN, I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. **Br Journal Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 2, p. 324-336, abr. 2014.

BAKER, D. A. et al. N-acetyl cysteine-induced blockade of cocaine-induced reinstatement. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1003, p. 349–51, nov. 2003.

BALMUS, I. M. et al. Oxidative Stress Implications in the Affective Disorders: Main Biomarkers, Animal Models Relevance, Genetic Perspectives, and Antioxidant Approaches. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 3975101, ago. 2016.

BAPTISTA, T. et al. The metabolic syndrome during atypical antipsychotic drug treatment: mechanisms and management. **Metabolic Syndrome and Related Disorder**, v. 2, n.4, p. 290–307, mai. 2004.

BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major Depressive Disorder. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 1, p. 55–68, jan. 2008.

BENOWITZ, N. L.; GOURLAY, S. G. Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 26, n. 6, p. 515–523, mar. 2016.

BERK, M. Should we be targeting smoking as a routine intervention? **Acta Neuropsychiatrica**, v. 19, n. 2, p. 131–132, abr. 2007.

BERK, M. et al. N-Acetyl Cysteine for Depressive Symptoms in Bipolar Disorder-A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. **Biological Psychiatry**, v. 64, n. 6, p. 468–475, ago. 2008.

BERK, M. et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 3, p. 804–817, jan. 2011.

BERK, M. et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? **BMC Medicine**, v. 11, n. 200, p. 1–16, set. 2013a.

BERK, M. et al. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 34, n. 3, p. 167–177, mar. 2013b.

BERRIDGE, M. J. et al. Neural and Developmental Actions of Lithium: A Unifying Hypothesis. **Cell**, vol. 59, p. 411-419, nov. 1989.

BLACK, C. N. et al. Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 51, p. 164–175, jan. 2015.

BLACK, P. H. The inflammatory response is an integral part of the stress response: Implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 17, n. 5, p. 350–364, out. 2003.

BLOIS, M. S. Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. **Nature**, v. 181, n. 4617, p. 1199–1200, abr. 1958.

BONORA, E. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: The Bruneck Study. **Diabetes**, v.47, n.10, p. 1643-1649, out. 1998.

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

BRESLAU, N. et al. Nicotine Dependence in the United States. **Archives in General Psychiatry**, v. 58, n. 9, p. 810–816, set. 2001.

CADE, J.F.J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. **Medical Journal of Australia**, v. 2, p. 349-352, 1949.

CAHILL, K. et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. **Cochrane database of systematic reviews (Online)**, v. 5, n. 5, p. CD009329, mai. 2013.

CALKIN, C. V. et al. Insulin resistance and outcome in bipolar disorder. **British Journal of Psychiatry**, v. 206, n.1, p. 52–57, jan. 2015.

CALLAGHAN, R. C. et al. Patterns of tobacco-related mortality among individuals diagnosed with schizophrenia, bipolar disorder, or depression. **Journal of Psychiatric Research**, v. 48, n. 1, p. 102–110, jan. 2014.

CARMO, J.; PUEYO, A. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 59, n. 1/2, p. 73–80, jan. 2002.

CARVALHO, A. F. et al. Adipokines as emerging depression biomarkers: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 59, p. 28–37, dez. 2014.

CASAGRANDE, R. et al. In vitro evaluation of quercetin cutaneous absorption from topical formulations and its functional stability by antioxidant activity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 328, n. 2, p. 183–190, jan. 2007.

CASTRO, M. R. P. DE; MATSUO, T.; NUNES, S. O. V. Clinical characteristics and quality of life of smokers at a referral center for smoking cessation. **Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia**, v. 36, n. 1, p. 67–74, jan. 2010.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Cigarette smoking among adults--United States, 2007. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 57, n. 45, p. 1221–6, nov. 2008.

CHANDRASEKAR, D. et al. Determination of DPPH free radical scavenging activity by reversed-phase HPLC: a sensitive screening method for polyherbal formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 40, n. 2, p. 460–4, fev. 2006.

CHANEY, A. et al Effect of childhood maltreatment on brain structure in adult patients with major depressive disorder and healthy participants. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 39, n. 1, p. 50, 2014.

CHITTIPROL, S. et al. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: A longitudinal study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, n. 5, p. 310-313, abr. 2010.

CHUNG, C. P. et al. Increased oxidative stress in patients with depression and its relationship to treatment. **Psychiatry Research**, v. 206, n. 2-3, p. 213-6, abr. 2013.

COCHRANE, C. G. Mechanisms of oxidant injury of cells. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 12, n. 2, p. 137–147, 1991.

CRADDOCK, N.; SKLAR, P. Genetics of bipolar disorder. **Lancet**, v. 381, n. 9878, p. 1654–1662, fev. 2013.

CRETA, E.; FABBRI, C.; SERRETTI, A. Genetics of second-generation antipsychotic and mood stabilizer-induced weight gain in bipolar disorder: common and specific effects of key regulators of fat-mass homeostasis genes. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 25, n. 7, p. 354–362, jul. 2015.

CROOKS, P.A.; BARDO, M.T.; DWOSKIN, L.P. Nicotinic Receptor Antagonists as Treatments for Nicotine Abuse. **Advances in Pharmacology**, v. 69, n. 1, p. 513–551, nov. 2014.

DANOVITCH, I. The Clinical Assessment and Treatment of Nicotine Dependence. **Focus**, v. 9, n. 1, p. 15–24, 1 jan. 2011.

DANTZER, R. et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 46–56, jan. 2008.

DAVIS, J. et al. Towards a classification of biomarkers of neuropsychiatric disease: from encompass to compass. **Molecular Psychiatry**, v. 20, p. 152–153, fev. 2015.

DEAN, O.; GIORLANDO, F.; BERK, M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 36, n. 2, p. 78–86, mar. 2011.

DEL-BEN, C. M. 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. **Revista Brasileira Psiquiátrica**, v. 23, n. 3, p. 7–10, 2001.

DINIZ, B.S.; MACHADO-VIEIRA, R.; FORLENZA, O. V. Lithium and neuroprotective translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. **Neuropsychiatric Disease Treatment**, v. 9, p. 493-500, abr. 2013.

DODD, S. et al. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 42, p. 135–145, 5 abr. 2013.

DOMÉ, P. et al. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 34, n. 3, p. 295–342, mar. 2010.

EL-MALLAKH, R. S. Ion homeostasis and the mechanism of action of lithium. **Clinical Neuroscience Research**, v. 4, n. 3–4, p. 227–231, dez. 2004.

FACCHINI, F. S. et al. Insulin resistance and cigarette smoking. **Lancet**, v. 339, n. 8802, p. 1128-1130, 1992.

FERREIRA, A. L.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Medicina**, v. 43, n. 1, p. 61–68, jan. 1997.

FLECHA, B. G.; LLESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: An assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver, and muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v.10, n. 2, p. 93–100, 1991.

FRELAND, L.; BEAULIEU, J. M. Inhibition by lithium, from single molecules to signaling networks. **Molecular Neuroscience**, v. 5, p. 1-14, fev. 2012.

FORLENZA, O. V. et al. Current evidence from clinical trials of neurodegenerative disorders. **Current Alzheimer Research**, v. 13, n. 8, p. 879-886, 2016.

FORLENZA, O. V. et al. Does lithium prevent Alzheimer diseases? **Drugs Aging**, v. 29, n. 5, p. 335-42, mar. 2012

FREITAS, M. et al. Isolation and activation of human neutrophils in vitro. The importance of the anticoagulant used during blood collection. **Clinical Biochemistry**, v. 41, n. 7-8, p. 570-575, mai. 2008.

GALANO, A. et al. Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: A physicochemical analysis. **Journal of Pineal Research**, v. 58, n. 1, p. 107-116, jan. 2015.

GAWRYLUK, J. W. et al. Decreased levels of glutathione, the major brain antioxidant, in post-mortem prefrontal cortex from patients with psychiatric disorders. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 1, p. 123-130, fev. 2011.

GERALDO, J. M. et al. Utilização de biomarcadores inflamatórios para avaliação do estado nutricional: revisão. **Rev. Bras. Nutr. Clín.**, v. 24, n. 1, p. 40-52, 2009.

GIASSON-GARIEPY, K.; JUTRAS-ASWAD, D. A case of hypomania during nicotine cessation treatment with bupropion. **Addiction Science & Clinical Practice**, v. 8, n. 1, p.22, dez. 2013.

GOLDSTEIN, B. I. et al. Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 70, n. 8, p. 1078-90, ago. 2009.

GONZALES, D. et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation: Randomized Controlled. **JAMA**, v. 296, n. 1, p. 47, jul. 2006.

GRANDE, I. et al. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. **Psychiatry Investigation**, v. 7, n. 4, p. 243-255, dez. 2010.

GRANDE, I. et al. Bipolar Disorder. **Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1561-1572, abr. 2016.

GRANT, B. F. et al. Nicotine Dependence and Psychiatric Disorders in the United States. **Archives of General Psychiatry**, v. 61, n. 11, p. 1107, nov. 2004.

GREEN, K.; BRAND, M. D.; MURPHY, M. P. Prevention of Mitochondrial Oxidative Damage As A Therapeutic Strategy in Diabetes. **Diabetes**, v. 53, n. SUPPL. 1, p. S110-8, fev. 2004.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: An overview. **Methods Enzymo**, v. 186, n. 1, p. 1-85, 1990.

HAMILTON, M. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A). **Journal of Medicine (Cincinnati)**, v. 61, n. 4, p. 81-82, 1960.

- HANASAND, M. et al. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. **Clinica Chimica Acta**, v. 413, p. 901–906, mai. 2012.
- HEATHERTON, T. F. et al. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. **British Journal of Addiction**, v. 86, n. 9, p. 1119–27, set. 1991.
- HEFFNER, J. et al. The Co-occurrence of Cigarette Smoking and Bipolar Disorder: Phenomenology and Treatment Considerations. **Bipolar Disorder**, v. 13, n. 0, p. 439–453, ago. 2013.
- HENRIQUE, I. F.S.; LACERDA, L.A.; FORMIGONI, M. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). **Rev. Assoc. Med. Bras**, v. 50, n. 2, p.199–206, abr. 2004.
- HERNANDEZ-LOPEZ, S.; GARDUÑO, J.; MIHAILESCU, S. Nicotinic modulation of serotonergic activity in the dorsal raphe nucleus. **Reviews in the Neurosciences**, v. 24, n. 5, p. 455–69, jan. 2013.
- HERVA, A. et al. Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. **Psychosomatic Medicine**, v. 68, n. 2, p. 213–216, mar. 2006.
- HOPE, S. et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls. **Schizophrenia Research**, v. 165, n. 2–3, p. 188–94, jul. 2015.
- HOUSTIS, N.; ROSEN, E. D.; LANDER, E. S. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. **Nature**, v. 440, n. 7086, p. 944–948, abr. 2006.
- HOWREN, M. B.; LAMKIN, D. M.; SULS, J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. **Psychosomatic Medicine**, v. 71, n. 2, p. 171–186, fev. 2009.
- HUBER, K.; KRÖTZ-FAHNING, M.; HOCK, B. Respiratory burst as a biomarker for stress responses. **Protoplasma**, v. 229, n. 2–4, p. 221–4, dez. 2006.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, (IBGE). **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD)**, 2009.
- JACKA, F. N. et al. Self-reported depression and cardiovascular risk factors in a community sample of women. **Psychosomatics**, v. 48, n. 1, p. 54–59, jan. 2007.
- JANES, A. C. et al. Prefrontal and limbic resting state brain network functional connectivity differs between nicotine-dependent smokers and non-smoking controls. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 125, n. 3, p. 252–9, out. 2012.
- JORNADA, L. K. et al. Lithium and valproate modulate antioxidant enzymes and prevent ouabain-induced oxidative damage in an animal model of mania. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, n. 2, p. 162–168, fev. 2011.

JUDD, L. L. et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: A prospective, comparative, longitudinal study. **Archives in General Psychiatry**, v. 62, p. 1322–1330, dez. 2006.

KAN, C. et al. A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. **Diabetes Care**, v. 36,n.8, p. 480–489, ago. 2013.

