

Universidade Católica de Pelotas

**FERNANDA PEDROTTI MOREIRA**

**SÍNDROME METABÓLICA E EPISÓDIO DEPRESSIVO: ESTUDO  
DE BASE POPULACIONAL**

Pelotas

2017

**FERNANDA PEDROTTI MOREIRA**

**SÍNDROME METABÓLICA E EPISÓDIO DEPRESSIVO: ESTUDO  
DE BASE POPULACIONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, da Universidade Católica de Pelotas, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karen Jansen

Pelotas

2017

**SÍNDROME METABÓLICA E EPISÓDIO DEPRESSIVO: ESTUDO DE BASE  
POPULACIONAL**

Conceito final: \_\_\_\_\_

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carolina David Wiener

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Thaise Campos Mondin

---

Prof. Dr. Jean Pierre Oses

---

Orientadora – Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karen Jansen

## **Resumo**

A síndrome metabólica (SM) é um transtorno de alta prevalência na população geral e apresenta alta taxa de comorbidade com a depressão. Além disso, estudos recentes propõem que a desregulação do ritmo biológico, bem como de sintomas específicos da depressão, como a anedonia, podem desempenhar um papel central nesta comorbidade. Assim, o objetivo desta tese foi avaliar a relação entre síndrome metabólica e episódio depressivo através de um estudo populacional com adultos jovens da cidade de Pelotas-RS. Trata-se de um estudo transversal correspondente à segunda fase de um estudo de coorte. O primeiro trabalho buscou avaliar a relação entre síndrome metabólica e episódio depressivo. Os resultados demonstraram que indivíduos em episódio depressivo e com síndrome metabólica, apresentaram pior perfil metabólico. Além disso, também apresentaram maior desregulação no ritmo biológico, com maiores escores na escala BRIAN total, bem como dos domínios sono, padrão social e alimentação, quando comparados aos indivíduos com depressão, mas sem SM. Estes achados sugerem uma forte associação entre SM e desregulação do ritmo biológico em indivíduos em episódio depressivo. O segundo artigo teve como objetivo avaliar diferenças na prevalência da SM e parâmetros metabólicos entre adultos jovens com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior, ambos em episódio depressivo atual. Os resultados revelam que indivíduos com transtorno bipolar e depressão, em episódio depressivo atual, apresentam alta prevalência de SM em relação à amostra populacional. Além disso, não houve diferenças significativas em relação aos parâmetros metabólicos entre os indivíduos com transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, exceto para o Índice de massa corporal (IMC), sugerindo que a SM está associada ao episódio depressivo e não especificamente ao diagnóstico de transtorno de humor. No terceiro artigo, verificou-se que a prevalência da SM é maior em indivíduos com depressão e

anedonia, quando comparados a indivíduos com depressão sem anedonia e a controles populacionais. Este estudo também mostrou que indivíduos com depressão e anedonia apresentam pior perfil metabólico, em relação aos níveis de glicose, triglicerídeos, colesterol-total e colesterol-LDL, do que o grupo depressão sem anedonia. Dessa forma, o presente trabalho mostra a importante relação entre SM e depressão, e salienta a necessidade de se traçar estratégias de intervenção focadas na redução das altas taxas de comorbidade entre estas doenças.

**Palavras-chave:** síndrome metabólica, depressão, transtorno bipolar, anedonia, ritmo biológico.

## **Abstract**

Metabolic syndrome (MetS) is a disorder with high prevalence in the general population and presents a high rate of comorbidity with depression. In addition, recent studies suggest that deregulation of the biological rhythm as well as specific symptoms of depression, such as anhedonia, might play a central role in this comorbidity. Thus, the aim of the current thesis was to assess the relationship between metabolic syndrome and depressive episode in a community sample of young adults from Pelotas-RS. This is a cross-sectional study corresponding to the second phase of a cohort study. The first paper sought to evaluate the relationship between metabolic syndrome and depressive episode. The results showed that individuals in a depressive episode and with metabolic syndrome had a worse metabolic profile. In addition, they also presented higher disruption in biological rhythm, with higher total BRIAN scores, as well as in sleep, social behavior and eating domains, when compared to individuals with depression, but without MetS. These findings suggest a strong association between MetS and biological rhythm disruption in depressed individuals. The second paper aimed to evaluate differences in the prevalence of MetS and metabolic parameters in young adults with bipolar disorder and major depressive disorder in current depressive episode. The results showed that individuals with bipolar disorder and depression, in the current depressive episode, present a high prevalence of MetS in relation to the population sample. In addition, there were no significant differences in metabolic parameters between individuals with depression and bipolar disorder, except for BMI, suggesting that MetS is associated with the depressive episode and not specifically with the diagnosis of mood disorder. In the third paper, it was verified that the prevalence of MetS is higher in depression subjects with anhedonia, when compared to depression subjects without anhedonia, and to population controls. This study also showed that individuals in

depression with anhedonia have a worse metabolic profile in relation to glucose, triglycerides, total cholesterol and LDL cholesterol than the depression group without anhedonia. Thus, the present study shows an important relationship between MetS and depression, and stresses the importance of designing intervention strategies focused on reducing the high rates of comorbidity among these diseases.

**Keywords:** metabolic syndrome, depression, bipolar disorder, anhedonia, biological rhythm.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Artigo 1

<b>Figura 1-</b> Differences in biological rhythms domains according to current depressive episode and metabolic syndrome diagnosis .....	58
---	----



## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

**Tabela 1** – Demographic and clinical characteristics of subjects according to current depressive episode and metabolic syndrome diagnosis ..... 56

**Tabela 2** – Two-way analysis of covariance: biological rhythms, depression and metabolic syndrome ..... 57

### Artigo 2

**Tabela 1** – Sociodemographic and clinical characteristics of individuals according to current depressive episode. .... 72

**Tabela 2** – Prevalence of the metabolic syndrome and mean metabolic characteristics according current depressive episode ..... 73

### Artigo 3

**Tabela 1** – Demographic and clinical Characteristics according to depression diagnosis ..... 92

**Tabela 2** – Metabolics characteristics according to depression diagnosis ..... 93

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ASSIST	<i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
BRIAN	<i>Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de massa corporal
LDL	<i>Low density Lipoprotein</i>
MetS	Metabolic Syndrome
MINI-Plus	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS</i>
NCEP-III	<i>National Cholesterol Education Program for Adult Treatment Panel III</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SM	Síndrome metabólica
UCPel	Universidade Católica de Pelotas

## SUMÁRIO

<b>Apresentação .....</b>	<b>11</b>
<b>Parte I - projeto.....</b>	<b>13</b>
<b>1. Identificação .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Introdução .....</b>	<b>15</b>
<b>3. Objetivos e hipóteses.....</b>	<b>17</b>
3.1. Geral .....	17
3.2. Específicos .....	17
3.2.1 Artigo 1 .....	17
3.2.2 Artigo 2 .....	18
3.2.3 Artigo 3 .....	18
<b>4. Revisão de Literatura .....</b>	<b>18</b>
4.1 Estratégias de busca .....	18
4.2. Descrição dos achados .....	19
<b>5. Metodologia .....</b>	<b>25</b>
5.1.Delineamento do estudo.....	25
5.2. Amostra: tamanho e seleção .....	25
5.2.1.Critérios de inclusão .....	26
5.2.2.Critérios de exclusão.....	26
5.3. Variáveis e instrumentos.....	26
5.3.1 Caracterização da amostra .....	26
5.3.2. <i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i> .....	26
5.3.2. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS</i> .....	27
5.3.2. <i>Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry</i> .....	27

5.3.2. Critério diagnóstico para Síndrome metabólica .....	28
<b>5.4. Coleta, processamento e armazenamento de material biológico.....</b>	<b>28</b>
<b>5.5. Análise de dados.....</b>	<b>29</b>
<b>5.6. Aspectos éticos.....</b>	<b>29</b>
<b>5.7. Cronograma. ....</b>	<b>30</b>
<b>5.8. Orçamento .....</b>	<b>31</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>32</b>
<b>Parte II - artigos .....</b>	<b>38</b>
<b>Artigo 1 .....</b>	<b>39</b>
<b>Artigo 2 .....</b>	<b>59</b>
<b>Artigo 3 .....</b>	<b>74</b>
<b>Parte III - Considerações finais .....</b>	<b>94</b>
<b>Perspectivas futuras.....</b>	<b>98</b>
<b>Anexo 1: Termo de consentimento livre e esclarecido .....</b>	<b>99</b>
<b>Anexo 2: Carta de aprovação no comitê de ética .....</b>	<b>101</b>
<b>Anexo 3: Módulo de humor da <i>Mini International Neuropsychiatric Interview –Plus</i> .....</b>	<b>102</b>
<b>Anexo 4: <i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)</i> .....</b>	<b>109</b>
<b>Anexo 5: <i>Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN)</i> .....</b>	<b>111</b>

### **Apresentação:**

Estudos indicam altas taxas de comorbidade entre síndrome metabólica e depressão. Além disso, a comorbidade parece contribuir para uma condição clínica mais grave, com maior incapacidade funcional e maiores taxas de mortalidade. Dessa forma, o objetivo desta tese foi avaliar a relação entre síndrome metabólica e episódio depressivo através de um estudo populacional com adultos jovens da cidade de Pelotas-RS.

Este trabalho foi elaborado como requisito parcial para obtenção do grau de doutora em Saúde e Comportamento na Universidade Católica de Pelotas (UCPel), e é dividido em três partes. A primeira refere-se ao projeto do estudo, intitulado: *Síndrome Metabólica e episódio depressivo: estudo de base populacional*. A segunda parte refere-se aos artigos resultantes deste projeto, enquanto a terceira compreende as considerações finais.

O projeto do estudo incluiu uma revisão de literatura científica sobre a síndrome metabólica em sujeitos com depressão, salientando o episódio depressivo atual (unipolar e bipolar). Além disso, também inclui uma revisão sobre alterações no padrão do ritmo biológico e a presença de anedonia. O projeto tem por finalidade apresentar ainda os procedimentos metodológicos empregados na elaboração do estudo, e posteriormente, para os artigos.

Em relação aos artigos elaborados, o primeiro teve por objetivo avaliar a associação entre síndrome metabólica e ritmo biológico em uma amostra comunitária de indivíduos em episódio depressivo e está publicado no *Psychoneuroendocrinology*. O segundo artigo avaliou diferenças na prevalência da síndrome metabólica e parâmetros metabólicos em adultos jovens com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior,

ambos em episódio depressivo, submetido para *Journal of Psychiatric Research*. O terceiro artigo buscou avaliar a associação entre síndrome metabólica e anedonia em uma amostra comunitária de indivíduos em episódio depressivo, e será submetido a *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*.

Após a apresentação dos artigos, foram incluídas algumas considerações finais, caracterizando a terceira parte da presente tese, objetivando integrar os principais resultados encontrados nos artigos, de modo a apresentar uma conclusão que responda aos objetivos e hipóteses propostos nesta tese.

**PARTE I – PROJETO**

**1. Identificação:**

**1.1.Título:** Síndrome metabólica e episódio depressivo: estudo de base populacional

**1.2.Doutoranda:** Fernanda Pedrotti Moreira

**1.3.Orientadora:** Karen Jansen

**1.4.Instituição:** Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

**1.5.Centro:** Centro de Ciências da Vida e da Saúde

**1.6Curso:** Doutorado em Saúde e Comportamento

**1.7.Linha de Pesquisa:** Biomarcadores de Injúria Cerebral

**1.8.Data:** dezembro de 2016



## **2. Introdução:**

A síndrome metabólica (SM) é o resultado de um conjunto de fatores de risco metabólicos inter-relacionados, incluindo obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia, que estão associados ao aumento do risco de morbidade e mortalidade de doenças cardiovasculares (Mozumdar and Liguori, 2011). Estudos epidemiológicos tem demonstrado que a prevalência da SM tem aumentado rapidamente em todo o mundo, atingindo cerca de 25% da população (Eckel et al., 2005; Salas et al., 2014). Entre os indivíduos com transtornos de humor, a prevalência é ainda maior, podendo chegar a 44% em indivíduos com depressão e 37,3% em indivíduos com transtorno bipolar (Pan et al., 2012; Vancampfort et al., 2013). Além disso, a SM nesses indivíduos está associada a uma condição clínica mais grave, com maior incapacidade funcional e maiores taxas de mortalidade (McIntyre et al., 2006; Vancampfort et al., 2015b).

Evidencias recentes indicam que a SM e os transtornos de humor estão intrinsecamente ligados e apresentam fatores clínicos, neurobiológicos e ambientais comuns (Bai et al., 2015; Salgado-Delgado et al., 2011; Wysokinski et al., 2015). Distúrbios endócrinos, como desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), efeitos colaterais de drogas psiquiátricas, muitas vezes associadas ao ganho de peso e ao desenvolvimento de distúrbios metabólicos, e até mesmo a adoção de estilos de vida pouco saudáveis, são alguns dos fatores comuns mais relacionados na literatura (De Hert et al., 2012; Jin et al., 2002; Stetler and Miller, 2011). Além disso, indivíduos com diagnóstico de depressão maior ou transtorno bipolar, especialmente durante os episódios depressivos, são mais propensos a ter um estilo de vida sedentário e uma dieta rica em calorias, aumentando o risco de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica (Kilbourne et al., 2007; Teychenne et al., 2010). Wysokinsk et. al., 2015,

encontraram níveis mais altos de triglicérides em indivíduos com o transtorno bipolar do que com o diagnóstico de depressão unipolar. Além disso, este mesmo estudo descobriu que os níveis de colesterol total foram significativamente mais elevados em sujeitos com depressão unipolar e depressão bipolar em comparação com o grupo controle (Wysokinski et al., 2015). No entanto, estudos que avaliem a síndrome metabólica e seus componentes individuais com foco em episódios depressivos ainda são limitados.