KAPCZINSKI, F. et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 32, n. 4, p. 675–92, jan. 2008.

KAPCZINSKI, F. et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 45, n. 2, p. 156–161, fev. 2011.

KAREGE, F. et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. **Molecular Brain Research**, v. 136, n. 1-2, p. 29- 37, mar. 2005.

KEMP, D.E. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. **Bipolar Disorder**, v. 12, n.4, p. 404–413, jun. 2010.

KESSLER, R. C. et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. **The American Journal of Psychiatry**, v. 163, n. 9, p. 1561–1568, set. 2006.

KETSUWAN, N. et al. Effects of Thai medicinal plant , Vernonia cinerea Less . extract on catecholamine , oxidative stress and chromosome aberration in nicotine-treated rats. **Journal Associated Sciences**, v. 50, n. 2, p. 262–274, mai. 2017.

KHADRAWY, Y. A.; EL-SHAMY, K. A. I.; MOHAMED, S. I. Nicotine restores monoamine neurotransmitter changes in the cortex and hippocampus of reserpinized rats as a model of depression. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 15, n. 8, p. 863–70, ago. 2011.

KOHEN, R.; NYSKA, A. Toxicologic Pathology. **Toxicologic Pathology**, v. 30, n. 6, p. 620–650, 2002.

KONOPASKE, G.T. et al. Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1323–1331, out. 2014.

KRISHNAN, V.; NESTLER, E.J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v. 455, n. 7215, p. 894-902, out. 2008.

KULKARNI, R. et al. Thresholds of oxidative stress in newly diagnosed diabetic patients on intensive glucose-control therapy. **PLoS ONE**, v. 9, n. 6, p. e100897, jun. 2014.

KUNZ, M. et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v.32, n. 7, out. 2008.

LEE, H.-J. et al. Chronic Administration of Lamotrigine Downregulates COX-2 mRNA and Protein in Rat Frontal Cortex. **Neurochemical Research**, v. 33, n. 5, p. 861–866, mai. 2008.

LEE, H.-Y. et al. Targeted expression of catalase to mitochondria prevents age-associated reductions in mitochondrial function and insulin resistance. **Cell Metabolism**, v. 12, n. 6, p. 668–74, dez. 2010.

LEE, S.-Y. et al. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 46, p. 224–35, out. 2013.

LEONARD, B.; MAES, M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 2, p. 764–85, fev. 2012.

LI, D.J. et al. Significant treatment effect of bupropion in patients with bipolar disorder but similar phase-shifting rate as other antidepressants: A meta-analysis following the PRISMA guidelines. **Medicine**, v. 95, n. 13, p. e3165, mar. 2016.

LINDQVIST, D. et al. Oxidative stress, inflammation and treatment response in major depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 76, p. 197–205, fev. 2017.

LIU, T. et al. A meta-analysis of oxidative stress markers in depression. **PLoS ONE**, v. 10, n. 10, p. 1–17, 2015.

MACÊDO, D. S. et al. Effects of lithium on oxidative stress and behavioral alterations induced by lisdexamfetamine dimesylate: Relevance as an animal model of mania. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 43, p. 230–237, jun. 2013.

MAES, M. et al. Anthropometric and biochemical assessment of the nutritional state in depression: evidence for lower visceral protein plasma levels in depression. **Journal Affective Disorder**, v. 23, n. 1, p. 25–33, set. 1991.

MAES, M. et al. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 95, n. 3, p. 212–221, mar. 1997.

MAES, et al. Elevated serum interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor concentrations in posttraumatic stress disorder following accidental man-made traumatic events. **Biological Psychiatry**, v. 45, n. 7, p. 833–839, dez. 1999.

MAES, M. The cytokine hypothesis of depression: Inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. **Neuroendocrinology Letters**, v.29, n. 3, p. 287-291, jun. 2008.

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

MAES, M. et al. Lower whole blood glutathione peroxidase (GPX) activity in depression, but not in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: another pathway that may be associated with coronary artery disease and neuroprogression in depression. **Neuroendocrinology Letters**, v. 32, n. 2, p. 133–140, 2011b.

MAES, M. et al. New drug targets in depression: Inflammatory, cell-mediated immune, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial, antioxidant, and neuroprogressive pathways. and new drug candidates-Nrf2 activators and GSK-3 inhibitors. **Inflammopharmacology**, v. 20, n. 3, p. 127–50, jun. 2012.

MAGALHÃES, L. M. et al. Automatic flow injection based methodologies for determination of scavenging capacity against biologically relevant reactive species of oxygen and nitrogen. **Talanta**, v. 78, n. 4–5, p. 1219–1226, jun. 2009.

MALONE, K. M. et al. Cigarette Smoking, Suicidal Behavior, and Serotonin Function in Major Psychiatric Disorders. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 4, p. 773–779, abr. 2003.

MARTINOWICH, K.; SCHLOESSER, R. J.; MANJI, H.K. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. **Journal Clinical Investigation**, v. 119, n. 4, p. 726–736, abr. 2009.

MASUDA, M. et al. Chlorination of Guanosine and Other Nucleosides by Hypochlorous Acid and Myeloperoxidase of Activated Human Neutrophils. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 44, p. 40486–40496, nov. 2001.

MCINTYRE, R. S. et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid metabolic disorders. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 68-81, fev. 2012.

MCINTYRE, R. S. et al. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 17, n. 2, p. 83–93, abr. 2005.

MCMURRAY, F.; PATTEN, D. A.; HARPER, M. E. Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in Obesity—Recent Findings and Empirical Approaches. **Obesity**, v. 24, n. 11, p. 2301–2310, nov. 2016.

MERIKANGAS, K. R. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. **Arch Gen Psychiatry**, v. 68, p. 241–251, mar. 2011.

MEZUK, B. et al. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: A meta-analysis. **Diabetes Care**, v. 31, n. 12, p. 2383–2390, mai. 2008.

MORENO, R.; MORENO, D. Hamilton and Montgomery & Åsberg depression rating scales. **Rev. Psiquiatr. Clin**, v. 25, n. 5, p. 262–272, nov. 1998.

MORILAK, D.A.; FRAZER, A. Antidepressants and brain monoaminergic systems: a dimensional approach to understanding their behavioural effects in depression and anxiety disorders. **International Journal of Neuropsychopharmacol**, v. 7, p.193-218, nov. 2004.

MORRIS, G. et al. The glutathione system: a new drug target in neuroimmune disorders. **Molecular neurobiology**, v. 50, n. 3, p. 1059–84, dez. 2014.

MOYLAN, S. et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 5, p. 595–606, mai. 2012.

MURPHY, J. M. et al. Cigarette smoking in relation to depression: historical trends from the Stirling County Study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 9, p. 1663–9, set. 2003.

MUSSELMAN, D. L. et al. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: Epidemiology, biology, and treatment. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 317–329, ago. 2003.

NAVARRO-GONZÁLVEZ, J. A; GARCÍA-BENAYAS, C.; ARENAS, J. Semiautomated measurement of nitrate in biological fluids. **Clinical Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 679–81, mar. 1998.

NG, F. et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. **Int Journal Neuropsychopharmacol**, v.11, n. 6, p. 851-76, set. 2008.

NOUWEN, A. et al. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: A systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) research consortium. **Diabetes Care**, n. 34,v. 3, p. 752-62, mar. 2011.

NUNES, S. O. V. et al. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 37, n. 8, p. 1336–1345, set. 2013a.

NUNES, S. O. V. et al. Clinical Characteristics and Smoking Cessation: An Analysis of Sex and Depressive Disorders Differences. **Addictive Disorders & Their Treatment**, v. 12, n. 3, p. 158–165, set. 2013b.

NUNES, S. O. V. et al. A Comparison of Inflammatory Markers in Depressed and Nondepressed Smokers. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 14, n. 5, p. 540–546, mai. 2012.

ONCKEN, C. et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 15, p. 1571–7, ago. 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10**. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.

OSTACHER, M. J. et al. Cigarette smoking is associated with suicidality in bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, v. 11, n. 7, p. 766–771, nov. 2009.

PAE, C.-U. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP1) promoter -2518 polymorphism may confer a susceptibility to major depressive disorder in the Korean population. **Psychiatry Research**, v. 127, n. 3, p. 279–81, jul. 2004.

PAE, C.-U. et al. Does neurotrophin-3 have a therapeutic implication in major depression? **The International Journal of Neuroscience**, v. 118, n. 11, p. 1515–22, nov. 2008.

PAN, A. et al. Insulin resistance and depressive symptoms in middle-aged and elderly Chinese: findings from the Nutrition and Health of Aging Population in China Study. **Journal of Affective Disorders**, v. 109, n. 1–2, p. 75–82, jul. 2008.

PAN, A. et al. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 4, p. 595–602, abr. 2012.

PANDYA, C. D.; HOWELL, K. R.; PILLAI, A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 46, p. 214–223, out. 2013.

PANIS, C. et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 133, n. 1, p. 89–97, mai.2012.

PASCO, J. A. et al. Oxidative stress may be a common mechanism linking major depression and osteoporosis. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 20, n. 3, p. 112–116, jun. 2008.

PATIL, V. et al. Neuroleptic Malignant Syndrome Associated with Lithium Toxicity. **Oman Medical Journal**, v. 31, n. 4, p. 309–311, jul. 2016.

PICCIOTTO, M. et al. It is not “either/or”: Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. **Progress in Neurobiology**, v. 84, n. 4, p. 329–342, abr. 2008.

PARIKH, N.I. et al. Lipoprotein concentration, particle number, size and cholesterol efflux capacity are associated with mitochondrial oxidative stress and function in an HIV positive cohort. **Atherosclerosis**, v. 239, n. 1, p. 50-54, mar. 2014.

PISANU, C. et al. Understanding the molecular mechanisms underlying mood stabilizer treatments in bipolar disorder: Potential involvement of epigenetics. **Neuroscience Letters**, n.23, p. 30454-30462, jun. 2016.

PRADO, E. et al. *N*-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study. **Redox Report**, v. 20, n. 5, p. 215–222, set. 2015.

PROCHASKA, J. J. Smoking and mental illness--breaking the link. **The New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 3, p. 196–8, jul. 2011.

RAO, J. S. et al. Chronic treatment of rats with sodium valproate downregulates frontal cortex NF-kappaB DNA binding activity and COX-2 mRNA. **Bipolar Disorders**, v. 9, n. 5, p. 513–20, ago. 2007.

RASGON, N.; JARVIK, L. Insulin Resistance, Affective Disorders, and Alzheimer's Disease : Review and Hypothesis. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 59, n. 2, p. 178–183, fev. 2004.

RAZ, I. et al. Personalized Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. **Diabetes Care**, v. 36, n. 6, p. 1779–1788, jun. 2013.

ROOS, C. et al. Insulin resistance and self-rated symptoms of depression in Swedish women with risk factors for diabetes: the Women's Health in the Lund Area study. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 56, n. 6, p. 825–9, jun. 2007.

ROSA, A. R. et al. One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. **Acta Psychiatrica Scand**, v. 125, n. 4, p. 335-341, set. 2012.

RYTILÄ, P. et al. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD. **Respiratory Research**, v. 7, n. 69, p. 1–10, abr. 2006.

SALIM, S. Oxidative stress and psychological disorders. **Current Neuropharmacology**, v. 12, n. 2, p. 140–7, 2014.

SAMUNI, Y. et al. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1830, n. 8, p. 4117–4129, ago. 2013.

SÁNCHEZ-GONZÁLES, I.; JIMÉNEZ-ESCRIG, A.; SAURA-CALIXTO, F. In vitro antioxidant activity of coffees brewed using different procedures (Italian, espresso and filter). **Food Chemistry**, v. 90, n. 1-2, p. 133–139, mar. 2005.

SANCHEZ-MORENO, J. et al. Functioning and disability in bipolar disorder: An extensive review. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 78, n. 5, p. 285–297, jul. 2009.

SARGEANT, L. A. et al. Cigarette smoking and glycaemia: the EPIC-Norfolk Study. **International Journal of Epidemiology**, v. 30, p. 547–554, jun. 2001.

SCHMAAL, L. et al. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: A double-blind placebo-controlled pilot study. **European Addiction Research**, v. 17, n. 4, p. 211–216, mai. 2011.

SCHOU, M. Lithium Treatment at 52. **Journal Affective Disorder**, v. 67, v.1-3, p. 21-32, dez. 2001.

SEET, R. C. et al. Acute effects of cigarette smoking on insulin resistance and arterial stiffness in young adults. **Atherosclerosis**, v.224, n. 1, p. 195-200, set. 2012.

SEGENREICH, D.; MATTOS, P. Eficácia da bupropiona no tratamento do TDAH. Uma revisão sistemática e análise crítica de evidências. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v.31, n. 3, p. 117-123, 2004.

SHAMI, N. J. I. E.; MOREIRA, E. A. M. Lycopene as an antioxidant agent. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 2, p. 227–236, abr. 2004.

SHARMA, A. N. et al. Common biological mechanisms between bipolar disorder and type 2 diabetes: Focus on inflammation. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 54, n. 3, p. 289–298, out. 2014.

SHEN, Q.; BERGQUIST-BERINGER, S. Relationship between major depression and insulin resistance: Does it vary by gender or race/ethnicity among young adults aged 20-39 years? **Journal of Diabetes**, v. 5, n. 4, p. 471–481, dez. 2013.

SIGITOVA, E. et al. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 71, n. 2, p. 77–103, fev. 2017.

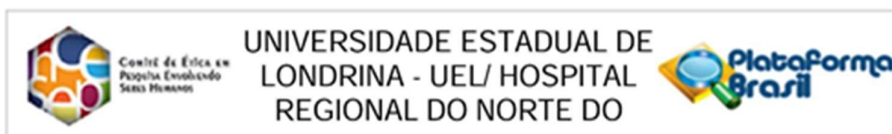
SKILTON, M. R. et al. Associations between anxiety, depression, and the metabolic syndrome. **Biological Psychiatry**, v. 62, n. 11, p. 1251–1257, dec. 2007

STEFANESCU, C.; CIOBICA, A. The relevance of oxidative stress status in first episode and recurrent depression. **Journal of Affective Disorders**, v.143, n. 1-3, p 34-38, dez. 2012.

- STRATTON, K. et al. Clearing the smoke: the science base for tobacco harm reduction. **Tobacco Control**, v.10, n.2, p. 189- 95, jun. 2001.
- TIDEY, J. W.; MILLER, M. E. Smoking cessation and reduction in people with chronic mental illness. **BMJ**, v. 351, p. h4065, set. 2015.
- TIMONEN, M. et al. Insulin resistance and depression: cross sectional study. **BMJ**, v. 330, n. 7481, p. 17–18, jan. 2005.
- TODOR, I. et al. Evaluation of a potential metabolism-mediated drug-drug interaction between atomoxetine and bupropion in healthy volunteers. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 2, p198-207, abr-jun. 2016.
- TURCATEL, E.; FUNCHAL, S.; GOMEZ, R. Alterações Comportamentais e de Estresse Oxidativo no Sistema Nervoso Central pelo Uso de Álcool e Tabaco. **Rev Neurociencia**, v. 20, n. 3, p. 444–454, out. 2012.
- VANCAMPFORT, D. et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. **American Journal Psychiatry**, v. 170, n. 3, p. 265–274, mar. 2013.
- VARGAS, H. O. et al. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. **Neuroscience Letters**, v. 544, p. 136–140, jun. 2013a.
- VARGAS, H. O. et al. Oxidative stress and lowered total antioxidant status are associated with a history of suicide attempts. **Journal of Affective Disorders**, v. 150, n. 3, p. 923–30, set. 2013b.
- VARGAS, H. O. et al. Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders. **Life Science**, v. 102, n. 1, p. 65–77, mar. 2014.
- VILELA, J. A. A. et al. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, p. 1429–1439, set. 2005.
- WANG, C. A. et al. Helicobacter pylori neutrophil-activating protein promotes myeloperoxidase release from human neutrophils. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 377, n. 1, p. 52–6, dez. 2008.
- WEINBERGER, A. et al. A Preliminary Study of Sustained-Release Bupropion for smoking cessation in bipolar disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 100, n. 2, p. 130–134, out. 2008.
- WHO, W. H. O. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. Geneva: World Health Organization Publications. 2013.
- WILLIAMS, L. J. et al. Lifetime psychiatric disorders and body composition: a population-based study. **Journal Affective Disorder**, v. 118, n. 1–3, p. 173–179, fev. 2009.
- YU, B. P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. **Physiological Reviews**, v. 74, n. 1, p. 139–62, jan. 1994.

**ANEXOS**

## ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

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

**Pesquisador:** Sandra Nunes

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 34935814.2.0000.5231

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

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

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.177.978

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

**Apresentação do Projeto:**

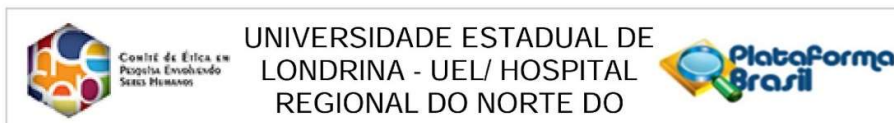
Projeto de pesquisa intitulado "Avaliação dos marcadores biológicos em pacientes em tratamento por transtorno afetivo bipolar e por transtorno por uso de tabaco" sob responsabilidade da profª. Drª. Sandra Nunes, vinculada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Stricto sensu - UEL.

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

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

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

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



Continuação do Parecer: 1.177.978

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

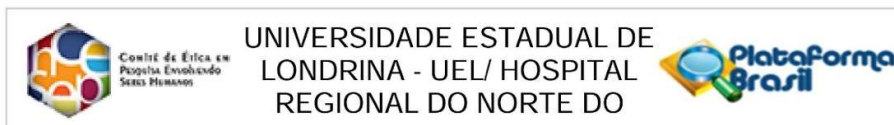
Todos os participantes darão seu consentimento informado para participar do estudo, após a aprovação da pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa na universidade estadual de Londrina (UEL).

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

#### **Objetivo da Pesquisa:**

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

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



Continuação do Parecer: 1.177.978

- Avaliar os exames laboratoriais na fase basal e após tratamento convencional, e associado a NAC em 6 meses e em 1 ano Coletar os exames laboratoriais de rotina para critérios de inclusão: hemograma, Hepatite B e C, TGO, TGP, HIV, proteína total.
- Coletar exames laboratoriais para avaliar biomarcadores de síndrome metabólica: polimorfismos e atividade plasmática da enzima paraoxonase 1, colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e a lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides, insulina, glicose, hemoglobina A1c (HbA1c), leptina, adiponectina.
- Coletar exames para avaliar biomarcadores de estresse oxidativo como: determinação de 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, glutatona total (GSH) e oxidada (GSSG), bem como avaliar de biomarcadores inflamatórios como: dosagem de PCR, interleucina-6, Fator de Necrose Tumoral (TNF alfa), VHS, homocisteína e fibrinogênio.

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

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

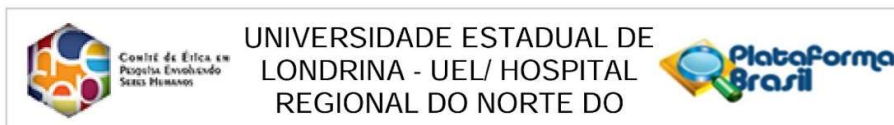
Como benefícios diretos espera-se que Pacientes portadores do transtorno afetivo bipolar e do transtorno por uso de tabaco, que apresentarem alterações em biomarcadores de estresse oxidativo, inflamatórios e síndrome metabólica na fase basal do tratamento, possam ter redução das alterações destes biomarcadores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

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

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

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

<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:**

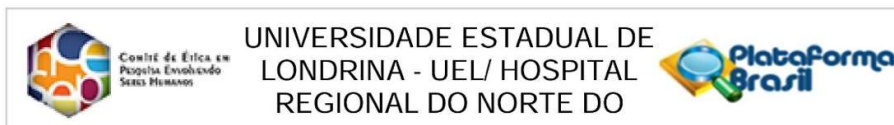
Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

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

**APÊNDICES**

**APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

## Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

Prezado (a) senhor (a):

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

Outra forma de sua participação é a utilização da medicação ACETILCISTEÍNA (NAC) como tratamento adjuvante para o transtorno por uso do tabaco, teremos dois grupos – um grupo tomará placebo e o outro irá receber NAC na dose de 2 gramas/dia, sendo que essa medicação é bem tolerada e os efeitos colaterais não difere de forma significativa em relação ao placebo. Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento, sem que isso acarrete qualquer ônus ou prejuízo a sua pessoa, bem como. Esclarecemos também que suas informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Não haverá armazenamento de material biológico e sua entrevista clínica permanecerá registrada em seu prontuário médico, bem como terá acesso aos resultados de exames. Esclarecemos ainda que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado(a) por sua participação. Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas,

e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa. Os benefícios diretos esperados pela pesquisa seriam os de encaminhar pacientes cujos exames apresentem valores alterados para investigação e cuidado de saúde e o benefício indireto seria o melhor entendimento do Transtorno Bipolar e Transtorno por Uso do Tabaco a fim de desenvolver novas estratégias de tratamento e prevenção. Os riscos serão mínimos, inerentes à coleta de sangue que já seria realizada por indicação clínica. Todos os procedimentos realizados em virtude da pesquisa são realizados por profissionais capacitados de forma a evitar riscos ao participante.

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

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

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

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

Pesquisador responsável:

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

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

Assinatura (ou impressão dactiloscópica):

\_\_\_\_\_

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

Rubrica pesquisador

**APÊNDICE B-** Determinação de hidroperóxidos por quimiluminescência (LOOH)**HIDROPERÓXIDO LIPÍDICOS POR QUIMILUMINESCÊNCIA****1. Método**

Quimiluminescência descrita segundo o método de Flecha et al., (1991).

**2. Fundamento**

O composto tert-butil hidroperóxido é um potente formador de radicais peroxil. Nas membranas biológicas, estes radicais atacam os lipídeos gerando lipoperóxidos que podem reagir com outros lipídeos, oxidando-os. Desta forma, o tert-butil inicia uma reação de lipoperoxidação em cadeia com outros lipídeos que pode ser detectada através da emissão de fótons ocorrida durante a formação dos lipoperóxidos.

**3. Amostra**

Preferencialmente soro. O plasma (heparina e EDTA) pode ser utilizado também, sugere-se a centrifugação da amostra após descongelamento para evitar a interferência de fibrina.

**4. Reagentes**

Fosfato de potássio monobásico anidro ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) (PM:136,09) P.A.

Cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ) (PM:58,44 )

Tert- Butil 70% ( $\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2$  (PM:90,12) (Armazenar em geladeira)

Hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$ ) (PM:40,01)

**5. Materiais e equipamentos**

Tubos Eppendorf (guardados ao abrigo de luz por pelo menos 1 semana)

Balão volumétrico de 500 mL

Becker 500 mL

Tubo Falcon de 15 mL

Micropipeta de 2  $\mu\text{L}$  a 1000  $\mu\text{L}$

Pipeta graduada de 10 mL

Balança analítica

pHmetro

Agitador magnético

Agitador de tubo (vortex)

Luminômetro (Glomax TD 20/20)

**6. Preparação de reagentes****Preparo do NaOH 10M**

NaOH.....80g (pesar rápido pois este é muito higroscópico)

Água ultrapura.....qsp.....200mL

Em um Béquer adicionar o NaOH colocar aproximadamente 100mL de água ultra pura e dissolvê-lo (Cuidado! Reação Exotérmica!). Se necessário, acrescentar água para ajudar a dissolução do reagente. Aguardar esfriar. Assim que a solução estiver fria, transferir a solução para um balão volumétrico de 200 mL e completar o volume com água ultrapura. Armazenar em frasco de plástico, não precisa guardar em geladeira.