Um artigo de revisão recente propôs que a desregulação do ritmo biológico desempenha um papel central na comorbidade metabólica nos transtornos psiquiátricos, pois controla importantes sistemas cerebrais responsáveis pela regulação das funções metabólicas e das doenças psiquiátricas (Barandas et al., 2015). O ritmo biológico humano regula toda expressão fisiológica e/ou comportamental que contenha uma periodicidade. O ritmo endógeno (por exemplo, hormônios) interage e sincroniza com os estímulos exógenos tais como luz, temperatura e alimentos. A desregulação nos ritmos biológicos endógenos e exógenos aumenta a probabilidade de episódio depressivo recorrente e estão associadas à gravidade da doença (Emens et al., 2009; Salgado-Delgado et al., 2011). Além disso, muitos sintomas fisiológicos e comportamentais da depressão são comumente relacionados a alterações no ritmo biológico, como mudanças no apetite e no ciclo sono-vigília, também encontrado em indivíduos com SM (Pinho et al., 2015).

Embora existam inúmeros relatos científicos sobre a associação entre depressão e distúrbios metabólicos, recentemente, alguns autores têm sugerido que sintomas específicos, seriam particularmente relacionados à maiores alterações metabólicas. A anedonia, caracterizada pela perda da capacidade de sentir prazer, é um dos principais sintomas de depressão, presente em aproximadamente 40% dos indivíduos com este

transtorno (Pelizza and Ferrari, 2009; Romer Thomsen et al., 2015; Spijker et al., 2001). Nefs, et al., verificaram que mudanças nos níveis séricos de colesterol, glicose e pressão arterial podem ser mediadoras para maior mortalidade em indivíduos com sintomas de anedonia (Nefs et al., 2016). Uma possível explicação para a relação entre anedonia e distúrbios metabólicos é que indivíduos com anedonia buscam recompensa e prazer através de alimentos palatáveis e de alto teor calórico, mas pobres em valor nutricional.

Recentemente foi sugerido o termo “*metabolic-mood disorder*”, em que indivíduos com SM apresentam quadros de humor de origem metabólica, cujos sintomas são atípicos e a resposta a perda de peso, favorável (Mansur et al., 2015; Vogelzangs et al., 2011). Dada a importância da síndrome metabólica em indivíduos com depressão, compreender a associação destas doenças, poderá permitir avanços a nível de diagnóstico, tratamento e monitoramento destas patologias e de suas complicações. Sendo assim, o objetivo deste projeto é avaliar a relação entre síndrome metabólica e episódio depressivo através de um estudo populacional com adultos jovens da cidade de Pelotas-RS.

### **3. Objetivos e hipóteses:**

#### **3.1.Geral:**

**Objetivo:** Avaliar a relação entre síndrome metabólica e episódio depressivo através de um estudo populacional com adultos jovens da cidade de Pelotas-RS.

#### **3.2.Específicos:**

##### **3.2.1. Artigo 1:**

**Objetivo:** Avaliar a associação entre síndrome metabólica e ritmo biológico em indivíduos com episódio depressivo atual em uma amostra comunitária de adultos jovens.

**Hipótese:** Adultos jovens com síndrome metabólica e em episódio depressivo atual apresentarão maior alteração no ritmo biológico quando comparados a indivíduos sem síndrome metabólica e episódio depressivo.

### **3.2.2. Artigo 2:**

**Objetivo:** Avaliar diferenças na prevalência da síndrome metabólica e parâmetros metabólicos entre adultos jovens com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior em episódio depressivo atual.

**Hipótese:** Indivíduos com depressão maior e transtorno bipolar, em episódio depressivo atual, apresentarão maior prevalência de síndrome metabólica em relação aos controles populacionais. Além disso, esses indivíduos apresentarão maior IMC e pior perfil metabólico.

### **3.2.3. Artigo 3:**

**Objetivo:** Avaliar a associação entre síndrome metabólica e anedonia em uma amostra comunitária de indivíduos com transtorno depressivo maior em episódio depressivo atual.

**Hipótese:** Indivíduos com depressão e anedonia apresentarão maior prevalência de síndrome metabólica em relação aos indivíduos sem anedonia e controle populacional. Além disso, um pior perfil metabólico também será encontrado neste em indivíduos com depressão e anedonia.

## **4. Revisão de literatura**

### **4.1. Estratégias de busca:**

A revisão de literatura foi realizada principalmente no *Pubmed* utilizando como filtro estudos com humanos (exceto para anedonia que também foi utilizado estudos com animais), sem restrição por ano e linguagem. Os descritores utilizados estão

descritos abaixo juntamente com o número de artigos encontrados de acordo com cada descritor.

Metabolic syndrome AND depression – 1342 artigos

Metabolic syndrome AND anhedonia – 10 artigos

Metabolic syndrome AND bipolar disorder – 313 artigos

Metabolic syndrome AND biological rhythms – 477 artigos

#### **4.2. Descrição dos achados**

A síndrome metabólica é um distúrbio complexo, caracterizada por obesidade central, hiperglicemia, hipertensão e dislipidemia, que diretamente contribuem para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. No entanto, não há consenso sobre a conceituação da SM, implicando em uma ampla variabilidade na sua prevalência entre os diversos estudos devido aos diferentes critérios diagnósticos utilizados (Cavali Mde et al., 2010).

A Organização Mundial da Saúde propôs como critério de definição a presença obrigatória de intolerância à glicose e/ou resistência insulínica, somado a dois ou mais alterações: hipertensão arterial (igual ou superior a 160/90 mmHg), elevados níveis de triglicerídeos e/ou baixos níveis de colesterol HDL, índice de massa corporal (IMC) superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> e/ou relação cintura quadril aumentada e presença de microalbuminúria (Alberti and Zimmet, 1998). Já a *International Diabetes Federation* (IDF), propõe uma lista de critérios semelhante à proposta pela OMS, porém exige a presença da obesidade abdominal somado a presença de outros dois fatores de risco (Alberti et al., 2005). Em 2001, o *National Cholesterol Education Program for Adult*

*Treatment Panel III* (NCEP-III) buscou-se uma definição operacionalmente satisfatória para a SM. Dessa forma define-se a SM com a presença de pelo menos três dos seguintes critérios (NCEP-ATPIII, 2001): • Obesidade abdominal por meio de circunferência abdominal (Homens > 102 cm; Mulheres > 88 cm); • Triglicerídeos  $\geq$  150 mg/dL; • HDL Colesterol (Homens < 40 mg/dL; Mulheres < 50 mg/dL); • Pressão arterial  $\geq$  130 mmHg ou  $\geq$  85 mmHg; • Glicemia de jejum  $\geq$  110 mg/gL. Em 2005, após revisão dos critérios associados a SM, foi alterado apenas o valor de referencia da glicemia de jejum que passou a ser de 100 mg/dL em conformidade com a alteração proposta pela *American Diabetes Association* (ADA). Os demais valores de referencia dos componentes da SM mantiveram-se os mesmos (Eckel et al., 2005). Esta definição é a conceituação mais adotada em pesquisas clínicas atualmente e, dessa forma, também foi adotada nesta tese para a definição da SM.

A relevância clínica da síndrome metabólica ganha destaque em virtude da sua alta prevalência e de seu impacto no aumento do risco para o diabetes tipo 2 e para as doenças cardiovasculares (Spalding et al., 2009). Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a prevalência da SM tem aumentado rapidamente em todo o mundo. Estima-se que 64 milhões de adultos norte-americanos apresentavam SM em 2000 e 68 milhões em 2006, representando um aumento de 6% na prevalência (Mozumdar and Liguori, 2011). Atualmente, estima-se que a SM atinja cerca de 25% da população em países desenvolvidos, o que representa elevados gastos com o tratamento de suas complicações, como as doenças cardiovasculares, ou até mesmo com os diferentes medicamentos utilizados para tratar cada um de seus componentes (Eckel et al., 2005; Salas et al., 2014). Indivíduos com SM apresentam grande concomitância com doenças cardiovasculares, apresentando um aumento da mortalidade geral em 1,5 vezes e da morte cardiovascular em 2,5 vezes (Sociedade Brasileira de Hipertensão et al., 2005).

Da mesma forma, indivíduos com SM também apresentam um risco 5 vezes maior para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Mansur et al., 2015).

A patofisiologia da SM, embora desconhecida, pode estar associada a mudanças significativas no comportamento do estilo de vida, incluindo inatividade física, dietas ricas em carboidratos, álcool e consumo de tabaco (Isordia-Salas et al., 2012; Mirmiran et al., 2008), hábitos comuns também em indivíduos com depressão. É bem conhecido que os distúrbios do humor estão associados a distúrbios metabólicos tais como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e hiperlipidemia, fatores que em conjunto formam o diagnóstico da síndrome metabólica (Valkanova and Ebmeier, 2013; Vancampfort et al., 2014). Em uma meta-análise com 29 estudos transversais e 11 estudos longitudinais, Pan et al. (2012) encontrou indicações de uma associação bidirecional entre SM e depressão. Este resultado verifica uma associação recíproca entre estas doenças, indicando que tanto a SM quanto a depressão podem ser fatores de risco entre si (Pan et al., 2012). Recentemente, um possível mecanismo biológico comum entre depressão e síndrome metabólica tem sido sugerido como "síndrome do humor metabólico" (Mansur et al., 2015; Vogelzangs et al., 2011). Dessa forma, sugerem que indivíduos com SM apresentem quadros de humor de origem metabólica, cujos sintomas são atípicos e a resposta para a perda de peso, favorável (Mansur et al., 2015; Vogelzangs et al., 2011).

Além disso, tanto a SM quanto a depressão, apresentam sintomas fisiológicos e comportamentais comumente relacionados com a disrupção dos ritmos biológicos, tais como mudanças no apetite e ciclo sono/vigília. Em indivíduos com depressão, essas alterações podem estar relacionadas ao início ou persistência da depressão e também contribuir para o comprometimento social e funcional (Pinho et al., 2015). A depressão, assim como a SM, apresenta uma alta prevalência, sendo considerada um dos mais

incapacitantes transtornos psiquiátricos. A prevalência de depressão ao longo da vida varia de 6,5% a 21% em indivíduos com mais de 18 anos (Bromet et al., 2011). Moussavi et al. revisaram dados sobre episódios depressivos em participantes de 60 países e observaram que a prevalência em 12 meses foi de 3,2% em indivíduos sem doenças físicas crônicas comórbidas e variou de 9,3% a 23,0% em indivíduos com doenças crônicas (Moussavi et al., 2007). Estudos recentes observaram associações entre a depressão e o ritmo biológico, em que distúrbios nos ritmos endógenos e exógenos aumentam a probabilidade da ocorrência de episódio depressivo recorrente e estão associadas à gravidade da doença (Emens et al., 2009; Salgado-Delgado et al., 2011). O ritmo biológico é o resultado da interação entre marcadores endógenos (por exemplo, hormônios) e exógenos, denominados de *zeitgeber* (“sincronizadores de tempo”), tais como luz, temperatura e disponibilidade de alimento (Orozco-Solis and Sassone-Corsi, 2014). A irregularidade do ritmo biológico na depressão acontece a partir de mudanças no ambiente ou condições de vida persistentes que conseqüentemente perturbam a rotina social do indivíduo, provocando um desalinhamento entre os fatores endógenos e exógenos (Healy and Waterhouse, 1995).

Evidências sugerem que a desregulação no ritmo biológico pode contribuir para o desenvolvimento da síndrome metabólica por meio de fatores ambientais, como “*jet lag*” social e o trabalho noturno (Knutsson, 2003; Sheikh-Ali and Maharaj, 2014). Um estudo com 1.137 adultos verificou que os indivíduos com ritmos de atividade circadiana regular têm menor probabilidade de desenvolver síndrome metabólica (Sohail et al., 2015). Outros estudos observaram que menor tempo de sono (<6 horas por noite) e maior tempo de sono (> 8h) estão associados a um risco aumentado de diabetes e SM em comparação a indivíduos que dormem entre 7 e 8 horas por noite (Hall et al., 2008; Yaggi et al., 2006). As alterações do sono estão entre os principais



sintomas para o diagnóstico da depressão, ocorrendo em aproximadamente 90% dos indivíduos com depressão e em cerca de 70% dos indivíduos com SM (Kudlow et al., 2013; Nilsson et al., 2001).

Da mesma forma, indivíduos com transtorno bipolar, especialmente durante episódios depressivos, podem apresentar maior apetite e piores hábitos alimentares, o que contribui para um pior perfil metabólico, bem como aumento do IMC (Kilbourne et al., 2007; Lojko et al., 2015). Estudos têm demonstrado que indivíduos com transtorno bipolar têm um risco aumentado para desenvolver sobrepeso e obesidade (McElroy, 2009; Weber et al., 2011). Bai et al., (2014) encontrou aumento no IMC em indivíduos com depressão bipolar quando comparados a indivíduos com depressão unipolar (Bai et al., 2015). Os autores sugerem que há uma desregulação metabólica mais grave em indivíduos com transtorno bipolar, fazendo com que aumente o IMC, e salienta para a necessidade de um monitoramento de peso mais efetivo (Bai et al., 2015).

Embora a associação entre depressão e SM seja bem relatada na literatura, pouco se sabe sobre o papel de sintomas específicos, como a anedonia, nas alterações metabólicas. O estilo de vida, como a qualidade da dieta e a prática de atividade física pode ser prejudicado na presença de anedonia devido à falta de motivação e incentivo para compensar mudanças de curto prazo ou para manter um estilo de vida saudável. Keranen et al., (2010 e 2009), encontrou em dois estudos que a presença de anedonia, independente do diagnóstico do transtorno de humor, foi associada com um aumento da ingestão alimentar, compulsão alimentar e obesidade (Keranen et al., 2010; Komulainen et al., 2011). Em estudo recente, a anedonia foi associada ao ganho de peso a longo prazo e esse efeito foi observado principalmente em indivíduos com escores mais altos na escala de depressão. Por outro lado, indivíduos com escores mais elevados de depressão, mas sem anedonia, perderam mais peso durante o mesmo período de tempo

(Ibrahim et al., 2016). Neste sentido, é possível que indivíduos com anedonia busquem recompensa e prazer através de alimentos saborosos e de alto teor calórico, mas pobres em valor nutricional. Alimentos ricos em açúcares refinados e gorduras saturadas associados a um estilo de vida sedentário pode contribuir significativamente para a obesidade e alterações metabólicas (de Oliveira et al., 2014; Ibrahim et al., 2016; Kanoski and Davidson, 2011).