**Tampão Fosfato de Potássio Monobásico 20mM (NaCl 0,9%) pH 7,4**

Fosfato de potássio monobásico..... 1,3609g

NaCl..... 4,5g

Água ultrapura.....qsp..... 500mL

Em um Béquer adicionar o fosfato de potássio monobásico (lavar o copinho descartável de café pelo menos 2 vezes com a água) colocar aproximadamente 200mL de água MiliQ, em seguida colocar o agitador magnético e aguardar dissolver. Adicionar o NaCl e aguardar dissolver. Se necessário, acrescentar água para ajudar a dissolução dos reagentes. Cuidado para não ultrapassar o volume de 400-450mL. Ajustar o pH da solução com NaOH (10M) para 7,4. Assim que o pH estiver ajustado, transferir a solução para um balão volumétrico de 500mL e completar o volume com água ultrapura.

Armazenar em geladeira, utilizar por aproximadamente 3 meses.

Sempre verificar se há presença de fungos.

### **Tert-Butil 3mM**

Tert-butil (70%).....193µL

Água Ultra Pura.....10mL

Adicionar em um tubo Falcon (de preferência novo) 10mL de água com pipeta de vidro, retirar 193µL de água e adicionar 193µL de tert-butil. Agitar no vortex e armazenar em geladeira ao abrigo da luz (encapado com alumínio).

Utilizar esta solução por no máximo 4 semanas.

## **7. Procedimento**

Manter a sala entre 30°C - 32°C.

### **Realizar os demais procedimentos ao abrigo de luz.**

#### **1. Corrida do tampão e da amostra**

A corrida do tampão deve ser feita sempre antes da corrida da amostra, todas as vezes que realizar o teste.

Para uso de 125µL de amostra (volume final da reação 1mL)

#### **Corrida do tampão:**

980µL de tampão fosfato de potássio monobásico 20 mM + 20µL do T-Butil

#### **Corrida da amostra:**

855µL tampão fosfato de potássio monobásico 20 mM + 125µL amostra + 20µL T-Butil.

Para uso de 50µL de amostra (volume final da reação 400µL)

#### **Corrida do tampão:**

392µL de tampão fosfato de potássio monobásico 20 mM + 8µL do T-Butil

#### **Corrida da amostra:**

342µL tampão fosfato de potássio monobásico 20 mM + 50µL de amostra + 8µL T-Butil.

#### **Seguir SEMPRE esta sequência para realizar a reação:**

Em um eppendorf pipetar o tampão fosfato de potássio monobásico 20 mM, a amostra (quando for a corrida da amostra). Em seguida abra a tampa do equipamento, pipete o T-Butil no eppendorf e RAPIDAMENTE coloque-o com a tampa aberta na cela e feche a tampa do equipamento. Clique na tela do equipamento: **Measure Luminescence**. As leituras aparecerão no Excel.

Após os 3600 segundos (1hora) salvar a corrida do Excel.

## 8. Referências

FLECHA, B.G.; ILESUY, S.; BOVERIS, A. Hydroperoxide-initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, Liver, and muscle. **Free Radical Biology and Medicine**, v.10, p. 93-100, 1991.

PANIS, C. et al. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 133, p. 89–97, 2012.

## APÊNDICE C- Determinação dos metabólitos do óxido nítrico (NOx)

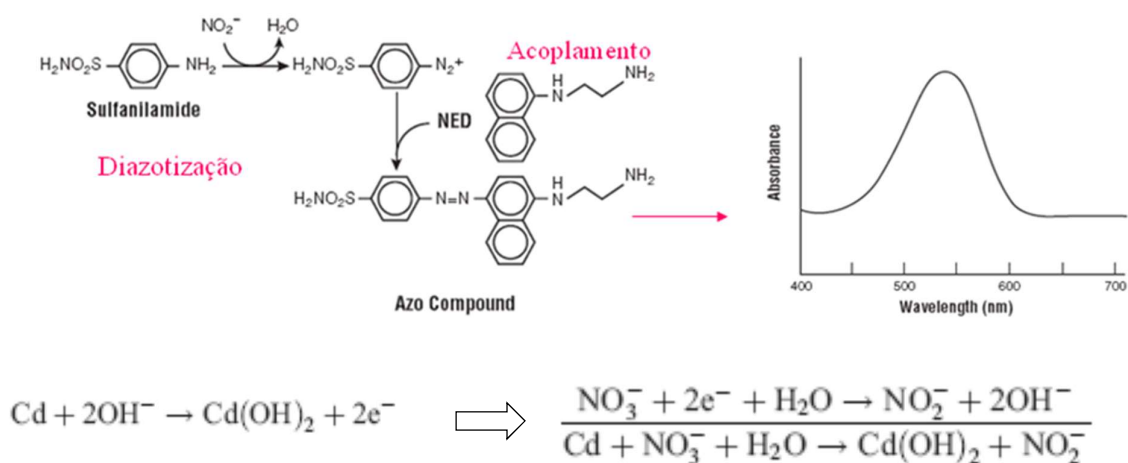
### DETERMINAÇÃO DE NITRITOS (ÓXIDO NÍTRICO) EM MICROPLACA

#### 1. Método

Colorimetria descrito segundo o método de Navarro-Gonzales *et al.* (1998) adaptada para microplaca.

#### 2. Fundamento

O método baseia-se na redução de nitrato a nitrito mediada por reações de oxirredução ocorridas entre o nitrato presente na amostra e o sistema cádmio-cobre dos reagentes, com posterior diazotação e detecção colorimétrica do azocomposto formado pela adição do reagente de Griess a 550 nm (GRIESS, 1879), conforme mostra a figura abaixo:



**Figura 2** – Esquema global das reações envolvidas na determinação de nitrito plasmático empregando-se o método de Cádmio-Cobre seguido da reação de Griess.

#### 3. Amostra

Preferencialmente soro. O plasma (heparina e EDTA) pode ser utilizado também, sugere-se a centrifugação da amostra após descongelamento para evitar a interferência de fibrina.

#### 4. Reagentes

Sulfato de zinco (PM: 287,54)

Hidróxido de sódio (PM: 40,00)

Glicina (PM: 75,06)

Sulfato de cobre (PM: 159,60)

Ácido sulfúrico (PM: 98,07)

Nitrito de sódio (PM: 69,00)

Reagente 1: Sulfanilamida (PM: 172,2)

Reagente 2: N-(1-naftil) etilenodiamina dicloridrato (NEDD) (PM: 259,18)

Grânulos de Cádmio

#### 5. Materiais e equipamentos

Balão volumétrico de 10, 50, 100 e 250 mL	Peneira e espátula (colher) – Cádmio
Micropipetas de 10 a 1000 µL	Microplaca de 96 poços
Tubo de plástico pequeno	Leitor de microplacas (Asys ou EnSpire)
Agitador de tubos (vórtex)	Ultracentrífuga refrigerada (eppendorf)
Agitador de tubos orbital (Kline)	Balança analítica
Microtubo de reação (eppendorf)	Capela de exaustão

## 6. Preparação dos reagentes

### Hidróxido de sódio 10N

Hidróxido de sódio.....80g  
 Água ultrapura.....200mL

Pesar o hidróxido de sódio e colocá-lo em um balão volumétrico de 200mL. Dissolver com 180 mL de água ultrapura. Colocar o balão no gelo, pois a reação é exotérmica (libera muito calor). O menisco só pode ser ajustado depois que a solução estiver em temperatura ambiente. Completar o volume e transferir para um recipiente de plástico. Armazenar em temperatura ambiente (prateleira sobre a balança).

### Sulfato de zinco 75mmol/L

Sulfato de zinco.....2,156g  
 Água ultrapura.....100mL

Pesar o sulfato de zinco e colocá-lo em um balão volumétrico de 100mL, dissolver com um pouco de água ultrapura e completar o volume para 100mL. Armazenar em geladeira e utilizar por 3 meses.

### Hidróxido de sódio 55mmol/L

Hidróxido de sódio.....220mg  
 Água ultrapura.....100mL

Em um béquer de 100mL colocar 80mL de água ultrapura, em seguida colocar no agitador magnético. Adicionar o hidróxido de sódio e aguardar dissolver. Se necessário, acrescentar um pouco de água para ajudar a dissolução do reagente. Cuidado para não ultrapassar o volume de 100mL. Transferir a solução para um balão volumétrico de 100mL e completar o volume com água ultrapura. Transferir para um recipiente de plástico, armazenar em geladeira e utilizar por 3 meses.

### Tampão glicina 45g/L, pH 9,7

Glicina.....4,5g  
 Água ultrapura.....100mL

Em um béquer de 100mL colocar 80mL de água ultrapura, em seguida colocar no agitador magnético. Adicionar a glicina e aguardar dissolver. Se necessário, acrescentar um pouco de água para ajudar a dissolução do reagente. Cuidado para não ultrapassar o volume de 100mL. Ajustar o pH da solução com hidróxido de sódio 10N (NaOH 10N) para 9,7. Assim que o pH estiver ajustado, transferir a solução para um balão volumétrico de 100mL e completar o volume com água ultrapura. Transferir para um recipiente de plástico, armazenar em geladeira e utilizar por 3 meses.

**Tampão glicina-NaOH (15g/L, pH 9,7)**

Glicina.....1,5g  
 Água ultrapura.....100mL

Em um bequer de 100mL colocar 80mL de água ultrapura, em seguida colocar no agitador magnético. Adicionar a glicina e aguardar dissolver. Se necessário, acrescentar um pouco de água para ajudar a dissolução do reagente. Cuidado para não ultrapassar o volume de 100mL. Ajustar o pH da solução com hidróxido de sódio 10N (NaOH 10N) para 9,7. Assim que o pH estiver ajustado, transferir a solução para um balão volumétrico de 100mL e completar o volume com água ultrapura. Transferir para um recipiente de plástico, armazenar em geladeira e utilizar por 3 meses (observar se apresenta fungos, antes de usar).

**Sulfato de cobre 5mmol/L em tampão Glicina-NaOH (15g/L, pH 9,7)** Preparado no dia de uso.

Sulfato de cobre.....62,42mg  
 Tampão glicina-NaOH.....50mL

Pesar o sulfato de cobre, adicionar em balão volumétrico de 50mL, dissolver com um pouco de tampão glicina 15g/L e completar o volume para 50mL. Preparar no dia de uso.

**Ácido sulfúrico 100mmol/L**

Ácido sulfúrico.....1,4mL  
 Água ultrapura.....q.s.p.....250mL

Adicionar um pouco de água ultrapura em um balão volumétrico de 250mL, pipetar 1,4mL de ácido sulfúrico e completar o volume para 250mL. Transferir a solução para um recipiente de vidro. Preparar o reagente em capela de exaustão e armazenar, na própria capela, em temperatura ambiente. Utilizar por 3 meses.

**Solução estoque padrão nitrito de sódio 100mM**

Nitrito de sódio.....69,00mg  
 Água ultrapura.....10mL

Pesar o nitrito de sódio e adicionar em um tubo falcon de 15 mL . Adicionar 10 mL de água ultrapura e homogeneizar bem em vórtex. Proteger da luz, armazenar em geladeira e utilizar por 3 meses.

**Reagente 1 – Sulfanilamida**

Sulfanilamida.....2,0g  
 Ácido fosfórico 5% ..... 100mL

Pesar a sulfanilamida, adicionar em balão volumétrico de 100mL e dissolver com um pouco de ácido fosfórico 5%. Completar o volume para 100mL e transferir para um recipiente de plástico.. Proteger da luz, armazenar em geladeira e utilizar por 3 meses.

**Reagente 2 – N-(1-naftil) etilenodiamina dicloridrato (NEDD)**

NEDD.....200mg  
 Água ultrapura.....100mL

Pesar o NEDD, adicionar em balão volumétrico de 100mL e dissolver com um pouco de água ultrapura. Completar o volume para 100mL e transferir para um recipiente de plástico. Proteger da luz, armazenar em geladeira e utilizar por 3 meses.

## 7. Procedimento

### Preparo da curva de calibração (triplicata)

	<b>B</b>	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>	<b>P5</b>	
Concentração $\mu\text{mol/L}$	-	125	62,5	31,25	15,625	7,8125	
Água ultrapura ( $\mu\text{L}$ )	100	-	100	100	100	100	
Padrão ( $\mu\text{L}$ )	-						
		100	100	100 (P2)	100 (P3)	100 (P4)	(desprezar)
Reagente 1 ( $\mu\text{L}$ )	50	50	50	50	50	50	
Reagente 2 ( $\mu\text{L}$ )	50	50	50	50	50	50	

Fazer a diluição dos padrões na própria microplaca antes de adicionar qualquer reagente.