Além do estilo de vida não saudável observado em indivíduos com depressão e SM, algumas possíveis explicações etiológicas têm sido sugeridas para o aumento da prevalência da síndrome metabólica em indivíduos em episódio depressivo. Entre elas estão a hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), inflamação crônica de baixo grau, alterações nos hormônios do apetite, (Kucerova et al., 2015; Martinac et al., 2014; Santos et al., 2007; Scharnholz et al., 2014). Além disso, elevados níveis de cortisol (hormônio do estresse) estão presentes tanto na depressão quanto na SM (Kucerova et al., 2015; Martinac et al., 2014). Hipercortisolemia é fortemente associada a anormalidades nos níveis de glicose e no perfil lipídico com aumento do colesterol total, LDL-colesterol e triglicérides, bem como diminuição do HDL-colesterol, observado também em indivíduos com depressão (Muhtz et al., 2009; Silarova et al., 2015; Vogelzangs et al., 2007). Um dos efeitos típicos dos efeitos do cortisol é a redistribuição do tecido adiposo com acumulação na região abdominal, que a longo prazo pode levar a obesidade abdominal, um dos principais componentes da SM mais fortemente associado com o diagnóstico do transtorno de humor (McElroy, 2009; Pan et al., 2012; Silarova et al., 2015).

Sendo assim, estudos avaliando o perfil metabólico associado a depressão são importantes, especialmente em amostras comunitárias de adultos jovens, devido a alta prevalência tanto da depressão, quanto da SM, nesta faixa etária. Compreender a

associação destas doenças, permitirá avanços a nível de diagnóstico, tratamento e monitoramento destas patologias e de suas complicações.

## **5. Metodologia:**

### **5.1. Delineamento do estudo:**

Trata-se de um estudo transversal correspondente à segunda fase de um estudo de coorte em uma amostra populacional de jovens adultos inicialmente com idade entre 18 e 24 anos, residentes na zona urbana da cidade de Pelotas- RS, no período de 2007 a 2008 (Jansen et al., 2011). A segunda fase ocorreu de 2012 a 2014, em média cinco anos após a primeira fase. Na segunda fase, todos os jovens que participaram da primeira fase (1560) foram convidados a participar.

### **5.2. Amostra: Tamanho e Seleção**

Na primeira fase, a seleção amostral foi realizada por conglomerados no período de agosto de 2007 a dezembro de 2008, considerando a população de 39.667 jovens e a divisão censitária de 448 setores na cidade de Pelotas, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística ([www.ibge.org.br](http://www.ibge.org.br)). A fim de garantir a inclusão da amostra necessária, 89 setores censitários foram sorteados sistematicamente. A seleção dos domicílios nos setores sorteados foi realizada segundo uma amostragem sistemática, sendo o primeiro domicílio a residência da esquina pré-estabelecida pelo IBGE como início do setor, o intervalo de seleção foi determinado por um pulo sistemático de dois domicílios entre os sorteados.

Ao final da primeira fase, foram entrevistados 1560 jovens. Na segunda fase, cinco anos após, todos os indivíduos avaliados previamente no estudo populacional, foram convidados a participar de uma nova entrevista.

A taxa de participação na segunda fase foi de 80,70% da amostra da primeira fase, sendo avaliado um total de 1258 adultos jovens. Destes, 237 indivíduos se recusaram a realizar a coleta de sangue, resultando em um total de 1.023 jovens adultos elegíveis para o presente projeto.

#### **5.2.1. Critérios de inclusão:**

- Ter participado da primeira entrevista
- Ter completado cinco anos da primeira entrevista
- Ter aceitado a coleta de material biológico

#### **5.2.2. Critérios de Exclusão**

Apresentar algum problema físico ou cognitivo que o impossibilite de participar da segunda fase do estudo.

### **5.3. Variáveis e instrumentos**

#### **5.3.1. Caracterização da amostra:**

Todos os adultos jovens responderam a um questionário com dados sociodemográficos, que incluía: sexo, idade, cor da pele ou etnia, estado civil, escolaridade e uso de medicação.

A avaliação socioeconômica dos participantes foi realizada através da classificação da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2008), que se baseia no total de bens materiais e na escolaridade do chefe da família. Nesta classificação, "A" refere-se à classe socioeconômica mais alta, e "E" a mais baixa.

#### **5.3.2. Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)**

O abuso ou dependência de substâncias foi avaliado através do “*Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test*” (ASSIST) (Henrique et al., 2004;

Humeniuk et al., 2008). O ASSIST é um instrumento com oito questões sobre o uso de nove classes de substâncias psicoativas (tabaco, álcool, maconha, cocaína, estimulantes, sedativos, inalantes, alucinógenos e opiáceos). As questões abordam a frequência de uso na vida e nos últimos três meses, problemas relacionados ao uso, preocupação por parte de pessoas próximas a respeito do uso de drogas do respondente, prejuízo na execução de tarefas esperadas, tentativas mal sucedidas de cessar ou reduzir o uso, sentimento de compulsão e uso de drogas por via injetável. Cada resposta corresponde a um escore que varia de 0 a 4, sendo que a soma total de 0 a 20. Considera-se a faixa de escore de 0 a 3 como indicativa de uso ocasional, de 4 a 15 como indicativa de abuso e acima de 16 como sugestiva de dependência (Henrique et al., 2004; Humeniuk et al., 2008).

### **5.3.3. *Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS (MINI-PLUS):***

Para o diagnóstico do episódio depressivo atual (unipolar ou bipolar), bem como da identificação da anedonia, foi aplicado o “*Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS*” (MINI-PLUS) (Amorim et al., 1998), por psicólogos devidamente treinados. Esta é uma entrevista clínica estruturada baseada nos critérios do DSM-IV.

### **5.3.4. *Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN):***

Para avaliação do ritmo biológico foi utilizada a *Biological Rhythm interview of assessment in neuropsychiatry – BRIAN* (Giglio et al., 2009). Os 18 itens da escala foram divididos em 4 áreas específicas: sono, atividades, ritmo social e padrão alimentar. Os escores vão de 1 (sem dificuldade) e 4 (grave dificuldade) para manutenção do ritmo habitual. A pontuação total pode variar de 18 a 72 pontos. Quanto maior a pontuação, maior a perturbação do ritmo biológico, ou seja, os indivíduos apresentam maior dificuldade em manter o mesmo padrão circadiano.

#### **4.3.5. Critério diagnóstico para Síndrome Metabólica:**

O diagnóstico da síndrome metabólica foi definido com base nos critérios modificados pelo *National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III* (NCEP / ATPIII) (Grundy et al., 2005), o mais amplamente utilizado tanto na prática clínica quanto em pesquisas científicas. Medidas antropométricas foram realizadas para a avaliação da síndrome metabólica, que incluem circunferência da cintura, altura, peso corporal e pressão arterial. A circunferência da cintura foi avaliada com a aproximação de 0,1 cm utilizando uma fita inelástica entre a margem inferior e a crista ilíaca no plano horizontal. A altura de pé foi medida sem calçado com a aproximação de 0,1 cm. O peso foi medido em quilogramas com a variação de 0,1 Kg. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir do peso corporal em quilograma e da altura em metros de acordo com a fórmula:  $\text{Kg} / \text{m}^2$  (2008). A pressão arterial sistólica e diastólica foi quantificada com esfigmomanômetro. Previamente, os indivíduos permaneceram sentados durante 5 minutos antes de obter as medições. Foram realizadas pelo menos duas medidas de pressão arterial, espaçadas entre 1 e 2 minutos. Aferições adicionais foram realizadas se as duas primeiras fossem completamente diferentes. A pressão arterial média foi considerada (Mancia et al., 2007).

#### **5.4. Coleta, processamento e armazenamento do material biológico**

Após as medidas antropométricas e entrevista clínica, foi realizada uma coleta de 10 mL de sangue de cada indivíduo por venipuntura em um tubo de vácuo livre de anticoagulante. O sangue foi imediatamente centrifugado a 3,500 xg durante 15 min, e o soro foi mantido congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  até à análise. Foram utilizadas as técnicas de dosagens dos níveis séricos de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides, de acordo com as diretrizes dos fabricantes de kits comerciais da marca

Katal Biotecnologica® (MG). Os níveis séricos de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicéridos foram expressos em mg/dL. Além disso, foi calculado o índice de risco Castelli 1 (colesterol total / HDL) e o índice de risco Castelli 2 (colesterol LDL / HDL).

### **5.5. Análises de dados**

A análise dos dados será realizada no programa SPSS 22.0, para Windows e no programa GraphPad Prism 6.0. As características sociodemográficas e clínicas serão comparadas utilizando os testes  $\chi^2$  para variáveis categóricas e teste T ou análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas. A apresentação das medidas de posição e dispersão da amostra será realizada de acordo com a distribuição das variáveis metabólicas e do ritmo biológico. Se a distribuição for normal os dados serão apresentados por média e desvio padrão e a análise será processada através do teste t, ANOVA e correlação de Pearson. Caso contrário, variáveis metabólicas e ritmo biológico serão apresentados por medianas e intervalos interquartis, enquanto os testes de associações serão realizados através dos testes Wilcoxon rank-sum, Kruskal-Wallis e correlação de Spearman.

### **5.6. Aspectos éticos**

Todos os adultos jovens que participaram da primeira fase foram convidados a realizar uma nova entrevista. Os sujeitos que aceitaram participar da segunda fase foram informados sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os entrevistados com transtorno psiquiátrico foram encaminhados para tratamento na Clínica de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade





### 5.8. Orçamento

Este projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), com exceção dos marcadores bioquímicos para o diagnóstico da síndrome metabólica.

<b>Produto</b>	<b>Valor unitário (R\$)</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor total</b>
<b>Material de consumo</b>			
Glicose	114,24	1	114,24
Colesterol total	94,08	3	282,24
Colesterol- HDL	33,60	3	100,80
Colesterol-LDL	50,50	3	151,50
Triglicerídeos	203,28	1	203,28
<b>Total</b>	-	-	<b>852,74</b>

## Referências:

2008. World Health Organization, "Waist circumference and waisthip ratio," Report of WHOExpert Consultation, World Health Organization Geneva, Switzerland.
- Alberti, K.G., Zimmet, P., Shaw, J., Group, I.D.F.E.T.F.C., 2005. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366, 1059-1062.
- Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 15, 539-553.
- Amorim, P., Lecrubier, Y., Weiller, E., Hergueta, T., Sheehan, D., 1998. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 13, 26-34.
- Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., Tsai, S.J., Chen, M.H., Tu, P.C., Chiou, W.F., 2015. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar disorders* 17, 269-277.
- Barandas, R., Landgraf, D., McCarthy, M.J., Welsh, D.K., 2015. Circadian Clocks as Modulators of Metabolic Comorbidity in Psychiatric Disorders. *Current psychiatry reports* 17, 98.
- Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A.N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lepine, J.P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M.E., Browne, M.O., Posada-Villa, J., Viana, M.C., Williams, D.R., Kessler, R.C., 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine* 9, 90.
- Cavali Mde, L., Escrivao, M.A., Brasileiro, R.S., Taddei, J.A., 2010. Metabolic syndrome: comparison of diagnosis criteria. *Jornal de pediatria* 86, 325-330.
- De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., Correll, C.U., 2012. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature reviews. Endocrinology* 8, 114-126.
- de Oliveira, A., Cocate, P.G., Hermsdorff, H.H., Bressan, J., de Silva, M.F., Rodrigues, J.A., Natali, A.J., 2014. Waist circumference measures: cutoff analyses to detect obesity and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population--a cross-sectional study. *Lipids in health and disease* 13, 141.
- Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., 2005. The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415-1428.

- Emens, J., Lewy, A., Kinzie, J.M., Arntz, D., Rough, J., 2009. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry research* 168, 259-261.
- Giglio, L.M., Magalhaes, P.V., Andreazza, A.C., Walz, J.C., Jakobson, L., Rucci, P., Rosa, A.R., Hidalgo, M.P., Vieta, E., Kapczinski, F., 2009. Development and use of a biological rhythm interview. *Journal of affective disorders* 118, 161-165.
- Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C., Jr., Spertus, J.A., Fernando, C., 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Critical pathways in cardiology* 4, 198-203.
- Hall, M.H., Muldoon, M.F., Jennings, J.R., Buysse, D.J., Flory, J.D., Manuck, S.B., 2008. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 31, 635-643.
- Healy, D., Waterhouse, J.M., 1995. The circadian system and the therapeutics of the affective disorders. *Pharmacology & therapeutics* 65, 241-263.
- Henrique, I.F., De Micheli, D., Lacerda, R.B., Lacerda, L.A., Formigoni, M.L., 2004. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 50, 199-206.
- Humeniuk, R., Ali, R., Babor, T.F., Farrell, M., Formigoni, M.L., Jittiwutikarn, J., de Lacerda, R.B., Ling, W., Marsden, J., Monteiro, M., Nihwatiwa, S., Pal, H., Poznyak, V., Simon, S., 2008. Validation of the Alcohol, Smoking And Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Addiction* 103, 1039-1047.
- Ibrahim, M., Thearle, M.S., Krakoff, J., Gluck, M.E., 2016. Perceived stress and anhedonia predict short- and long-term weight change, respectively, in healthy adults. *Eating behaviors* 21, 214-219.
- Isordia-Salas, I., Santiago-German, D., Rodriguez-Navarro, H., Almaraz-Delgado, M., Leanos-Miranda, A., Anaya-Gomez, F., Borrayo-Sanchez, G., Majluf-Cruz, A., 2012. Prevalence of metabolic syndrome components in an urban Mexican sample: comparison between two classifications. *Experimental diabetes research* 2012, 202540.
- Jansen, K., Ores Lda, C., Cardoso Tde, A., Lima Rda, C., Souza, L.D., Magalhaes, P.V., Pinheiro, R.T., da Silva, R.A., 2011. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *Journal of affective disorders* 130, 328-333.
- Jin, H., Meyer, J.M., Jeste, D.V., 2002. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published

cases. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 14, 59-64.

Kanoski, S.E., Davidson, T.L., 2011. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiology & behavior* 103, 59-68.

Keranen, A.M., Rasinaho, E., Hakko, H., Savolainen, M., Lindeman, S., 2010. Eating behavior in obese and overweight persons with and without anhedonia. *Appetite* 55, 726-729.

Kilbourne, A.M., Rofey, D.L., McCarthy, J.F., Post, E.P., Welsh, D., Blow, F.C., 2007. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 9, 443-452.

Knutsson, A., 2003. Health disorders of shift workers. *Occupational medicine* 53, 103-108.

Komulainen, T., Keranen, A.M., Rasinaho, E., Hakko, H., Savolainen, M.J., Kujari, M.L., Reponen, A., Lindeman, S., 2011. Quitting a weight loss program is associated with anhedonia: preliminary findings of the Lifestyle Intervention Treatment Evaluation Study in northern Finland. *International journal of circumpolar health* 70, 72-78.

Kucerova, J., Babinska, Z., Horska, K., Kotolova, H., 2015. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 159, 208-214.

Kudlow, P.A., Cha, D.S., Lam, R.W., McIntyre, R.S., 2013. Sleep architecture variation: a mediator of metabolic disturbance in individuals with major depressive disorder. *Sleep medicine* 14, 943-949.

Lojko, D., Buzuk, G., Owecki, M., Ruchala, M., Rybakowski, J.K., 2015. Atypical features in depression: Association with obesity and bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 185, 76-80.

Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R.E., Boudier, H.A., Zanchetti, A., Hypertension, E.-E.T.F.o.t.M.o.A., 2007. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension* 25, 1751-1762.

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. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 52, 89-104.

Martinac, M., Pehar, D., Karlovic, D., Babic, D., Marcinko, D., Jakovljevic, M., 2014. Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder. *Acta clinica Croatica* 53, 55-71.

- McElroy, S.L., 2009. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *The Journal of clinical psychiatry* 70 Suppl 3, 12-21.
- McIntyre, R.S., Konarski, J.Z., Soczynska, J.K., Wilkins, K., Panjwani, G., Bouffard, B., Bottas, A., Kennedy, S.H., 2006. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatric services* 57, 1140-1144.
- Mirmiran, P., Noori, N., Azizi, F., 2008. A prospective study of determinants of the metabolic syndrome in adults. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 18, 567-573.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., Ustun, B., 2007. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 370, 851-858.
- Mozumdar, A., Liguori, G., 2011. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes care* 34, 216-219.
- Muhtz, C., Zyriax, B.C., Klahn, T., Windler, E., Otte, C., 2009. Depressive symptoms and metabolic risk: effects of cortisol and gender. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1004-1011.
- Nefs, G., Pop, V.J., Denollet, J., Pouwer, F., 2016. Depressive symptoms and all-cause mortality in people with type 2 diabetes: a focus on potential mechanisms. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 209, 142-149.
- Nilsson, P.M., Nilsson, J.A., Hedblad, B., Berglund, G., 2001. Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality--consequences of mental strain? *Journal of internal medicine* 250, 521-529.
- Orozco-Solis, R., Sassone-Corsi, P., 2014. Circadian clock: linking epigenetics to aging. *Current opinion in genetics & development* 26, 66-72.
- Pan, A., Keum, N., Okereke, O.I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R.R., Hu, F.B., 2012. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care* 35, 1171-1180.
- Pelizza, L., Ferrari, A., 2009. Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Annals of general psychiatry* 8, 22.
- Pinho, M., Sehmbi, M., Cudney, L.E., Kauer-Sant'anna, M., Magalhaes, P.V., Reinares, M., Bonnin, C.M., Sassi, R.B., Kapczinski, F., Colom, F., Vieta, E., Frey, B.N., Rosa, A.R., 2015. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. *Acta psychiatrica Scandinavica*.

- Romer Thomsen, K., Whybrow, P.C., Kringelbach, M.L., 2015. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, 49.
- Salas, R., Bibiloni Mdel, M., Ramos, E., Villarreal, J.Z., Pons, A., Tur, J.A., Sureda, A., 2014. Metabolic syndrome prevalence among Northern Mexican adult population. *PloS one* 9, e105581.
- Salgado-Delgado, R., Tapia Osorio, A., Saderi, N., Escobar, C., 2011. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. *Depression research and treatment* 2011, 839743.
- Santos, A.C., Ebrahim, S., Barros, H., 2007. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. *Preventive medicine* 44, 328-334.
- Scharnholtz, B., Gilles, M., Marzina, A., Kommer, M., Lederbogen, F., Wudy, S.A., Hartmann, M.F., Westphal, S., Roth, H.J., Kahl, K.G., Meyer-Lindenberg, A., Michaely, H.J., Deuschle, M., 2014. Do depressed patients without activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances? *Psychoneuroendocrinology* 39, 104-110.
- Sheikh-Ali, M., Maharaj, J., 2014. Circadian clock desynchronisation and metabolic syndrome. *Postgraduate medical journal* 90, 461-466.
- Silarova, B., Giltay, E.J., Van Reedt Dortland, A., Van Rossum, E.F., Hoencamp, E., Penninx, B.W., Spijker, A.T., 2015. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. *Journal of psychosomatic research* 78, 391-398.
- Sociedade Brasileira de Hipertensão, S.B.d.C., Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, S.B., de Diabetes, S.B.d.E.d.O.I.D., metabólica., b.d.d.e.t.d.s., 2005. *Arq Bras Cardiol*, 84:3-28.
- Sohail, S., Yu, L., Bennett, D.A., Buchman, A.S., Lim, A.S., 2015. Irregular 24-hour activity rhythms and the metabolic syndrome in older adults. *Chronobiology international* 32, 802-813.
- Spalding, A., Kernan, J., Lockette, W., 2009. The metabolic syndrome: a modern plague spread by modern technology. *Journal of clinical hypertension* 11, 755-760.
- Spijker, J., Bijl, R.V., de Graaf, R., Nolen, W.A., 2001. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta psychiatrica Scandinavica* 103, 122-130.
- Stetler, C., Miller, G.E., 2011. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine* 73, 114-126.

- Teychenne, M., Ball, K., Salmon, J., 2010. Sedentary behavior and depression among adults: a review. *International journal of behavioral medicine* 17, 246-254.
- Valkanova, V., Ebmeier, K.P., 2013. Vascular risk factors and depression in later life: a systematic review and meta-analysis. *Biological psychiatry* 73, 406-413.
- Vancampfort, D., Correll, C.U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Probst, M., Scheewe, T.W., De Hert, M., 2014. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychological medicine* 44, 2017-2028.
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A.J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Correll, C.U., 2015. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association* 14, 339-347.
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C.U., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., De Hert, M., 2013. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry* 170, 265-274.
- Vogelzangs, N., Beekman, A.T., Boelhouwer, I.G., Bandinelli, S., Milaneschi, Y., Ferrucci, L., Penninx, B.W., 2011. Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *The Journal of clinical psychiatry* 72, 598-604.
- Vogelzangs, N., Suthers, K., Ferrucci, L., Simonsick, E.M., Ble, A., Schragger, M., Bandinelli, S., Lauretani, F., Giannelli, S.V., Penninx, B.W., 2007. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 32, 151-159.
- Weber, N.S., Fisher, J.A., Cowan, D.N., Niebuhr, D.W., 2011. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the National Hospital Discharge Survey. *Psychiatric services* 62, 1152-1158.
- Wysokinski, A., Strzelecki, D., Kloszewska, I., 2015. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes & metabolic syndrome* 9, 168-176.
- Yaggi, H.K., Araujo, A.B., McKinlay, J.B., 2006. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes care* 29, 657-661.

**PARTE II - ARTIGOS**



**ARTIGO 1****Biological Rhythms, Metabolic Syndrome and Current Depressive Episode in a  
Community Sample*****Biological Rhythms, Metabolic Syndrome and Depression***

Fernanda Pedrotti Moreira<sup>a</sup>, Karen Jansen<sup>a,\*</sup>, Thaíse Campos Mondin<sup>a</sup>, Taiane de Azevedo Cardoso<sup>a</sup>, Pedro Vieira da Silva Magalhães<sup>b</sup>, Flavio Kapczinski<sup>b</sup>, Benicio N. Frey<sup>c</sup>, Jean Pierre Oses<sup>a</sup>, Luciano Dias de Mattos Souza<sup>a</sup>, Ricardo Azevedo da Silva<sup>a</sup>, Carolina David Wiener<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Postgraduate Program in Health and Behavior – Universidade Católica de Pelotas – Pelotas, RS, Brazil

<sup>b</sup> Department of Psychiatry and Forensic Medicine - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil

<sup>c</sup> Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Hamilton, ON, Canada

**\* Corresponding author**

Karen Jansen

Rua Gonçalves Chaves, 373, sala 424C. Centro

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil

CEP 96015-560

Phones: +55 (53) 81186112 / 21288404

E-mail: [karen.jansen@pq.cnpq.br](mailto:karen.jansen@pq.cnpq.br)

**ABSTRACT**

The purpose of this study was to assess the disruption in biological rhythms and metabolic syndrome (MetS) in individuals with depressive episode. This was a cross-sectional, population-based study with a representative sample of 905 young adults. Current depressive episode were confirmed by a psychologist using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) – Plus. Self-reported biological rhythms were assessed using the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN). MetS was defined using modified NCEP / ATP III criteria. Significant main effects of current depressive episode ( $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.163$ ) and MetS ( $p = 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.011$ ) were observed on total BRIAN score. There was a significant interaction between depression and MetS in total biological rhythm scores ( $p = 0.002$ ,  $\eta^2 = 0.011$ ) as well as sleep ( $p = 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.016$ ) and social domains ( $p < 0.001$ ,  $\eta^2 = 0.014$ ). In the depressive group, subjects with MetS had a higher disruption in total BRIAN scores ( $p = 0.010$ ), sleep domain ( $p = 0.004$ ), social domain ( $p = 0.005$ ) and in the eating pattern domain approached the level of significance ( $p = 0.098$ ), when compared to subjects with no MetS. The results of the present study showed that self-reported disruptions in biological rhythms are associated with key components of the MetS in community adults with current depressive episode. The understanding of the complex interactions between biological rhythms, MetS and depression are important in the development of preventive and therapeutic strategies.

**Keywords:** Depression; biological rhythm; metabolic syndrome.

## 1. Introduction

Depression is one of the most disabling illnesses among all of the psychiatric disorders and is a significant public health concern in developing countries. Lifetime prevalence rates range from 6.5% to 21.0% in individuals over 18 years (Bromet et al., 2011). Moussavi et al. reviewed data on depressive episodes in participants from 60 countries and showed that the 12-month prevalence was 3.2% in individuals with no comorbid physical disease and 9.3% to 23.0% in individuals with chronic medical conditions (Moussavi et al., 2007). Physiological and behavioral symptoms of depression are commonly related to biological rhythm disruptions, such as changes in appetite and sleep/wake cycle. These changes may be associated with the onset or persistence of depression and also contribute to social and functional impairment (Pinho et al., 2015).

Almost all organisms have an endogenous rhythm pattern that cycles on a daily (approximately 24 hour) basis to adapt to the 24 h light-dark cycle (Orozco-Solis and Sassone-Corsi, 2014). The endogenous clock (e.g. hormones) interacts and synchronizes to the exogenous stimuli such as light, temperature, and food. The exogenous biological rhythm is controlled by synchronizing internal cycles with external stimuli. These stimuli are called zeitgebers - from the German meaning "time givers". Zeitgebers help to reset the biological clock to a 24-hour day. Disruptions in endogenous and exogenous rhythms increase the likelihood of recurrent depressive episode and are associated with the severity of illness (Emens et al., 2009; Salgado-Delgado et al., 2011).

It is well known that mood disorders are associated with metabolic disturbances such as obesity, diabetes mellitus type 2, hypertension and hyperlipidemia, independent of drug effects (Valkanova and Ebmeier, 2013; Vancampfort et al., 2014). Metabolic syndrome (MetS) is a collection of cardiometabolic risk factors that includes obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia. It is estimated that around 20%-25%

of the world's adult population have MetS (Eckel et al., 2005) and this prevalence can increase to 42% in subjects with depression (Pan et al., 2012). Recently, a common biological mechanism underlying depression and metabolic syndrome has been suggested as “metabolic mood syndrome” (Mansur et al., 2015; Vogelzangs et al., 2011).

Evidence suggests that circadian disruption may contribute to the development of metabolic syndrome through extrinsic factors, such as social jet lag and night shift work (Knutsson, 2003; Sheikh-Ali and Maharaj, 2014). A study of 1137 older adults found that subjects with regular circadian activity rhythms measured by telemetric actigraphy are less likely to suffer from metabolic syndrome (Sohail et al., 2015). A recent review paper proposed that disturbed circadian rhythms plays a central role in metabolic comorbidity in psychiatric disorders, because the circadian system controls important brain systems that regulate metabolic functions and psychiatric diseases, such as depression (Barandas et al., 2015). Our hypothesis is that biological rhythm disruption contributes to the development of the metabolic syndrome in subjects with depression.

To the best of our knowledge, studies that assessed the association between metabolic syndrome, depression, and biological rhythms have yet to be developed. Thus, the aim of this study was to assess the association between metabolic syndrome and biological rhythms in a well-characterized community sample of individuals with current depressive episode.