1. Adicionar 100 $\mu\text{L}$  de água destilada nos poços A1, A2, A3 (brancos) e C1, C2, C3, D1, D2, D3, E1, E2, E3, F1, F2, F3;
2. Adicionar 100 $\mu\text{L}$  **solução de uso nitrito de sódio 125 $\mu\text{mol/L}$**  no poço B1, B2, B3 (primeiro ponto);
3. Adicionar 100 $\mu\text{L}$  **solução de uso nitrito de sódio 125 $\mu\text{mol/L}$**  no poço C1 e homogeneizar com a própria pipeta;
6. Transferir 100 $\mu\text{L}$  da solução C1 para o poço D1 e homogeneizar com a própria pipeta – **62,5 $\mu\text{mol/L}$** ;
7. Transferir 100 $\mu\text{L}$  da solução D1 para o poço E1 e homogeneizar com a própria pipeta – **31,25 $\mu\text{mol/L}$** ;
8. Transferir 100 $\mu\text{L}$  da solução E1 para o poço F1 e homogeneizar com a própria pipeta – **15,625 $\mu\text{mol/L}$** ;
9. Retirar 100 $\mu\text{L}$  do poço F1 – **7,8125 $\mu\text{mol/L}$**  - e descartar;
10. Repetir o mesmo procedimento (a partir do passo 6) para as outras duas curvas de calibração (colunas 2 e 3);
11. Após a adição das amostras e da diluição seriada do padrão na microplaca, adiciona-se 50  $\mu\text{L}$  do Reagente 1 e 50  $\mu\text{L}$  do Reagente 2 a cada poço (inclusive no Branco);
12. Incubar por 10min a temperatura ambiente;
13. Leitura em leitor de microplaca – 550nm.

### Cálculo do fator (planilha no excel):

$$Fator = \frac{\text{Concentração do Padrão}}{\text{Absorbâncias}^*}$$

\*Média da triplicata das absorbâncias

Obs.: O fator deve ser próximo de 65

Análise das amostras

### DESPROTEINIZAÇÃO

Adicionar, em tubo eppendorf (em triplicata) 60 $\mu\text{L}$  de amostra + 60 $\mu\text{L}$  de sulfato de zinco 75mmol/L. Agitar por 30 segundos no vórtex e centrifugar por 2min a 10.000 r.p.m. em temperatura ambiente. Após centrifugar, adicionar 70 $\mu\text{L}$  de hidróxido de sódio 55mmol/L. Agitar novamente no vórtex por 30 segundos, sem precisar quebrar o sedimento e centrifugar

novamente a 10.000 r.p.m. por 5 minutos em temperatura ambiente. Transferir 150 $\mu$ L do sobrenadante para tubo de ensaio de plástico pequeno (sobrenadante não deve estar turvo) e adicionar 50 $\mu$ L de tampão glicina 45g/L, pH 9,7.

#### ATIVACÃO DOS GRÂNULOS DE CÁDMIO

\*Para esta técnica utilizam-se dois grânulos pequenos.

Grânulos ficam estocados em solução de ácido sulfúrico 100 mmol/L. Em capela de exaustão, lavar os grânulos que serão utilizados com água deionizada três vezes, com auxílio de um béquer e uma peneira. Colocar a solução de sulfato de cobre 5mmol/L em um frasco e adicionar os grânulos previamente lavados. São então, deixados em contato por 5 minutos sob agitação constante (os grânulos ativados devem ser usados dentro de 10 minutos). Retirar os grânulos da solução e adicionar dois grânulos de tamanho semelhantes em cada tubo. Após o uso, os grânulos devem ser lavados com água deionizada e com a solução de ácido sulfúrico 100mmol/L e, em seguida, armazenados na capela, dentro dos frascos, em solução de ácido sulfúrico 100 mmol/L. Após armazenagem, os frascos devem ser identificados com a data do último uso.

#### REDUÇÃO DO NITRATO A NITRITO

Adicionar dois grânulos ao tubo de ensaio contendo a amostra e o tampão glicina (procurar utilizar os grânulos com tamanhos próximos). Deixar os tubos em agitação contínua por 10 minutos em agitador orbital (tipo Kline) e, por fim, transferir 100 $\mu$ L de cada amostra para a microplaca para a determinação de nitritos e descartar os tubos de ensaio de plástico no lixo branco (não reutilizá-los).

#### QUANTIFICAÇÃO DO TEOR DE NITRITOS

Após a adição das amostras e da diluição seriada do padrão na microplaca, adiciona-se 50  $\mu$ L do Reagente 1 e 50  $\mu$ L do Reagente 2 em cada poço. Incubar por 10 minutos em temperatura ambiente e realizar a leitura em leitor de microplaca em 550nm.

**IMPORTANTE:** Toda solução que entrou em contato com o cádmio deve ser descartada como resíduo **tóxico** (armazenar em potes de plástico para descarte adequado)

#### CÁLCULO DA CONCENTRAÇÃO DA AMOSTRA:

Concentração = FATOR x D.O. das amostras

O resultado será a concentração de óxido nítrico ( $\mu$ mol/L).

#### 8. Referência

NAVARRO-GONZÁLVEZ, J. A.; GARCÍA-BENAYAS, C.; ARENAS, J. Semiautomated Measurement of Nitrate in Biological Fluids. Clin Chem., v. 44, p. 679-681, 1998.

**APÊNDICE D-** Determinação de produtos avançados da oxidação de proteínas (AOPP)**PRODUTOS AVANÇADOS DE OXIDAÇÃO PROTEICA (AOPP)****1. Método**

Colorimetria descrito segundo o método de Hanasand, M. et al. (2012).

**2. Fundamento**

AOPP é uma medida colorimétrica dos níveis de proteínas oxidadas (não seletiva). Compreendem vários cromóforos, incluindo pentosidinas, carbonilos e proteínas com ligação cruzada pela ditiosina que apresentam absorvância em 340 nm.

AOPP são formados devido a um aumento da liberação de mieloperoxidase (MPO) de fagócitos ativados.

Fatores pré-analíticos, como: hemólise e lipemia podem interferir no teste resultando em uma superestimação dos níveis de AOPP.

**3. Amostra** (Eppendorf armazenado -80°C)

Preferencialmente soro. Também pode ser utilizado o plasma (heparina e EDTA), mas sugere-se a centrifugação da amostra após descongelamento para evitar a interferência de fibrina.

**4. Reagentes**

Cloramina T (PM: 281,69) (armazenado no freezer da geladeira)

Sachê de tampão fosfato salina (PBS) (armazenado na geladeira)

Ácido cítrico monohidratado (PM: 210,14)

Iodeto de potássio (KI) (PM: 166,01)

**5. Materiais e equipamentos**

Balão volumétrico de 50mL, 100mL, 1L      Micropipeta multicanal de 10µL e 200 µL

Tubo de vidro pequeno e grande      Balança analítica

Microplaca de 96 poços      Agitador de tubo (vórtex)

Micropipeta de 10µL a 1000µL      Leitor de microplaca (EnSpire)

As microplacas podem ser reutilizadas desde que sejam bem lavadas.

**6. Preparação de reagentes****Padrão de Cloramina T - 1mM** - Solução estoque

Pesar Cloramina T

28,17mg .....qsp.....100mL água ultrapura

Pesar e transferir a Cloramina T para um balão volumétrico de 100 mL e completar o volume com água ultrapura. Homogeneizar e transferir para um recipiente de plástico. Armazenar em geladeira e utilizar por três meses.

**Tampão PBS**

Sachê de tampão PBS .....qsp.....1L de água ultrapura.

Colocar o conteúdo do sachê em um balão volumétrico de 1L e completar o volume com água

ultrapura. Homogeneizar bem. Transferir para um frasco de vidro. Armazenar em geladeira e utilizar por até três meses. Observar se não há fungos antes do uso.

#### Ácido Cítrico Monoidratado - 0,20M - Preparar no dia de uso

2,10g de ácido cítrico .....qsp.....50mL água ultrapura.

Em um copo descartável pequeno pesar o ácido cítrico. Transferir para um balão volumétrico de 50 mL e completar o volume com água ultrapura. Homogeneizar para solubilizar o ácido cítrico. Verter o conteúdo do balão em “coxinho” para pipeta multicanal e proteger da luz.

#### KI - 1,16M - Preparar no dia de uso

0,962g ..... 5mL de tampão PBS

Pesar o KI e transferir para um tubo de vidro (10mL) e adicionar 5 mL de tampão PBS. Tampar tubo com para-filme e agitar o tubo em agitador vórtex. Homogeneizar bem. Verter o conteúdo do tubo em “coxinho” para pipeta multicanal e proteger da luz. Caso esta solução apresente uma coloração amarelo forte, pode indicar contaminação. Refaça o reagente.

#### Solução de trabalho do padrão de Cloramina T – Preparar no dia de uso

200 µL padrão de Cloramina T ..... 1800 µL de ácido cítrico

Em um tubo de ensaio pequeno colocar 1800µL de ácido cítrico e acrescentar 200µL da solução padrão de Cloramina T. Homogeneizar bem, manter no tubo.

## 7. Procedimento

### 7.1 Preparo da curva padrão

Pipetar na microplaca branco e as soluções (P1 a P7) em triplicata seguindo o esquema da tabela abaixo:

Observação: sempre homogeneizar a solução de trabalho do padrão de Cloramina T antes de pipetar cada ponto da curva.

Pocinhos da microplaca	Branco (A)	P1 (B)	P2 (C)	P3 (D)	P4 (E)	P5 (F)	P6 (G)	P7 (H)
[ ] µM	-	100	80	60	40	20	10	5
Ácido cítrico (µL)	190	-	38	76	114	152	171	180,5
Solução de trabalho do padrão de Cloramina T (µL) (homogeneizar)	-	190	152	114	76	38	19	9,5
KI (µL) (multicanal, homogeneizar)	10	10	10	10	10	10	10	10

Agitar manualmente por 2 minutos, não deixar bolha nos pocinhos. Ler em 340nm.

## 7.2 Cálculo do fator

1- Aceita-se uma variação de absorvância de até 0,020 entre as triplicatas.

\*Média da triplicata das absorvâncias.

$$Fator = \frac{Concentração\ do\ Padrão}{Absorbâncias^*}$$

2- Fazer a média dos fatores de todos os pontos da curva.

O valor do **fator** deve estar entre **98-103**.

## 7.3 Preparo das amostras

Pipetar na microplaca branco e as amostras em triplicata de acordo com a tabela abaixo:

	Branco	Amostra
Amostra (µL)	-	40
KI (µL) (multicanal, homogeneizar)	10	10
Ácido cítrico (µL) (multicanal, apenas dispensar)	200	160

Agitar manualmente por 2 minutos, não deixar bolha nos pocinhos. Ler em 340nm.

## 7.4 Cálculo da concentração da amostra

Aceita-se uma variação de absorvância de até 0,020 entre as triplicatas das amostras.

**Concentração**= Fator da curva padrão x Média das triplicatas das Amostras x 5

**Unidade:** µmol/L de equivalente de cloramina T

## 8. Referência

HANASAND, M. et al. Improved detection of advance oxidation protein products in plasma. **Clinica Chemica Acta** 413 (2012)901-906

**APÊNDICE E- *Burst* Respiratório****Burst Respiratório (Quimiluminescência)****PBS (para 1L)**

8,0g NaCl  
0,2g KCl  
0,62g KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>  
1,14g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>  
800mL água destilada  
20mL de glicose 10%  
20mL de albumina 5%  
qsp 1L de água destilada

pH: 7,3

**Preparo da Solução de PMA – SOLUÇÃO ESTOQUE (5mM)**

**(Phorbol 12-Myristate 13-Acetate; C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>O<sub>8</sub> = 616,84)**

1mg de PMA em 325µL de DMSO

\*Estocado à -20°C, em eppendorfs contendo 10µL

**Preparo da Solução de PMA – SOLUÇÃO USO (5µM)**

10µL da Solução Estoque em 10mL de PBS

\*Preparado no dia do uso

Obs: Lavar o eppendorf (com a solução estoque de PMA) e colocar em tubo de vidro (10ml), aliquotar este em eppendorfs e congelar á -70 °C.