## **2. Methods**

### **2.1. Sample**

This is a cross-sectional study corresponding to the second phase of a population-based cohort study of young adults aged 18-24 years. Sample selection was performed by clusters, considering the census division of the city (Pelotas) in 2010 (IBGE—*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*; <http://www.ibge.gov.br>). In order to assure the necessary sample size, 89 census-based sectors were randomly selected. The home selection in the sectors was performed according to a systematic sampling. Details of this large cohort study are available elsewhere (Jansen et al., 2011). Originally, 1560 young adults were recruited in 2007-2008. The second phase took place in 2012-2014, approximately five years after the first phase. All young adults who participated in the first phase were invited to participate in the second phase.

The participation rate in the second phase was 80.70% from the first cohort sample, for a total of 1260 young adults. Among these, 237 individuals declined blood collection, 118 participants had a diagnosis of some anxiety disorder and bipolar disorder and were excluded from the analysis, resulting in a total of 905 subjects eligible for this study.

All participants agreed to participate in the study by providing their free and informed consent. This study was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidade Católica de Pelotas* (UCPel) under protocol number 2008/118.

### **2.2 Instruments**

The socioeconomic evaluation of the participants was performed using the Brazilian Association of Research Companies (ABEP, 2008). This classification is based

on the total of material goods and the householder's schooling: "A" refers to the highest socioeconomic level, and "E" being the lowest.

The Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS (MINI-PLUS) was administered to all participants by well-trained psychologists for the diagnosis (Amorim et al., 1998). The MINI-PLUS is a semi-structured clinical interview based on DSM-IV criteria. For the purpose of this study, we selected individuals with a current depressive episode. Substance abuse or dependence was assessed with the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST), and a cut-off of 4 points for substance abuse/dependence (Henrique et al., 2004; Humeniuk et al., 2008). In addition, the individuals were asked about any psychotropic drug use.

Biological rhythms were assessed using the Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry – BRIAN (Giglio et al., 2009). The BRIAN assesses the frequency of problems related to the maintenance of circadian rhythm regularity. It is an 18-item interviewer-administered instrument which allows us to investigate the main areas related to circadian rhythm disturbance (sleep, social, activities, and eating pattern). The score of each item ranges from 1 (no difficulties in maintaining the habitual rhythm) to 4 (severe difficulties in maintaining the habitual rhythm). The total scores may range from 18 to 72 and the higher the score, the greater the biological rhythm disturbance, that is, the individuals have more difficulty in maintaining the same circadian pattern. Sleep domain ranges from 5 to 20, social domain ranges from 4 to 15, activity domain ranges from 4 to 16 and eating pattern domain ranges from 5 to 20.

Anthropometric measurements were taken for the evaluation of metabolic syndrome. Waist circumference (WC) was assessed to the nearest 0.1 cm using an inelastic measuring tape midway between the lower ribs margin and the iliac crest in the horizontal plane. Height was measured without shoes to the nearest 0.1 cm. Weight was

measured in kilograms to the nearest 0.1 Kg. Body Mass Index (or BMI) was calculated as the weight (in kilograms) and height (in meters), according to the formula:  $\text{Kg/m}^2$  (WHO, 2008). Systolic and diastolic blood pressures were measured using a sphygmomanometer. Previously, individuals remained seated for 5 minutes prior to obtaining the measurements. At least two blood pressure measurements were performed, spaced 1-2 min apart, and additional measurements if the first two were quite different. The average blood pressure was considered (Mansia et al., 2007). In addition, 10 milliliters of blood were withdrawn from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. The blood was immediately centrifuged at  $3.500\times g$  for 15 min, and serum was kept frozen at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  until analysis. Techniques for measurements of serum levels of glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were used in accordance with guidelines of the manufacturers of commercial Kits, Katal Biotecnologica® (MG, Brazil). Serum levels of glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were expressed in mg/dL.

The diagnosis of metabolic syndrome was defined using the National Cholesterol Education Program – Treatment Adult Panel III (NCEP/ATPIII) modified criteria (Grundy et al., 2005). When a subject has three of the five listed criteria, a diagnosis of the metabolic syndrome can be made. The criteria listed include: 1) glucose intolerance presenting higher fasting glucose or equal to 100 mg/dL; 2) increased waist circumference or abdominal obesity ( $\geq 102$  cm for men and  $\geq 88$  cm for women); 3) raised triglyceride levels  $\geq 150$  mg/dL; 4) reduced HDL-C  $\leq 40$  mg/dL for men and  $\leq 50$  mg/dL for women; and 5) elevated blood pressure (systolic blood pressure  $> 130$  mmHg and/or diastolic blood pressure  $> 85$  mmHg). Consequently, we computed Castelli risk index 1, i.e. total/HDL cholesterol, and Castelli risk index 2, i.e. LDL/HDL cholesterol.

### **2.3. Data analysis**

Data were submitted to statistical analysis using SPSS version 22.0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago IL, USA). Descriptive data were expressed as mean and standard deviation (SD). Demographic and clinical characteristics were analyzed using chi-square, one-way ANOVA where applicable. The biological rhythm scores were normally distributed. The comparison between the BRIAN scores and the diagnose group was performed by ANOVA, followed by Bonferroni post hoc test. The independent main effects of depression and metabolic syndrome, as well as the interaction of depression and metabolic syndrome with biological rhythms were analyzed using two-way analysis of covariance (ANCOVA), and adjustments were made for all variables associated with current depression, metabolic syndrome and biological rhythms, simultaneously. All  $p$ -values  $<0.05$  were considered statistically significant.



### 3. Results

The total sample comprised 905 young adults, with 110 (12.2%) diagnosed with a current depressive episode and 223 (24.6%) with MetS. The demographic characteristics of the sample are shown in Table 1. With regard to metabolic characteristics, individuals with depression episode and metabolic syndrome presented higher mean BMI ( $p<0.001$ ), abdominal circumference ( $p<0.001$ ), higher levels of glucose ( $p<0.001$ ), total cholesterol ( $p=0.007$ ), LDL-cholesterol ( $p<0.001$ ), triglycerides ( $p<0.001$ ), blood pressure ( $p<0.001$ ) and lower levels of HDL-cholesterol ( $p<0.001$ ). Furthermore, Castelli risks 1 and 2 were significantly higher in individuals with current depression episode and MetS ( $p<0.001$ ). For biological rhythms, the subjects with current depressive episode and MetS presented higher disruption in total BRIAN score ( $p<0.001$ ), as well as in sleep domain ( $p<0.001$ ), social domain ( $p<0.001$ ), activity domain ( $p<0.001$ ), and eating pattern domain ( $p<0.001$ ) (Table 1).

Figure 1 shows the differences in biological rhythm domains, according to the current depressive episode and metabolic syndrome diagnoses. The Bonferroni post hoc test for multiple comparisons revealed that the subjects with current depressive episode, the biological rhythm disruption was higher than in those with MetS, compared to those with no MetS, in total BRIAN score ( $p=0.010$ ), sleep domain ( $p=0.004$ ), social domain ( $p=0.005$ ) and in the eating pattern domain approached the level of significance ( $p=0.098$ ). No changes were observed in total BRIAN score and domains in subjects with no depressive episode, regardless of metabolic syndrome.

In Table 2, an adjusted two-way ANCOVA was performed. Adjustments were made for sex ethnicity, alcohol, tobacco, drug abuse/dependence and psychotropic medication use. Metabolic syndrome may contribute to the disruption of biological rhythms, but that effect depends on depression. We found significant main effects on

subjects with current depressive episode presenting higher BRIAN scores ( $F(1,903) = 174.646, p < 0.001, \eta^2 = 0.163$ ), as well as higher sleep ( $F(1,903) = 109.58, p < 0.001, \eta^2 = 0.109$ ), social ( $F(1,903) = 117.22, p < 0.001, \eta^2 = 0.116$ ), activity ( $F(1,903) = 162.59, p < 0.001, \eta^2 = 0.154$ ) and eating patterns domains ( $F(1,903) = 49.02, p < 0.001, \eta^2 = 0.052$ ) when compared to non-depressed subjects. Subjects with MetS showed a significantly higher BRIAN scores ( $F(1,903) = 10.23, p = 0.001, \eta^2 = 0.011$ ), as well as sleep ( $F(1,903) = 8.83, p = 0.001, \eta^2 = 0.010$ ), social ( $F(1,903) = 6.36, p = 0.012, \eta^2 = 0.007$ ) and eating pattern domains ( $F(1,903) = 9.52, p = 0.002, \eta^2 = 0.011$ ) when compared to subjects with no MetS. The interaction between current depressive episode and MetS was also significant in total BRIAN scores ( $F(1,903) = 9.50, p = 0.002, \eta^2 = 0.011$ ), sleep ( $F(1,903) = 14.42, p = 0.001, \eta^2 = 0.016$ ) and social domain ( $F(1,903) = 12.25, p < 0.001, \eta^2 = 0.014$ ).

#### 4. Discussion

In this study, we investigated the association between current depressive episode, MetS and self-reported biological rhythms in a large community-based sample of young adults. The main finding of this study was a significant association between a current depressive episode and MetS diagnosis of biological rhythms, and the sleep and social domain. To our knowledge, this is the first study to consider this association.

Previous studies have found that 42% of individuals with MetS also met criteria for depression (Pan et al., 2012; Vancampfort et al., 2013), which is similar to our finding that 38.2% of individuals with depression had MetS. A meta-analysis found that the association between depression and metabolic syndrome is likely to be bidirectional, suggesting that both MetS and depression features may represent risk factors among themselves (Pan et al., 2012). We believe that biological rhythms are affected by MetS and depression that may lead to a bidirectional vicious cycle and contribute to

augmentation and progression of metabolic disease (Augusto Duarte Faria, 2015; Bielen et al., 2016; McClung, 2013). However, it is important to keep in mind that the cross-sectional nature of our study did not allow us to determine the direction of these associations.

It is well known that sleep deprivation is associated with obesity. This association may be under the influence of two opposing hormones in appetite regulation, ghrelin and leptin (Spiegel et al., 2004a; Spiegel et al., 2004b). Other studies found that short (<6 hours per night) and long habitual sleep time (> 8h) are associated with an increased risk of developing diabetes and MetS compared with individuals sleeping 7-8h/night (Hall et al., 2008; Yaggi et al., 2006). In the present study, depressed individuals with MetS displayed greater disruption in the sleep and social patterns compared to depressed subjects with no MetS.

Sleep disturbances are among the most consistently replicated alterations in subjects with depression, which is considered the main symptom for the diagnosis (Kudlow et al., 2013). Some evidence revealed that the sleep disturbance may escalate just before an episode (Kanady et al., 2015). Notably, sleep disturbance occurs in more than 90% of patients with acute depression and in approximately 70% of individuals with MetS (Kudlow et al., 2013; Nilsson et al., 2001).

Some possible neurobiological mechanisms involved in the association between depression and MetS have been proposed recently. Depression and MetS share pathophysiological pathways such as disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), low-grade chronic inflammation and changes in appetite hormones and sleep abnormalities (Kucerova et al., 2015; Martinac et al., 2014; Santos et al., 2007; Scharnholz et al., 2014). Moreover, higher levels of cortisol (stress hormone) are present in depression and metabolic syndrome (Kucerova et al., 2015; Martinac et al., 2014).

Recently, Barandas et al., 2015, highlighted in a review article that the disturbed biological rhythms may elevate the risk of both metabolic and psychiatric disorders, including depression, by coordinating key systems and physiological processes, such as the reward system, the stress response, and energy utilization (Barandas et al., 2015).

For the eating pattern, studies that investigated energy regulation and circadian rhythms have shown that food consumption at inappropriate times leads to weight gain and may contribute to metabolic syndrome and depression (Garaulet and Gomez-Abellan, 2014; Lang et al., 2015). We found that depressed subjects with metabolic syndrome showed a higher disruption in the eating pattern. It is well established in the literature that there is an association between MetS and food consumption. In our study, we did not address diet quality but rather rhythms of certain eating behaviors, such as meal patterns, meal frequency meal skipping and stimulant intake (e.g. coffee). A recent study of Saneei et al. 2016 with 3363 subjects found that a healthy lifestyle, which also includes healthy eating habits, was associated with lower odds of anxiety and depression when compared to a non-healthy lifestyle (Saneei et al., 2016). In addition, a greater disruption in eating patterns in subjects with a current depressive episode and metabolic syndrome, compared to subjects presenting depressive episode alone, was observed in our sample.

Another finding of the present study was that individuals with depressive episode reported a greater disruption in the circadian activity rhythms when compared to non-depressed subjects, regardless of a MetS diagnosis. Similarly, a recent study showed that the association between circadian misalignment and MetS was independent of physical activity patterns (Sohail et al., 2015). While this result may be counterintuitive, there is the possibility that our population-based sample that included young adults may account in part for this lack of association between MetS and circadian activity rhythms.

Moreover, metabolic syndrome is more prevalent in older subjects, and regular physical activity is an important protective factor in this age.

The present study has important limitations and strengths. First, the cross-sectional design did not enable us to make causal inferences between biological rhythms, MetS, and current depression episode. Second, we did not objectively evaluate lifestyle indicators, such as dietary intake and physical activity, neither the systems closely related to the circadian clock, such as stress axis. In addition, the BRIAN questionnaire is a self-reported tool that has not yet been validated against objective measures of circadian rhythms, including dim light melatonin onset or actigraphy. Strengths of our study include a large sample size and a community-based sample of young adults.

In conclusion, we found a strong association between MetS and biological disruption in individuals with current depressive episode. Longitudinal studies are needed to determine the direction of causality underlying these associations. Another important area for future studies is the investigation of potential common molecular pathways, such as oxidative stress markers, which have been implicated in MetS, depression and biological rhythms (Cudney et al., 2014; Mazereeuw et al., 2015). Our study highlighted the importance of understanding the complex interactions that exist between biological rhythms, MetS, and depression in the development of preventive and therapeutic interventions.

## References

- Amorim, P., Lecrubier, Y., Weiller, E., Hergueta, T., Sheehan, D., 1998. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 13, 26-34.
- Augusto Duarte Faria, T.d.A.C., Thaise Campos Mondin, Luciano Dias de Mattos Souza, Pedro Vieira da Silva Magalhaes, Cristian Patrick Zeni, Ricardo Azevedo da Silva, Flavio Kapczinski, Karen Jansen, 2015. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naïve young adults. *Journal of Affective Disorders* 186: 145–148.
- Barandas, R., Landgraf, D., McCarthy, M.J., Welsh, D.K., 2015. Circadian Clocks as Modulators of Metabolic Comorbidity in Psychiatric Disorders. *Current psychiatry reports* 17, 98.
- Bielen, A., Bosnjak, I., Sepcic, K., Jaklic, M., Cvitanic, M., Lusic, J., Lajtner, J., Simcic, T., Hudina, S., 2016. Differences in tolerance to anthropogenic stress between invasive and native bivalves. *The Science of the total environment* 543, 449-459.
- Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A.N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lepine, J.P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M.E., Browne, M.O., Posada-Villa, J., Viana, M.C., Williams, D.R., Kessler, R.C., 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine* 9, 90.
- Cudney, L.E., Sassi, R.B., Behr, G.A., Streiner, D.L., Minuzzi, L., Moreira, J.C., Frey, B.N., 2014. Alterations in circadian rhythms are associated with increased lipid peroxidation in females with bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 17, 715-722.
- Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., 2005. The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415-1428.
- Emens, J., Lewy, A., Kinzie, J.M., Arntz, D., Rough, J., 2009. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry research* 168, 259-261.
- Garaulet, M., Gomez-Abellan, P., 2014. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiology & behavior* 134, 44-50.
- Giglio, L.M., Magalhaes, P.V., Andreazza, A.C., Walz, J.C., Jakobson, L., Rucci, P., Rosa, A.R., Hidalgo, M.P., Vieta, E., Kapczinski, F., 2009. Development and use of a biological rhythm interview. *Journal of affective disorders* 118, 161-165.
- Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C., Jr., Spertus, J.A., Fernando, C., 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Critical pathways in cardiology* 4, 198-203.
- Hall, M.H., Muldoon, M.F., Jennings, J.R., Buysse, D.J., Flory, J.D., Manuck, S.B., 2008. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 31, 635-643.
- Henrique, I.F., De Micheli, D., Lacerda, R.B., Lacerda, L.A., Formigoni, M.L., 2004. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 50, 199-206.

- Humeniuk, R., Ali, R., Babor, T.F., Farrell, M., Formigoni, M.L., Jittiwutikarn, J., de Lacerda, R.B., Ling, W., Marsden, J., Monteiro, M., Nhiwatiwa, S., Pal, H., Poznyak, V., Simon, S., 2008. Validation of the Alcohol, Smoking And Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Addiction* 103, 1039-1047.
- Jansen, K., Ores Lda, C., Cardoso Tde, A., Lima Rda, C., Souza, L.D., Magalhaes, P.V., Pinheiro, R.T., da Silva, R.A., 2011. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *Journal of affective disorders* 130, 328-333.
- Kanady, J.C., Soehnera, A.M., Harvey, A.G., 2015. A Retrospective Examination of Sleep Disturbance across the Course of Bipolar Disorder. *Journal of sleep disorders & therapy*. March 30; 4(2).
- Knutsson, A., 2003. Health disorders of shift workers. *Occupational medicine* 53, 103-108.
- Kucerova, J., Babinska, Z., Horska, K., Kotolova, H., 2015. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 159, 208-214.
- Kudlow, P.A., Cha, D.S., Lam, R.W., McIntyre, R.S., 2013. Sleep architecture variation: a mediator of metabolic disturbance in individuals with major depressive disorder. *Sleep medicine* 14, 943-949.
- Lang, U.E., Beglinger, C., Schweinfurth, N., Walter, M., Borgwardt, S., 2015. Nutritional aspects of depression. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 37, 1029-1043.
- Mansia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R.E., Struijker Boudier, H.A., Zanchetti, A., European Society of, H., European Society of, C., 2007. ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure* 16, 135-232.
- 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. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 52, 89-104.
- Martinac, M., Pehar, D., Karlovic, D., Babic, D., Marcinko, D., Jakovljevic, M., 2014. Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder. *Acta clinica Croatica* 53, 55-71.
- Mazereeuw, G., Herrmann, N., Andreazza, A.C., Khan, M.M., Lanctot, K.L., 2015. A meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression. *Neuropsychiatric disease and treatment* 11, 2479-2491.
- McClung, C.A., 2013. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biological psychiatry* 74, 242-249.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., Ustun, B., 2007. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 370, 851-858.
- Nilsson, P.M., Nilsson, J.A., Hedblad, B., Berglund, G., 2001. Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality--consequences of mental strain? *Journal of internal medicine* 250, 521-529.

- Orozco-Solis, R., Sassone-Corsi, P., 2014. Circadian clock: linking epigenetics to aging. *Current opinion in genetics & development* 26, 66-72.
- Pan, A., Keum, N., Okereke, O.I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R.R., Hu, F.B., 2012. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care* 35, 1171-1180.
- Pinho, M., Sehmbi, M., Cudney, L.E., Kauer-Sant'anna, M., Magalhaes, P.V., Reinares, M., Bonnin, C.M., Sassi, R.B., Kapczinski, F., Colom, F., Vieta, E., Frey, B.N., Rosa, A.R., 2015. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 133(2), 102–8.
- Salgado-Delgado, R., Tapia Osorio, A., Saderi, N., Escobar, C., 2011. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. *Depression research and treatment* 2011: 1-9.
- Saneei, P., Esmailzadeh, A., Keshteli, A.H., Reza Roohafza, H., Afshar, H., Feizi, A., Adibi, P., 2016. Combined Healthy Lifestyle Is Inversely Associated with Psychological Disorders among Adults. *PloS one* 11, e0146888.
- Santos, A.C., Ebrahim, S., Barros, H., 2007. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. *Preventive medicine* 44, 328-334.
- Scharnholtz, B., Gilles, M., Marzina, A., Kommer, M., Lederbogen, F., Wudy, S.A., Hartmann, M.F., Westphal, S., Roth, H.J., Kahl, K.G., Meyer-Lindenberg, A., Michaely, H.J., Deuschle, M., 2014. Do depressed patients without activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances? *Psychoneuroendocrinology* 39, 104-110.
- Sheikh-Ali, M., Maharaj, J., 2014. Circadian clock desynchronisation and metabolic syndrome. *Postgraduate medical journal* 90, 461-466.
- Sohail, S., Yu, L., Bennett, D.A., Buchman, A.S., Lim, A.S., 2015. Irregular 24-hour activity rhythms and the metabolic syndrome in older adults. *Chronobiology international* 32, 802-813.
- Spiegel, K., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M., Copinschi, G., Penev, P.D., Van Cauter, E., 2004a. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89, 5762-5771.
- Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., Van Cauter, E., 2004b. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of internal medicine* 141, 846-850.
- Valkanova, V., Ebmeier, K.P., 2013. Vascular risk factors and depression in later life: a systematic review and meta-analysis. *Biological psychiatry* 73, 406-413.
- Vancampfort, D., Correll, C.U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Probst, M., Scheewe, T.W., De Hert, M., 2014. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychological medicine* 44, 2017-2028.
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C.U., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., De Hert, M., 2013. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry* 170, 265-274.



Vogelzangs, N., Beekman, A.T., Boelhouwer, I.G., Bandinelli, S., Milaneschi, Y., Ferrucci, L., Penninx, B.W., 2011. Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *The Journal of clinical psychiatry* 72, 598-604.

World Health Organization (WHO). 2008. Waist circumference and waisthip ratio,” Report of a WHO Expert Consultation, World Health Organization Geneva, Switzerland.

Yaggi, H.K., Araujo, A.B., McKinlay, J.B., 2006. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes care* 29, 657-661.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of subjects according to current depressive episode and metabolic syndrome diagnosis.

Variables	Total sample	-Dep -MetS	-Dep+MetS	+Dep- MetS	+Dep+MetS	Effect Size	p value
<b>Female, Gender<sup>a</sup></b>	518 (57.2)	329 (53.6)	98 (54.1)	59 (86.8)	32 (76.2)	0.195	<0.001
<b>Caucasian, Ethnicity<sup>a</sup></b>	282 (31.2)	171 (27.9)	62 (34.3)	26 (38.2)	23 (54.8)	0.135	0.001
<b>Age (years)<sup>b</sup></b>	25.81 ±2.18	25.76±2.16	25.92±2.14	25.96±2.31	25.86±2.13	0.010	0.790
<b>Socioeconomic status<sup>a</sup></b>						0.195	<0.001
Upper	537 (59.3)	387 (63.0)	113 (62.4)	22 (32.4)	15 (35.7)		
Middle or lower	368 (40.7)	227 (37.0)	68 (37.6)	46 (67.6)	27 (64.3)		
<b>Tobacco use<sup>a</sup></b>	210 (23.2)	132 (21.5)	38 (21.0)	27 (39.7)	13 (31.0)	0.121	0.004
<b>Alcohol use<sup>a</sup></b>	198 (21.9)	124 (20.2)	37 (20.4)	27 (39.7)	10 (23.8)	0.124	0.003
<b>Psychoactive drugs<sup>a</sup></b>	90 (9.9)	56 (9.1)	12 (6.6)	12 (17.6)	10 (23.8)	0.135	<0.001
<b>Psychotropic medication<sup>a</sup></b>	209 (23.1)	107 (17.4)	30 (16.6)	46 (67.6)	26 (61.9)	0.395	0.001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)<sup>b</sup></b>	26.28 ±5.29	25.17±4.61	29.29±5.75	25.52±4.94	30.16±5.63	0.149	<0.001
<b>Abdominal circumference (cm)<sup>b</sup></b>	85.16 ±14.38	82.34±13.03	91.39±12.56	82.33±13.39	94.79±14.97	0.124	<0.001
<b>Glucose (mg/dL)<sup>b</sup></b>	87.27 ±20.92	84.67±14.51	90.13±20.21	94.27±35.77	114.35±49.06	0.189	<0.001
<b>Total cholesterol (mg/dL)<sup>b</sup></b>	198.83 ±52.74	185.53±47.91	237.43±45.53	199.99±54.95	250.91±54.87	0.186	<0.001
<b>HDL-cholesterol (mg/dL)<sup>b</sup></b>	43.81 ±14.23	44.91±15.11	43.43±11.08	37.19±11.61	35.89±8.34	0.132	<0.001
<b>LDL-cholesterol (mg/dL)<sup>b</sup></b>	128.34 ±49.34	118.99±47.23	155.28±46.12	127.62±46.96	167.04±48.39	0.107	<0.001
<b>Triglycerides (mg/dL)<sup>b</sup></b>	132.79 ±71.15	118.49±59.67	178.58±81.68	116.13±54.43	182.27±103.35	0.135	<0.001
<b>Blood pressure (mmHg)<sup>b</sup></b>							
Systolic	126.47 ±19.12	124.41±18.58	127.83±20.88	123.24±16.44	136.59±17.47	0.067	<0.001
Diastolic	78.06 ±12.78	76.35±11.65	78.62±14.85	77.57±12.31	85.46±13.42	0.241	<0.001
<b>Castelli risk index 1<sup>b</sup></b>	4.87 ±1.87	4.46±1.61	5.45±1.72	6.25±2.52	7.39±2.52	0.180	<0.001
<b>Castelli risk index 2<sup>b</sup></b>	3.19 ±1.59	2.91±1.45	3.64±1.56	3.96±1.81	4.93±1.94	0.100	<0.001
<b>BRIAN score<sup>b</sup></b>	32.92 ±7.84	25.59±6.54	25.62±6.61	35.39±9.53	40.03±11.18	0.214	<0.001
<b>Social domain<sup>b</sup></b>	5.39±1.84	5.18±1.54	5.00±1.43	6.76±2.46	7.88±3.02	0.142	<0.001
<b>Sleep domain<sup>b</sup></b>	8.37±3.31	7.97±2.95	7.69±2.91	10.98±3.71	13.04±3.67	0.155	<0.001
<b>Activity domain<sup>b</sup></b>	6.43±2.21	6.04±1.62	6.05±1.54	9.18±3.62	9.38±3.61	0.220	<0.001
<b>Eating pattern<sup>b</sup></b>	6.79±2.77	6.39±2.52	6.87±2.85	8.46±2.82	9.72±3.11	0.190	<0.001
<b>TOTAL</b>	<b>905 (100.0)</b>	<b>614 (67.8)</b>	<b>181 (20.0)</b>	<b>68 (7.5)</b>	<b>42 (4.6)</b>		---