**Preparo do Luminol – SOLUÇÃO ESTOQUE (200mM)**

3,98mg de luminol em 10mL de água destilada (utilizar sonificador)

\*Armazenar em geladeira ao abrigo da luz

\*Pode ser diluído em DMSO e armazenado à -20°C

**Preparo do Luminol – SOLUÇÃO USO (20mM)**

50µL de luminol + 450µL de água destilada

\*Armazenar ao abrigo da luz

**Preparo do Azul de Tripan (0,4%)**

Pesar 400 mg de Azul de Tripan para 100mL de PBS  
Filtrar (em papel de filtro) e aliquotar em eppendorfs

**Quimiluminescência**200µL de células ( $2,5 \times 10^6$  cls/mL)

50µL de luminol 1mM

50µL de PMA 5µM

\*Colocar nesta ordem!

**\*\*\*Cálculos:**

1 mol PMA \_\_\_\_\_ 616,84g

1mM \_\_\_\_\_ 616,84mg

5mM \_\_\_\_\_ 3084,2mg

3084,2mg de PMA \_\_\_\_\_ 1000mL

1mg \_\_\_\_\_ x

X = 325µL de DMSO para 1 mg de PMA (**SOLUÇÃO ESTOQUE – 5mM**)

$$C_1V_1=C_2V_2$$

$$5. V_1= 0,005.10$$

$$V_1= 0,01mL$$

10 µL da Solução Estoque para 10mL de PBS (**SOLUÇÃO USO - 5µM**)**Albumina 5%**

25mL \_\_\_\_\_ 20%

X \_\_\_\_\_ 5%

X = 6,25 mL de albumina para 25 mL de água destilada, completar e homogeneizar

\*Cuidado para não formar muita espuma!!!

**Glicose 10%**

10g \_\_\_\_\_ 100mL

X \_\_\_\_\_ 25mL

**Referência**

Modificado de: Huber, K; Krötz-Fahning, M.; Hock, B. Respiratory Burst as a biomarker for stress responses. Protoplasma (2006) 229: 221-224).

**APÊNDICE F- Determinação da capacidade doadora de átomos de hidrogênio (DPPH•)****Determinação da capacidade doadora de átomos de hidrogênio ao radical 2,2-difenil-1picrilhidrazil (DPPH)****PREPARO DOS REAGENTES****1. Tampão de acetato 0,1M (pH= 5,5)****Acetato de sódio triidratado (P.M. 136,08)**

- Pesar 6,804g de acetato de sódio, colocar em um béquer de 500mL, adicionar 250mL de água deionizada e solubilizar. Acertar o pH para 5,5 com a solução de ácido acético sob agitação, depois que o pH estiver correto adicionar a solução em balão volumétrico e completar o volume para 500mL com água ultrapura. Armazenar na geladeira em frasco de vidro.

**Ácido acético 30%**

- Em balão de 50mL adicionar aproximadamente 15mL de água ultrapura, depois 14,3mL de ácido acético P.A., e completar o balão com água ultrapura.

**2. Solução de DPPH 250µM (P.M. 394,32g/mol)**

Primeiramente preparar uma solução de DPPH 500µM (Solução estoque)

$$500 = \frac{\text{M}}{394,3 \times 10^{-6} \cdot 0,05 \text{ L}} = 0,098\text{g}$$

- Pesar 0,0098g (9,8mg) de DPPH e transferir para balão volumétrico de 50mL. Adicionar aproximadamente 25mL de etanol absoluto, colocar no ultrasson  $\pm$  2 min e completar o volume com etanol. Armazenar em geladeira em frasco de vidro âmbar ou encapado com papel alumínio

No momento do uso preparar uma diluição de 1:2 (ex. 5mL de DPPH 500 µM + 5mL de etanol) para obter uma concentração 250 µM.

**As D.O.s dos Controles Positivo devem estar entre 0,5 – 0,6nm**

Obs: após a diluição 1:2 do DPPH, caso a absorvância não esteja entre 0,5 – 0,6nm, adicionar aproximadamente 300 µL da solução de DPPH 250 µM.

**Meio de Reação (em tubo de vidro grande):**

1mL de tampão Acetato 0,1M (pH= 5,5)



1mL de etanol absoluto



500  $\mu$ L de DPPH 250  $\mu$ M



10-50  $\mu$ L de amostra



incubar por 30 minutos temp. ambiente



Ler 517 $\lambda$

\*\*\*\*\*Atenção\*\*\*\*\*

### Esquema

1. **Branco** → 1 ml de Tampão Acetato + 1,5 ml de Etanol Absoluto
  2. **Controle Positivo** → 1ml de Tampão Acetato + 1 ml Etanol Absoluto + 500ul DPPH + volume do solvente referente ao volume da amostra (Ex: 10  $\mu$ L)
  3. **Amostra + DPPH** → 1 ml de Tampão Acetato + 1 ml de Etanol Absoluto + 500ul de DPPH (250uM) + volume da amostra (Ex: 10  $\mu$ L)
- Amostra + Tampão (Controle da amostra)** → 1 ml de Tampão Acetato + 1,5ml Etanol Absoluto + volume da amostra (Ex: 10  $\mu$ L)

**APÊNDICE G-** Determinação da atividade de remoção do radical ABTS+**Avaliação da Atividade Antioxidante - Metodologia ABTS****1. Método****2. Fundamento**

O ensaio é baseado na habilidade dos antioxidantes em sequestrar o ânion radical de longa vida ABTS<sup>•-</sup>. Neste ensaio o ABTS é oxidado pelo radical peroxil ou outros oxidantes para seu radical cátion, ABTS<sup>•+</sup>, que é intensamente colorido, e a capacidade antioxidante é medida pela habilidade que o composto em teste possui em decrescer a cor reagindo diretamente com o radical ABTS<sup>•+</sup>.

**3. Amostra**

Substâncias as quais se deseja verificar possível atividade antioxidante.

**4. Reagentes**

ABTS—2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) diammonium salt.  
(C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>4</sub>) (P.M.= 548,68)

Persulfato de Potássio PA (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) (PM= 270,33)

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Fosfato de Potássio Monobásico Anidro P.A.) – P.M. 136,09

KOH (Hidróxido de Potássio Lentilhas P.A.)– P.M. 56,11

**5. Materiais e Equipamentos**

pHmetro	
Balança Analítica	
Agitador Magnético	
Tubos de vidro (grande ou pequeno)	
Balão volumétrico 50, 200 mL	Espectrofotômetro

## 6. Preparação de Reagentes

### Solução ABTS

ABTS ..... 192mg

Persulfato de Potássio ..... 33,11mg

Pesar 192mg de ABTS + 33,11mg de Persulfato de Potássio, adicionar estes em um balão volumétrico de 50mL, solubilizar com aproximadamente 20 mL de água deionizada e completar para 50 mL.

Colocar a solução em frasco âmbar e deixar por **16 horas** em T°C ambiente antes do uso. Após às 16 horas armazenar em geladeira (Necessário para a formação do ânion radical ABTS\*).

\*Obs: No momento do uso homogeneizar vigorosamente (para solubilizar o corpo de fundo) e utilizar em temperatura ambiente.

### Tampão fosfato pH 7,4 - $\text{KH}_2\text{PO}_4$ / KOH

Solução 1:  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  - 20mM

0,54436g .....  $\text{KH}_2\text{PO}_4$

$\text{H}_2\text{O}$  ..... qsp.....200 mL

Solução 2: KOH 20mM

0,1122g ..... KOH

$\text{H}_2\text{O}$  .....qsp..... 100mL

Misturar 100 mL da solução 1 ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  20mM) + 78,2 mL da solução 2 (KOH 20mM) – completar com água mili-Q para 200mL. Se o pH não atingir 7,4 adicionar aos poucos cada uma das soluções ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$  20mM ou KOH 20mM) necessária até ajustá-lo.

### Diluição da solução de ABTS:

Diluir a solução preparada de ABTS com tampão fosfato (pH=7,4) até atingir uma absorbância de 0,7- 0,8 a **730 nm**. (aproximadamente 500  $\mu\text{L}$  de ABTS : 20 mL de tampão).

## 7. Procedimento

### **Preparo do padrão:**

Primeiramente é necessário realizar uma curva padrão.

As soluções para utilização na curva de Trolox são: 400, 1.000, 2.000, 3.000, 5.000, 8.000  $\mu\text{Mol}$  de Trolox. Quando adicionada no tubo de reação com o reagente de ABTS as concentrações finais serão: 1; 2,5; 5; 7,5; 12,5; 20 e 25 $\mu\text{Mol}$  e, estas concentrações devem ser utilizadas quando os dados para cálculo da curva padrão forem inseridos em excel para obter a equação da reta. O  $R^2$  deve ficar em torno de 0,99.

**APENDICE H- INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS**

AMBULATÓRIO DE PSIQUIATRIA – AVALIAÇÃO CLÍNICA

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

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

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

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

**SEÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA**

A – Soc1 - RG do paciente

\_\_\_\_\_

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

C – Soc3 - Idade (em anos): 

--	--

D – Soc4 - Naturalidade

0 – Brasil

1 – outros

E – Soc5 - Sexo

0 – feminino

1 – homem

F – Soc6 - Situação conjugal

0 – solteiro(a)

1 – união estável

2 – separado/divorciado(a)

3 – viúvo(a)

G – Soc7 - Cor da pele

0 – branca

1 – negra

2 – amarela

3 – mulato

4 – pardo

5 – Indígena

H – Soc8 – Anos de estudo

--	--

I – Soc9 - Reside

0 – sozinho

1 – família

2 – outros

J – Soc10 - Renda familiar

0 – menor que um salário mínimo

1 – um salário mínimo

2 – > 1 salário e  $\leq$  2 salários mínimos

3 - > 2 salários e  $\leq$  3 salários

4 - > 3 salários e  $\leq$  4 salários

5 -  $\geq$  5 salários

K – Soc11 – Quantas pessoas vivem desta renda?

--	--

L – Soc12 - Situação laboral

0 – trabalha

1 – desempregado

2 – auxílio – doença

3 – seguro-desemprego

4 – aposentado

5 – trabalho não remunerado

## SEÇÃO DE TRANSTORNOS DE HUMOR

### SCID – EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

normal? (Era tão intenso que as outras pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

Y – SC-A12 - Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente? Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio? SE SIM: Houve alguma

mudança na quantidade que você estava tomando? Um pouco antes disso começou, você estava bebendo ou usando alguma droga? (CRITÉRIO D)

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

Codificar o número de episódios depressivos

--	--

#### SCID – EPISÓDIO MANÍACO

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1- sim

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

0 – não

1- sim

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

0 – não

1- sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

AO – SC-A28 – Preenche CRITÉRIOS A (A16 = 1 e A17 = 1), B (A25 = 1), D (A26 = 1) e E (A27 = 0)

(FAÇA O DIAGNÓSTICO DE EPISÓDIO MANÍACO)

0 – não

1 – sim

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

Codificar o número de episódios maníacos

--	--

SCID – EPISÓDIO HIPOMANÍACO

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

AX – SC-A37 - SE NÃO HOUVER AUMENTO DE ATIVIDADE:

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

Codificar o número de episódios hipomaníacos

--	--

## SCID – TRANSTORNOS DE HUMOR

### CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR I

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

--	--	--	--	--

#### CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO BIPOLAR II

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

BN – SC - D9 – Especifique o episódio atual

--	--	--	--

#### CRITÉRIOS PARA OUTROS TRANSTORNOS BIPOLARES

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

--	--	--	--	--

#### CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

--	--	--	--	--

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

0 – controle

1 – TAB tipo I

2 – TAB tipo II

3 – ciclador rápido

4 – ciclotimia

5 – TAB Sem Outra Especificação

6 – Depressão Maior (unipolar)

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

--	--

0 – 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 – hipomaníaco

3 – maníaco

4 – misto

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

--	--

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

0 – não bipolar.