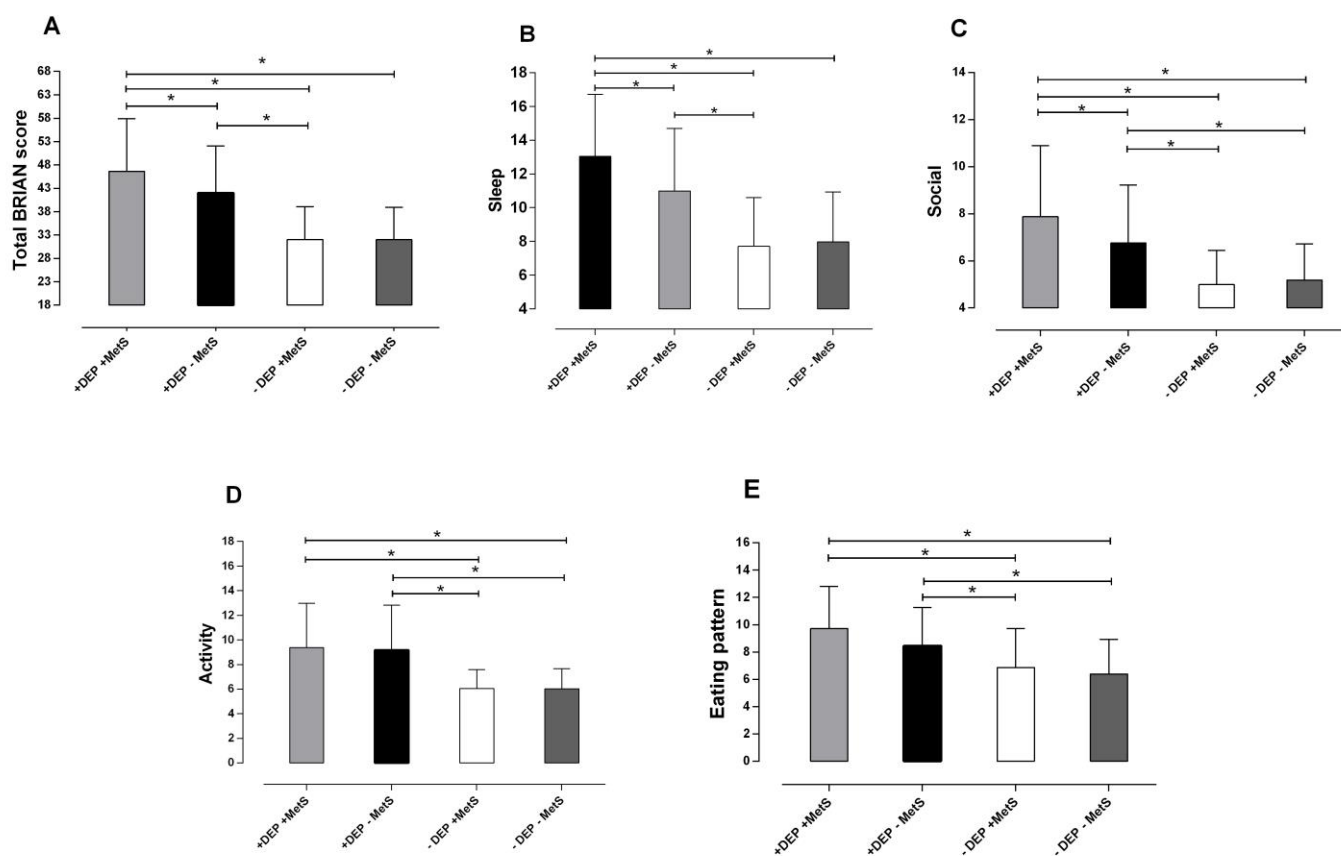
<sup>a</sup>Analysis for  $\chi^2$  test, represented by n (%) and effect size by Eta square; <sup>b</sup> Analysis for ANOVA, represented by mean ±standard deviation and effect size by  $\omega^2$ . Legend: -Dep-MetS= no current depressive episode and metabolic syndrome; -Dep+MetS= no current depressive

episode and with metabolic syndrome; +Dep-MetS= with current depressive episode and without metabolic syndrome; +Dep+MetS= with current depressive episode and metabolic syndrome; HDL-cholesterol = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-cholesterol = Low-density lipoprotein cholesterol; BMI = Body Mass Index; BRIAN = Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry.

**Table 2.** Two-way analysis of covariance: biological rhythms, depression and metabolic syndrome.

	<b>Main effects of MDD (df=1)</b>		<b>Main effects of MetS (df=1)</b>		<b>MDD X MetS interaction (df=1)</b>	
	<b>F</b>	<b>p-value</b>	<b>F</b>	<b>p-value</b>	<b>F</b>	<b>p-value</b>
BRIAN score	174.65	<0.001	10.23	0.001	9.50	0.002
Sleep domain	109.58	<0.001	8.83	0.003	14.42	<0.001
Social domain	117.22	<0.001	6.36	0.012	12.25	<0.001
Activity domain	162.59	<0.001	0.35	0.554	0.20	0.658
Eating pattern	49.02	<0.001	9.59	0.002	1.74	0.188

Adjusted variables: sex, ethnicity, tobacco, alcohol, drug abuse/dependence and psychotropic medication use.



**Figure 1:** Differences in biological rhythms domains (**A**) Total BRIAN score (**B**) Sleep domain (**C**) Social domain (**D**) Activity domain (**E**) Eating pattern domain according to current depressive episode and metabolic syndrome diagnosis. Legend: +Dep+MetS= with current depressive episode and metabolic syndrome (n=42); +Dep-MetS= with current depressive episode and without metabolic syndrome (n=68); -Dep+MetS= no current depressive episode and with metabolic syndrome (n=181); -Dep-MetS= no current depressive episode and metabolic syndrome (n=614). Values are presented as mean  $\pm$  SEM. \* $p \leq 0.05$  is considered statistically significant as evaluated by one-way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test.

**ARTIGO 2****Metabolic syndrome in bipolar disorder and major depressive disorder in current depressive episode: population-based study***Metabolic syndrome in current depressive episode*

Fernanda Pedrotti Moreira<sup>a</sup>, Karen Jansen<sup>a,b</sup>, Taiane de Azevedo Cardoso<sup>a</sup>, Thaíse Campos Mondin<sup>a</sup>, Pedro Vieira da Silva Magalhães<sup>b</sup>, Flavio Kapczinski<sup>b,c</sup>, Jean Pierre Oses<sup>a</sup>, Luciano Dias de Mattos Souza<sup>a</sup>, Ricardo Azevedo da Silva<sup>a</sup>, Carolina David Wiener<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Translational Science on Brain Disorders, Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

<sup>b</sup> Molecular Psychiatry, Postgraduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>c</sup> McMaster University, Hamilton, ON, Canada

<sup>d</sup> Department of Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

**\* Corresponding author**

Karen Jansen

Rua Gonçalves Chaves, 373, sala 424C. Centro

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil

CEP 96015-560

Phone: +55 (53) 81186112 / 21288404

E-mail: [karen.jansen@pq.cnpq.br](mailto:karen.jansen@pq.cnpq.br)

Submetido para *Journal of Psychiatric Research*

**ABSTRACT**

**Objective:** To assess the differences in the prevalence of the metabolic syndrome (MetS) and metabolic parameters among young adults with bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD) in current depressive episode.

**Methods:** This is a cross-sectional study with young adults aged 24 to 30 years old. Depressive episode (bipolar or unipolar) was assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview – Plus version (MINI Plus). The MetS was assessed using the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III).

**Results:** The sample included 972 subjects with a mean age of 25.81 ( $\pm 2.17$ ) years. Individuals with BD and MDD showed high prevalence of MetS compared with the population sample (BD = 46.9%, MDD = 35.1%, population = 22.1%,  $p < 0.001$ ). Higher levels of glucose, total-cholesterol, LDL-cholesterol, Body mass index, low levels of HDL-cholesterol, and higher prevalence of abdominal obesity were observed in BD and MDD individuals with current depressive episode compared with population. Moreover, there was a significant difference on BMI between subjects with BD and MDD ( $p = 0.016$ ).

**Conclusion:** Metabolic parameters are associated with the presence of depressive symptoms, independently of the diagnosis.

**Keywords:** metabolic syndrome; mood disorders; major depressive disorder; bipolar disorder

## **INTRODUCTION:**

Metabolic syndrome (MetS) is a complex disease with a high and increasing prevalence worldwide. It is a collection of interrelated disorders, namely obesity, dyslipidemia, hyperglycemia, and hypertension (Mozumdar and Liguori, 2011). Epidemiological studies reported that between 20% and 25% of the adult population in most countries have MetS (Eckel et al., 2005). Amongst individuals with mood disorders (euthymia and episodes of mania or depression), the prevalence is even higher and may reach 44% of individuals with major depressive disorder (MDD) and 37.3% of those with bipolar disorder (BD) (McIntyre et al., 2010; Pan et al., 2012; Vancampfort et al., 2013). In these cases MetS has been associated with a more severe clinical presentation of BD and MDD, with greater functional disability and higher mortality rates (McIntyre et al., 2006; Vancampfort et al., 2015b). The high co-occurrence rate of depression and MetS suggests a possible pathophysiological overlap (Pan et al., 2012).

Different mechanisms have been proposed to explain the association between mood disorders and MetS. They include endocrine disorders, such as dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), side effects of psychiatric drugs, often associated with weight gain and the development of metabolic disorders, and even the adoption of unhealthy lifestyles (De Hert et al., 2012; Jin et al., 2002; Stetler and Miller, 2011). Individuals with MDD or BD, especially during depressive episodes, are prone to have a sedentary lifestyle, a diet rich in calories and weight gain, increasing the risk of cardiovascular disease and metabolic syndrome (Kilbourne et al., 2007; Teychenne et al., 2010).

Biochemical alterations of the metabolic syndrome are also detected in depression and BD and include decreased high-density lipoprotein (HDL) cholesterol and increased glucose levels. Vargas et al. found that Castelli risk indexes 1 (total/HDL cholesterol) and 2 (low-density lipoprotein (LDL)/HDL cholesterol) were significantly higher in MDD patients than in BD patients compared to controls (Vargas et al., 2014). It has been reported that the metabolism of individuals with a current depressive episode of mood disorder is altered, when compared to controls (Moreira et al., 2016a). However, the differences in MetS components between individuals with major depression and bipolar depression have been less studied. A prior study found higher triglycerides levels in BD patients than in those with unipolar depression. It also reported that total cholesterol levels were significantly higher in patients with both unipolar and bipolar depression, compared to the control group, with no significant

differences between unipolar and bipolar depression (Wysokinski et al., 2015). Nonetheless, studies on MetS and its individual components focusing on depressive episodes are still limited in number. Most studies conducted with BD individuals have a control group that includes subjects with schizophrenia or drug-free patients and are not intended to compare individuals with depression (Silarova et al., 2015; Vancampfort et al., 2013; Wysokinski et al., 2015).

Thus, the present study aimed to assess the differences in the prevalence of the metabolic syndrome (MetS) and its components in young adults with bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD) in a current depressive episode.

## **METHODS**

This was a cross-sectional study corresponding to the second phase of a cohort study with a population-based sample of young adults, between the ages of 18 and 24 years. Full details of the original study have been published (Jansen et al., 2011) (Jansen et al., 2011). Initially, 1.560 young adults were recruited from 2007 to 2008. The second phase occurred from 2012 to 2014. All young adults who participated in the first phase were invited to participate in the second one.

Individuals who accepted to participate in the second phase were informed about the research objectives and signed an informed consent. Respondents who had any psychiatric disorder were referred for treatment at the Clinic of Research and Extension in Mental Health of the *Universidade Católica de Pelotas* (UCPel). This study was approved by the Research Ethics Committee of UCPel under protocol number 2008/118. The participation rate in the second phase was 80.70% from the baseline sample. The total sample consisted of 1.258 young adults. Of these, 237 individuals declined to perform blood collection, resulting in a total of 1.023 young adults eligible for this study. In addition, we excluded individuals with (hypo) manic episodes (n=9) and euthymia (n=42), totaling 972.

The socio-economic status was assessed using the classification proposed by the Brazilian Association of Research Companies (ABEP, 2008). This classification is based on the total of material goods and the householder's schooling. In this, "A" refers to the highest socio-economic class and "E" to the lowest one. Substance abuse or dependence was assessed with the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). The score of 4 has become the established cutoff point for substance abuse/dependence (Henrique et al., 2004; Humeniuk et al., 2008). In addition,



the subjects were asked about the use of psychopharmacological medication. The Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS (MINI-PLUS) (Amorim et al., 1998), a structured diagnostic interview compatible with DSM-IV criteria, was administered by well-trained psychologists to diagnose bipolar or unipolar episode.

Anthropometric measurements were taken for the evaluation of MetS only in the second phase. Waist circumference (WC) was measured to the nearest 0.1 cm, using an inelastic tape midway between the lowest rib margin and iliac crest in the horizontal plane. Height was measured without shoes to the nearest 0.1 cm. Weight was measured in kilograms to the nearest 0.1 Kg. Body mass index (BMI) was calculated based on the following formula:  $BMI = Kg/m^2$  (2008). Arterial blood pressure was measured using a sphygmomanometer. Previously, individuals remained seated for 5 min before the measurements. At least two blood pressure measurements were taken, spaced 1–2 min apart, and additional measurements if the first two were quite different. The average of the blood pressure measurements was considered (Mancia et al., 2007). Ten milliliters of blood were withdrawn from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube. The serum samples were obtained by centrifugation of blood at 3500 rpm for 15 min and were kept frozen at  $-80^{\circ}C$  until analysis. Techniques for measurements of serum levels of glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides were performed only in the second phase, using commercially available kits (Katal Biotecnologica®, MG, Brazil). The assays were performed according to the manufacturer's instructions. Serum levels of glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were expressed in mg/dL. Moreover, Castelli risk index 1, (total/HDL cholesterol) and Castelli risk index 2 (LDL/HDL cholesterol) were quantified. MetS was defined according to the National Cholesterol Education Program (NCEP) - Adult Treatment Panel III modified criteria (Grundy et al., 2005), most widely used in clinical practice and research.

The statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 21.0. Sociodemographic and clinical characteristics of BD, MDD, and populational control group were compared using  $\chi^2$  tests for categorical variables and analysis of variance (ANOVA) for continuous variables. Comparisons between metabolic components in depressive episode (bipolar and unipolar) and populational control group were carried out using ANOVA, followed by Bonferroni post hoc test. We performed adjusted analysis by linear regression to control for

possible confounding factors, based on a conceptual model with three hierarchical levels: the first level included demographic variables (gender, ethnicity and age); the second level, socioeconomic index variables; and the third level, morbidities and lifestyle variables (abuse / dependence alcohol, abuse / dependence on tobacco and medication). Variables were allowed to stay in the model at  $p < 0.2$ . Results with  $p$  values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

The first phase of the study included 1560 young adults (56.4% women and 44.6% men) with a mean age of  $20.05 \pm 2.09$  years. Among individuals with BD, 34.4% were experiencing a current depressive episode, while among individuals with MDD, 32.5% were depressive in the first phase. For the purpose of the present study, only the assessment in the second phase was considered, and individuals with a current episode of mood disorder in a current depressive episode and population controls were included, totalizing 972 individuals (58.6% women and 41.4% men), with a mean age of  $25.81 \pm 2.17$  years.