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

2 – Estágio II – sintomas nos períodos interepisódicos são basicamente relacionados a comorbidades.

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

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

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

0 – não resistente

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

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

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

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

5 – resistência ao estágio 4 + resistência a ECT bilateral

99999 – não fez tratamento para depressão

#### HAMILTON – DEPRESSÃO

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

1. Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

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

Você tem chorado?

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

0 – ausente

1 – sentimentos relatados somente se perguntados

2 – sentimentos relatados espontaneamente, com palavras

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

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

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

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

SE SIM: quais foram esses pensamentos?

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

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

Você sente que está sendo punido ficando doente?

CD - HAM2 – SENTIMENTOS DE CULPA

0- ausente

1- auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas

2- idéias de culpa ou rumações 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, róí 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 freqüência 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, diarréias, cólicas, eructações

CV: palpitação, cefaléias

Respiratórios: hiperventilação, suspiros

Ter de urinar freqüentemente

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 frequência isso tem ocorrido?

#### CQ - HAM15 – HIPOCONDRIA

0 - ausente

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

2 - preocupação com a saúde

3 - queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.

4 - delírios hipocondríacos

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

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

No Seguimento: Você voltou a ganhar peso?

#### CR - HAM16 – PERDA DE PESO

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

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

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

17. Avaliação baseada na observação

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

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

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

2 - nega estar doente

#### COLUMBIA – SUICÍDIO

#### IDEAÇÃO SUICIDA

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

## 1. Desejo de estar morto/a

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

## 2. Pensamentos suicidas ativos não-específicos

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

*Você já pensou realmente em se matar?*

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

*Você tem pensado em como poderia fazer isso?*

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

5. Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

### *INTENSIDADE DA IDEAÇÃO*

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

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

0 – nenhum

1 – Desejo de estar morto/a

2 – Pensamentos suicidas ativos não-específicos

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

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

5 - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

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

0 – nenhum

1 – Desejo de estar morto/a

2 – Pensamentos suicidas ativos não-específicos

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

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

5 - Ideação suicida ativa com plano específico e intenção

*Quantas vezes você teve esses pensamentos?*

EA – Col7a – Frequência durante a vida.

0 – nunca

1 - Menos de uma vez por semana

2 - Uma vez por semana

3 - 2-5 vezes por semana

4 - Todos os dias ou quase todos os dias

5 - Muitas vezes por dia

EB – Col7b – Frequência no último mês.

0 – nunca

1 - Menos de uma vez por semana

2 - Uma vez por semana

3 - 2-5 vezes por semana

4 - Todos os dias ou quase todos os dias

5 - Muitas vezes por dia

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

EC – Col8a – Duração durante a vida.

0 – não se aplica

1 - Passageiros - alguns segundos ou minutos

2 - Menos de 1 hora/algum tempo

3 - 1-4 horas / muito tempo

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

5 - Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos

ED – Col8b – Duração no último mês.

0 – não se aplica

1 - Passageiros - alguns segundos ou minutos

2 - Menos de 1 hora/algum tempo

3 - 1-4 horas / muito tempo

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

5 - Mais de 8 horas / persistentes ou contínuos

EE- Col9a – Controle durante a vida.

99999 – não se aplica

1 - É capaz de controlar os pensamentos facilmente

2 - Pode controlar os pensamentos com pouca dificuldade

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

EF- Col9b – Controle no último mês.

99999 – não se aplica

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

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

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

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

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

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

4 - Essas razões, provavelmente, não o/a impediram

5 -Essas razões, com certeza, não o/a impediram

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

EI – Col11a - Razões para ideação durante a vida.

0 - Não se aplica ao seu caso

1 - Com certeza para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas

2 - Sobretudo para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas

3 - Tanto para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas como para acabar com o sofrimento

4 - Sobretudo para acabar com o sofrimento

5 - Com certeza para acabar com o sofrimento

EJ – Col11b - Razões para ideação no último mês.

0 - Não se aplica ao seu caso

1 - Com certeza para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas

2 - Sobretudo para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas

3 - Tanto para chamar a atenção, se vingar ou provocar a reação de outras pessoas como para acabar com o sofrimento

4 - Sobretudo para acabar com o sofrimento

5 - Com certeza para acabar com o sofrimento

### COMPORTAMENTO SUICIDA

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

Se a pessoa puxa o gatilho com a arma na boca, mas a arma está quebrada, e então não resulta em lesões, este ato é considerado como uma tentativa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

--	--

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

--	--

EM – Col13a - Comportamento autolesivo não suicida durante a vida

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

Tentativa interrompida:

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

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

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

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

Tentativa abortada:

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

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

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

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

0 – nenhuma, 1 – 1, 2 – 2....

Atos ou comportamentos preparatórios:

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

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

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

*Responder somente para tentativas efetivas*

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

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

4 - Danos físicos graves; necessidade de hospitalização com cuidados intensivos (p. ex., coma sem reflexos, queimaduras de terceiro grau em mais de 20% do corpo, perda excessiva de sangue com sinais vitais instáveis, dano maior a regiões vitais).

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

0 - Comportamento sem probabilidade de acarretar lesão (behavior not likely to result in injury)

1 - Comportamento com probabilidade de acarretar lesão, mas não de causar morte (behavior likely to result in injury but not likely to cause death)

2 - Comportamento com probabilidade de acarretar morte apesar da existência de assistência médica (behavior likely to result in death despite available medical care)

YOUNG – MANIA

EX - YOUNG1 - Humor e afeto elevados

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

0 - Ausência de elevação do humor ou afeto

1 - Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado

2 - Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, auto confiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento

3 - Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso

4 - Eufórico; risos inadequados, cantando.

EY - YOUNG2 - Energia aumentada

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

0 – Ausente

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

EZ - YOUNG3 - Interesse sexual

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

0 - Normal; sem aumento

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

FA - YOUNG4 – Sono

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

0 - Não relata diminuição do sono

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

## FB - YOUNG5 – Irritabilidade

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

0 – Ausente

2 - Subjetivamente aumentada

4 - Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria

6 - Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo

8 - Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

## FC - YOUNG6 – Fala - velocidade e quantidade

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

0 - Sem aumento

2 - Percebe-se mais falante do que o seu habitual

4 - Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborreico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala)

6 - Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador)

8 - Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

## FD - YOUNG7 – Linguagem - Distúrbio do pensamento

*Observação direta*

0 - Sem alterações

1 - Circunstancial; pensamentos rápidos

2 - Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos frequentemente; pensamentos muito acelerados

3 - Fuga de ideias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante

4 - Incoerência; comunicação impossível.

#### FE - YOUNG8 – Conteúdo

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

0 – Normal

2 - Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis

4- Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso

6 - Ideias supervalorizadas

8 - Delírios

#### FF - YOUNG9 - Comportamento disruptivo agressivo

##### *Observação direta*

0 - Ausente, cooperativo

2 - Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado

4 - Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada

6 - Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.

## FG - YOUNG10 – Aparência

*Observação direta*

0 - Arrumado e vestido apropriadamente

1 - Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados

2 - Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero

3 - Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante

4 - Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.

## FH - YOUNG11 - Insight (discernimento)

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

0 - Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento

1 - Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento

2 - Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento

3 - Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento

4 - Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.

## Seção de ansiedade

## SCID PARA TRANSTORNO DE PÂNICO

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

*Durante esse ataque...*

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

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

0 – não

1 – sim

*...você suava?*

FO – SC-F5 - (2) sudorese

0 – não

1 – sim

...você teve tremores ou estremeçimentos?

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...parecia que você estava asfixiado?

FR – SC-F8 - (5) sensações de asfixia

0 – não

1 – sim

...você sentiu dor ou pressão no peito?

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...você teve medo de morrer?

FX – SC- F14 - (11) medo de morrer

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

#### CRITÉRIOS PARA TRANSTORNO DE PÂNICO COM AGORAFOBIA

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

SE SIM: Fale-me sobre isso...

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

#### TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

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

## SE O PACIENTE NÃO ESTIVER CERTO DO SIGNIFICADO:

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

#### TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

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

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

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

GW- SC-F39 - História positiva para evento traumático

0 – não

1 – sim

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

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

Por exemplo...

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

...você teve dificuldades de concentração?

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

0 – não

1 – sim

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

HQ –SC- F59 - (4) hipervigilância

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

0 – não

1 – sim

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

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

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

0 – não

1 – sim

HW - TAG - Paciente tem diagnóstico de TAG?

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI)

Enquanto eu crescia...

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IE - QUESI6 - Eu tive que usar roupas sujas.

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

IF – QUESI-7 - Eu me senti amado (a).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IW – QUESI-24 - Alguém me molestou.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IDATE ESTADO

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

JB – ID-E-1 – Sinto-me calmo.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JC – ID-E-2 – Sinto-me seguro.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JD – ID-E-3 – Estou tenso.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JE – ID-E-4 – Estou arrependido.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JF – ID-E-5 – Sinto-me à vontade.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JG – ID-E-6 – Sinto-me perturbado.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

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

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JI- ID-E- 8 – Sinto-me descansado.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JJ – ID-E-9 – Sinto-me ansioso.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

JK – ID-E-10 – Sinto-me “em casa”.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JL – ID-E-11 – Sinto-me confiante.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JM – ID-E-12 – Sinto-me nervoso.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JN – ID-E-13 – Estou agitado.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

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

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JP – ID-E-15 – Estou descontraindo.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JQ – ID-E-16 – Sinto-me satisfeito.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JR – ID-E-17 – Estou preocupado.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JS – ID-E-18 – Sinto-me confuso.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JT – ID-E-19 – Sinto-me alegre.

- 1 – absolutamente não
- 2 – um pouco
- 3 – bastante
- 4 - muitíssimo

JU – ID-E-20 – Sinto-me bem.

1 – absolutamente não

2 – um pouco

3 – bastante

4 - muitíssimo

I

DATE TRAÇO

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

JV – ID-T-1 – Sinto-me bem.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

JW – ID-T-2 – Canso-me facilmente.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

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

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

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

KA – ID-T-6 – Sinto-me descansado.

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

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

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

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

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

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KE – ID-T-10 – Sou feliz.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KH – ID-T-13 – Sinto-me seguro.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KJ – ID-T-15 – Sinto-me deprimido.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

KK – ID-T-16 – Estou satisfeito.

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

2 – às vezes

3 – frequentemente

4 – quase sempre

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

1 – quase nunca

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

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

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

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

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

Escala de ansiedade de Hamilton

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

KY – H.Ans.10 - Sintomas Respiratórios (Sensações de opressão ou constrição no tórax, sensações de sufocamento ou asfixia, suspiros, dispnéia, etc.)

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

KZ – H.Ans.11 – Sintomas Gastrointestinais (Deglutição difícil, aerofagia, dispepsia, dores abdominais, ardência ou azia, dor pré ou pós-prandial, sensações de plenitude ou de vazio gástrico, náuseas, vômitos, diarreia ou constipação, pirose, meteorismo, náusea, vômitos, etc.)

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

LA – H.Ans.12 – Sintomas Genitourinários (Polaciúria, urgência da micção, amenorréia, menorragia, 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)

L

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

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 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 – ASSIAlc1 - Na sua vida você já usou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 – não e 3 – sim

MU – ASSIAlc2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou BEBIDAS ALCOÓLICAS?

- 0 – nunca

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

MV – ASSIAIc3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir BEBIDAS ALCOÓLICAS?

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

MW – ASSIAIc4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de BEBIDAS ALCOÓLICAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

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

MX – ASSIAIc5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

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

MY – ASSIAIc6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

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

MZ – ASSIAIc7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de BEBIDAS ALCOÓLICAS?

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

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

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

- 0 – não
- 3 – sim

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 0 – não
- 3 – sim

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ASSIST – ESTIMULANTES (bolinhas, rebites ...)

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

- 0 – não
- 3 – sim

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

NU – ASSIANf7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de ESTIMULANTES COMO ANFETAMINAS OU ECSTASY?

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

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

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

- 0 – não
- 3 – sim

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 0 – não
- 3 – sim

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

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

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

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

OF – ASSI-Hip4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de HIPNÓTICOS E SEDATIVOS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

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

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

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

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

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

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

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

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

OJ – ASSIALu1 - Na sua vida você já usou DROGAS ALUCINÓGENAS?

- 0 - não
- 3 - sim

OK – ASSIALu2 - Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou DROGAS ALUCINÓGENAS?

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

OL – ASSIALu3 - Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir DROGAS ALUCINÓGENAS?

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

OM – ASSIALu4 - Durante os últimos três meses com que frequência o seu consumo de DROGAS ALUCINÓGENAS resultou em problemas de saúde, social, legal ou financeiro?

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

ON – ASSIALu5 - Durante os três últimos meses, com que frequência por causa do uso de DROGAS ALUCINÓGENAS você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas por você?

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

8 – diariamente

OO – ASSIALu6 - Há amigos, parentes ou outras pessoas que tenha demonstrado preocupação com seu uso de DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

OP – ASSIALu7 - Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de DROGAS ALUCINÓGENAS?

0 - NÃO, nunca

3 – Sim, mas não nos últimos 3 meses

6 – Sim, nos últimos 3 meses

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

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

0 – não

3 – sim

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

0 – nunca

2 – 1 a 2 vezes

3 – mensalmente

4 – semanalmente

6 – diariamente

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

0 – nunca

3 – 1 a 2 vezes

4 – mensalmente

5 – semanalmente

6 – diariamente

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

0 – nunca

4 – 1 a 2 vezes

5 – mensalmente

6 – semanalmente

7 – diariamente

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

0 – nunca

5 – 1 a 2 vezes

6 – mensalmente

- 7 – semanalmente
- 8 – diariamente

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

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

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

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

ASSIST – OUTROS especificar:

---

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

- 0 – não e 3 – sim

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Seção de ISDA

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

--	--

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

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

- 0 – não
- 1 – sim

PI – ISDA5 - Tem asma?

- 0 – não
- 1 – sim

PJ – ISDA6 - Tem atopia?

- 0 – não
- 1 – sim

PK- ISDA7 – Tem diabetes mellitus tipo II?

0 – não  
1 – sim

PL – ISDA8 - Tem hipertensão arterial?

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

PO – ISDA11 - Tem dislipidemia?

0 – não  
1 – sim

PP– ISDA12 - Teve câncer?

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

PQ - ISDA13 - Tem epilepsia/crise convulsiva?

0 – não  
1 – sim

Seção de história familiar

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

PR – HFAM1 – Sua mãe fumou em sua gestação?

0 – não  
1 – sim  
99999 – não sei

PS – HFAM2 - Tabagismo em familiar de primeiro grau?

0 – não  
1 – sim

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

0 – não  
1 – sim

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

0 – não

1 – sim

PV – HFAM5 - Depressão em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

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

0 – não

1 – sim

PY – HFAM8 – Esquizofrenia em familiar de primeiro grau?

0 – não

1 – sim

#### SEÇÃO DE QUALIDADE DE VIDA

PZ – CGI - Impressão Clínica Global

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

1 - Não está doente

2 - Muito leve

3 – Leve

4 – Moderado

5 – Acentuado

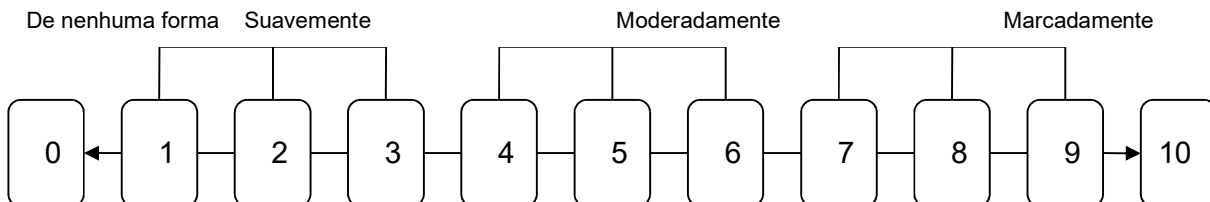
6 – Grave

7 - Extremamente grave

Escala de Incapacidade de Sheehan

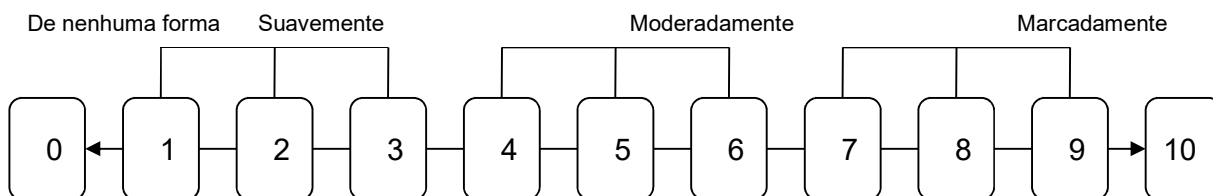
#### Trabalho/Escola

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



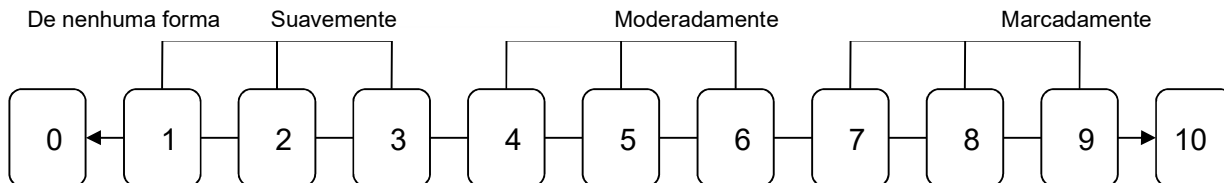
### Vida Social

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



### Vida familiar/responsabilidades do lar

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



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

Dias perdidos/faltas no último mês:

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

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

WHOQOL – ABREVIADO

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

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

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

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

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

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

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

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

QJ - WHO5 - O quanto você aproveita a vida?

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

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

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

QL - WHO7 - O quanto você consegue se concentrar?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5 – completamente

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1 – muito insatisfeito

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IPAQ– International Physical Activity Questionnaire – versão 6

Nós queremos saber quanto tempo você gasta fazendo atividade física em uma semana NORMAL. Por favor responda cada questão *mesmo* que considere que não seja ativo. Para responder considere as atividades como meio de transporte, no trabalho, exercício e esporte.

RF - IPAQ1a - Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades LEVES ou MODERADAS por pelo menos 10 minutos, que façam você suar POUCO ou aumentem LEVEMENTE sua respiração ou batimentos do coração, como nadar, pedalar ou varrer:

--	--

RG - IPAQ1b - Nos dias em que você faz este tipo de atividade, quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA no total, em minutos?

--	--	--

RH - IPAQ2a – Em quantos dias da última semana, você realizou atividades VIGOROSAS por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar MUITO sua respiração ou batimentos do coração.

--	--

RI - IPAQ2b - Nos dias em que você faz essas atividades por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total, em minutos, você gastou?

--	--	--

## II - ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

RJ – IPAQII.1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

0 – Não

1 – Sim

RK – IPAQII.1b. Quantos dias de uma semana normal você trabalha?

--	--

Durante um dia normal de trabalho, quanto tempo você gasta, em minutos:

RL – IPACII.1c . Andando rápido

--	--	--

RM – IPACII.1d. Fazendo atividades de esforço moderado como subir escadas ou carregar pesos leves

--	--	--

RN – IPACII.1e. Fazendo atividades vigorosas como trabalho de construção

pesada ou trabalhar com enxada, escavar

--	--	--

#### ATIVIDADE FÍSICA EM CASA

Agora, pensando em todas as atividades que você tem feito *em casa* durante uma semana normal:

RO – IPACII.2a . Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades

dentro da sua casa por pelo menos 10 minutos de

--	--

esforço moderado como aspirar, varrer ou esfregar:

RP – IPAQII.2b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo você gasta fazendo essas atividades POR DIA, em minutos?

--	--	--

RQ – IPAQII.2c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades

no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de

--	--

esforço *moderado* como varrer, rastelar, podar:

RR – IPAQII.2d. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto

tempo você gasta POR DIA, em minutos?

--	--	--

RS – IPAQII.2e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades

no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos de esforço vigoroso ou forte como carpir, arar, lavar o quintal:

--	--

RT – IPAQII.2f. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto

tempo você gasta POR DIA, em minutos?

--	--	--

#### ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Agora pense em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro em uma semana normal.

RU – IPAQ.3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha de forma rápida por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

RV – IPAQ.3b. Nos dias que você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta caminhando?   
(Não inclua as caminhadas por prazer ou exercício)

RW– IPAQ.3c. Em quantos dias de uma semana normal você pedala rápido por pelo menos 10 minutos para ir de um lugar para outro? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

RX – IPAQ.3d. Nos dias que você pedala para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta pedalando? (Não inclua o pedalar por prazer ou exercício)

Dados antropométricos de Síndrome Metabólica

RY – SMe1 - Altura do paciente, em metros

RZ - SMe2 - Peso em Quilogramas

SA – SMe3 - Pressão arterial sistólica, em mmHg

SB – SMe4 - Pressão arterial diastólica, em mmHg

SC – SMe5 - Frequência Cardíaca

SD – SMe6 - Circunferência Abdominal, em centímetros

SE – Mono% - Monóxido de carbono em %

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

Seção com uso de medicações

SG - Med1 - Uso atual de antidepressivos?

0 – não e 1 – sim

SH - Med2 - Uso passado de antidepressivos?

0 – não e 1 – sim

SI - Med3 - Período livre de antidepressivos em semanas

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

SJ - Med4 - Uso atual de antipsicóticos ?

0 – não e 1 – sim

SK - Med5 - Uso passado de antipsicóticos?

0 – não e 1 – sim

SL - Med6- Período livre de antipsicóticos em semanas

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

SM - Med7 – Uso atual de lítio?

0 – não e 1 – sim

SN - Med8 - Uso passado de lítio?

0 – não e 1 – sim

SO - Med9- Período livre de lítio em semanas

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

SP – Med10 - Uso atual de estabilizadores de humor?

0 – não e 1 – sim

SQ – Med11 - Uso passado de estabilizadores de humor?

0 – não e 1 – sim

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

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

SS - Med13 - Uso atual de anticonvulsivantes para epilepsia?

0 – não e 1 – sim

ST – Med14 - Uso atual de sedativos?

0 – não e 1 – sim

SU – Med15 - Uso passado de sedativos?

0 – não e 1 – sim

SV – Med16 - Período livre de sedativos em semanas

SW – Med17 - Uso atual de anti-hipertensivos?

0 – não e 1 – sim

SX – Med18 - Uso passado de anti-hipertensivos?

0 – não e 1 – sim

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

SZ – Med20 - Uso atual de antidiabéticos?

0 – não e 1 – sim

TA – Med21 - Uso passado de antidiabéticos?

0 – não e 1 – sim

TB – Med22 - Período livre de antidiabéticos

TC – Med23 - Uso atual de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TD – Med24 - Uso passado de aspirina?

0 – não e 1 – sim

TE – Med25 - Período livre de aspirina

TF – Med26 - Uso atual de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TG – Med27 - Uso passado de estatinas?

0 – não e 1 – sim

TH – Med28 - Período livre de estatinas em semanas

TI – Med29 - Uso atual de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TJ – Med30 - Uso passado de hormônios?

0 – não e 1 – sim

TK – Med31 - Período livre de hormônios em semanas

TL – Med32 - Uso atual de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

TM – Med33 - Uso passado de ômega – 3?

0 – não e 1 – sim

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

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

0 – não e 1 – sim

TP – Med36 - Uso passado de antioxidantes?

0 – não e 1 – sim

TQ – Med37 - Período livre de antioxidantes em semanas

TR – Med38 - Uso atual de de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TS – Med39 - Uso passado de polivitamínicos?

0 – não e 1 – sim

TT – Med40 - Período livre de polivitamínicos em semanas

TU – Med41 - Uso atual de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TV – Med42 - Uso passado de Corticosteroides?

0 – não e 1 – sim

TW– Med43 - Período livre de Corticosteroides em semanas

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

0 – não e 1 – sim

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

0 – não e 1 – sim

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