Table 1 shows the sociodemographic and clinical characteristics of individuals with BD and MDD in current depressive episode compared to population controls. Among individuals diagnosed with a current depressive episode, 32 (3.3%) had BD and 77 (7.9%) had MDD. There were statistically significant differences among the three groups, with regard to gender ( $p < 0.001$ ), ethnicity ( $p = 0.003$ ), socioeconomic status ( $p = 0.001$ ), alcohol abuse ( $p = 0.001$ ), tobacco abuse ( $p = 0.001$ ) and the use of psychiatric medication ( $p = 0.001$ ).

The prevalence of MetS and the metabolic characteristics of current depressive episodes are shown in Table 2. Individuals with BD and MDD showed a higher prevalence of MetS compared to population sample (BD = 46.9%, MDD = 35.1%, population = 22.1%,  $p < 0.001$ ). The prevalence of MetS was not significantly different between BD and MDD patients ( $p = 0.557$ ). We found no significant difference in mean waist circumference between groups. However, there were significant differences in the prevalence of abdominal obesity in individuals with BD (70.8%), MDD (59.7%) and in those in the control group (42.8%) ( $p = 0.001$ ) (Data are not shown in Table).

The Bonferroni post hoc test for multiple comparisons revealed significant differences for higher glucose ( $p < 0.001$ ), total cholesterol ( $p < 0.001$ ), LDL cholesterol ( $p = 0.017$ ) levels and BMI ( $p = 0.014$ ) for BD; lower HDL cholesterol levels ( $p < 0.001$ )

for MDD when compared to controls. Castelli risk indexes 1 and 2 were significantly higher in the case of BD and MDD patients, when compared to control group. We found no significant difference between both groups (unipolar or bipolar depressive episode) for the analyzed metabolic components, except for BMI ( $p = 0.024$ ) (Table 2). After all adjustments for demographic variables (gender, ethnicity and age), socioeconomic index, morbidities and lifestyle habits (abuse / dependence alcohol, abuse/dependence on tobacco and medication), these differences remained statistically significant: (Glucose:  $p \leq 0.001$ ; B: 0.217; total-cholesterol:  $p \leq 0.001$ ; B: 0.167; HDL-cholesterol:  $p=0.001$ ; B=-0.154; BMI:  $p=0.013$ ; B=0.103; LDL-cholesterol:  $p=0.001$ ; B=0.134; Castelli risk index 1:  $p \leq 0.001$ ; B=0.296; Castelli risk index 2:  $p \leq 0.001$ ; B=0.232).

## DISCUSSION

In our sample, individuals with MDD and those with BD in current depressive episode showed a higher prevalence of MetS compared to population controls. The same subjects also had higher BMI, higher levels of glucose, total cholesterol, LDL cholesterol; and lower HDL cholesterol levels. Subjects with BD had higher BMI compared to those with unipolar depression.

Our study found that individuals with current depressive episode had a higher prevalence of MetS. This finding is consistent with that of previous studies that showed higher comorbidity rates between both mental disorders. A recent meta-analysis showed that the prevalence of MetS was 31.8% in 18-year-old subjects with depression (Pan et al., 2012). Although some previous studies investigated the association between depression and MetS, their main focus was on patients with major depression, and not on those with bipolar depression. Additionally, most studies involving individuals with BD did not specify which episode they were experiencing. It is worth emphasizing that many symptoms experienced by a patient during a bipolar depressive episode correlate with the diagnostic criteria for major depression, and may influence the association with MetS.

The results obtained in the present study found no significant differences between the individuals with BD and those with MDD in current depressive episode, suggesting that MetS is associated with depressive episodes and not specifically with mood disorder. Subjects with BD had higher BMI compared to those with MDD. Studies have shown that individuals with BD had an increased risk for developing overweight and obesity (McElroy, 2009; Weber et al., 2011). Bai et al., (2014) found

higher BMI in individuals with bipolar depression when compared to those with unipolar depression (Bai et al., 2015). Individuals with BD, especially during depressive episodes, may have increased appetite and poor eating habits (Kilbourne et al., 2007; Lojko et al., 2015). These symptoms do not pertain specifically to mood disorders, but are also observed in subjects with MetS, and may contribute to increase BMI. Moreover, the use of psychotropic drugs may also have an effect on metabolic dysregulation (van Reedt Dortland et al., 2010; Vancampfort et al., 2013; Weber et al., 2011). Our study, as well as some previous studies, found no association between the use of psychotropic drugs, BMI, MetS or with its individual components in the adjusted analysis (Correll et al., 2008; Guan et al., 2010; Silarova et al., 2015).

BD and MDD are associated with a higher probability for the development of cardiovascular disease (Vargas et al., 2014). Our findings also showed higher probability to cardiovascular disease in individuals with current depressive episode, according to Castelli risk indexes 1 and 2. Regarding the individual criteria for metabolic syndrome in our sample, hyperglycemia, hypercholesterolemia, low HDL cholesterol, and high LDL cholesterol levels were the components associated with both BD and MDD in current depressive episode compared to population controls. Previous studies have also found increased hyperglycemia and hypercholesterolemia rates in subjects with depression and BD, while hypertension was rarely associated (Kinder et al., 2004; Muhtz et al., 2009; van Reedt Dortland et al., 2010; Wysokinski et al., 2015). However, most studies have used the diagnosis and not the episode to evaluate several parameters. Wysokinski et al., 2015 analyzed patients with unipolar depression, bipolar depression, and manic episode and found that those patients in a depressive episode had the highest levels of triglycerides, cholesterol (Total, LDL, HDL), and glucose, exceeding the normal limit (Wysokinski et al., 2015). These findings, added to our results, suggest that individuals with depressive episodes presented increased probability for the development of cardiovascular disease and MetS. Additionally, the factors involved in current depressive episode (bipolar or unipolar) may be similar, highlighting the potential value of a transdiagnostic approach to psychiatric disorders (Bullis et al., 2015).

Some possible etiological explanations for the shared mechanism of MetS and depressive episode may be related to hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA), resulting in increased cortisol levels (De Hert et al., 2012; Jin et al., 2002; Muhtz et al., 2009; Stetler and Miller, 2011). Hypercortisolemia is strongly

associated with abnormalities in glucose homeostasis and changes in serum lipids with lower total cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides and lower HDL cholesterol levels, which were also observed in individuals with mood disorders (Muhtz et al., 2009; Silarova et al., 2015; Vogelzangs et al., 2007). One of the typical effects of cortisol is the redistribution of adipose tissue that accumulates in the abdominal area, which in the long term can lead to abdominal obesity (Silarova et al., 2015). Our study found no significant difference in mean abdominal circumference values between the groups; however the prevalence of abdominal obesity was higher in individuals with BD experiencing a current depressive episode, followed by MDD. These results are in accordance with those of previous studies, suggesting that abdominal obesity was one of the MetS components most strongly associated with the diagnosis of mood disorders (McElroy, 2009; Pan et al., 2012; Silarova et al., 2015). In addition, it is well known that individuals in a depressive episode are prone to have a sedentary lifestyle, a high calorie diet and obesity that contribute to an increased risk for MetS (Kilbourne et al., 2007; Teychenne et al., 2010).

To the best of our knowledge, this study is the first evaluating the relationship between MetS and current depressive episode (bipolar and unipolar) in a community sample, possibly experienced in the early stages of the disease. This study contained some limitations. First, the metabolic syndrome was not evaluated in the first phase of the cohort study, which made it impossible to verify the causal relationship between current depressive episode and MetS. Additionally, some behavioral factors, including sedentary lifestyle and eating habits, were not evaluated.

Based on the results obtained, it can be concluded that our study as well as other studies in the literature showed that the high prevalence of MetS in mood disorders is associated with depressive episodes, independently of the diagnosis. More studies are necessary in order to investigate the possible biological mechanisms involved in depressive episode and to present advances in diagnosis, prevention and treatment of these diseases.

### **Conflict of interest**

The authors declare they have no conflict of interest.

## Acknowledgements

We gratefully acknowledge the financial support provided by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

## References:

1. Mozumdar A, Liguori G. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes care*. 2011 Jan;34(1):216-9. PubMed PMID: 20889854. Pubmed Central PMCID: 3005489.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005 Apr 16-22;365(9468):1415-28. PubMed PMID: 15836891.
3. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care*. 2012 May;35(5):1171-80. PubMed PMID: 22517938. Pubmed Central PMCID: 3329841.
4. Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry*. 2013 Mar;170(3):265-74. PubMed PMID: 23361837.
5. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, Miranda A, Lachowski A, Liauw SS, et al. The rate of metabolic syndrome in euthymic Canadian individuals with bipolar I/II disorder. *Advances in therapy*. 2010 Nov;27(11):828-36. PubMed PMID: 20878373.
6. McIntyre RS, Konarski JZ, Soczynska JK, Wilkins K, Panjwani G, Bouffard B, et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatric services*. 2006 Aug;57(8):1140-4. PubMed PMID: 16870965.
7. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, et al. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association*. 2015 Oct;14(3):339-47. PubMed PMID: 26407790. Pubmed Central PMCID: 4592657.
8. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine*. 2011 Feb-Mar;73(2):114-26. PubMed PMID: 21257974.
9. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an

- analysis of 45 published cases. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2002 Mar;14(1):59-64. PubMed PMID: 12046641.
10. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature reviews Endocrinology*. 2012 Feb;8(2):114-26. PubMed PMID: 22009159.
  11. Teychenne M, Ball K, Salmon J. Sedentary behavior and depression among adults: a review. *International journal of behavioral medicine*. 2010 Dec;17(4):246-54. PubMed PMID: 20174982.
  12. Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, Post EP, Welsh D, Blow FC. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders*. 2007 Aug;9(5):443-52. PubMed PMID: 17680914.
  13. Vargas HO, Nunes SO, Barbosa DS, Vargas MM, Cestari A, Dodd S, et al. Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders. *Life sciences*. 2014 Apr 25;102(1):65-71. PubMed PMID: 24607777.
  14. Moreira FP, Jansen K, Mondin TC, Cardoso TA, Magalhaes PV, Kapczinski F, et al. Biological rhythms, metabolic syndrome and current depressive episode in a community sample. *Psychoneuroendocrinology*. 2016 Jun 9;72:34-9. PubMed PMID: 27343724.
  15. Wysokinski A, Strzelecki D, Kloszewska I. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2015 Jul-Sep;9(3):168-76. PubMed PMID: 25943411.
  16. Silarova B, Giltay EJ, Van Reedt Dortland A, Van Rossum EF, Hoencamp E, Penninx BW, et al. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. *Journal of psychosomatic research*. 2015 Apr;78(4):391-8. PubMed PMID: 25742722.
  17. Jansen K, Ores Lda C, Cardoso Tde A, Lima Rda C, Souza LD, Magalhaes PV, et al. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *Journal of affective disorders*. 2011 Apr;130(1-2):328-33. PubMed PMID: 21055824.
  18. Henrique IF, De Micheli D, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2004 Apr-Jun;50(2):199-206. PubMed PMID: 15286871. Validacao da versao brasileira do teste de triagem do envolvimento com alcool, cigarro e outras substancias (ASSIST).
  19. Humeniuk R, Ali R, Babor TF, Farrell M, Formigoni ML, Jittiwutikarn J, et al. Validation of the Alcohol, Smoking And Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Addiction*. 2008 Jun;103(6):1039-47. PubMed PMID: 18373724.
  20. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 1998;13(1):26-34. PubMed PMID: 19698595.
  21. World Health Organization, "Waist circumference and waisthip ratio," Report of a WHO Expert Consultation, World Health Organization Geneva, Switzerland. 2008.
  22. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension:

ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension*. 2007 Sep;25(9):1751-62. PubMed PMID: 17762635.

23. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Critical pathways in cardiology*. 2005 Dec;4(4):198-203. PubMed PMID: 18340209.

24. McElroy SL. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70 Suppl 3:12-21. PubMed PMID: 19570497.

25. Weber NS, Fisher JA, Cowan DN, Niebuhr DW. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the National Hospital Discharge Survey. *Psychiatric services*. 2011 Oct;62(10):1152-8. PubMed PMID: 21969641.

26. Bai YM, Su TP, Li CT, Tsai SJ, Chen MH, Tu PC, et al. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar disorders*. 2015 May;17(3):269-77. PubMed PMID: 25257835.

27. Lojko D, Buzuk G, Owecki M, Ruchala M, Rybakowski JK. Atypical features in depression: Association with obesity and bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2015 Oct 1;185:76-80. PubMed PMID: 26148463.

28. van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, Zitman FG, Penninx BW. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2010 Jul;122(1):30-9. PubMed PMID: 20456284.

29. Correll CU, Frederickson AM, Kane JM, Manu P. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar disorders*. 2008 Nov;10(7):788-97. PubMed PMID: 19032710.

30. Guan N, Liu H, Diao F, Zhang J, Zhang M, Wu T. Prevalence of metabolic syndrome in bipolar patients initiating acute-phase treatment: a 6-month follow up. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2010 Dec;64(6):625-33. PubMed PMID: 21105953.

31. Kinder LS, Carnethon MR, Palaniappan LP, King AC, Fortmann SP. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosomatic medicine*. 2004 May-Jun;66(3):316-22. PubMed PMID: 15184689.

32. Muhtz C, Zyriax BC, Klahn T, Windler E, Otte C. Depressive symptoms and metabolic risk: effects of cortisol and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Aug;34(7):1004-11. PubMed PMID: 19278789.

33. Bullis JR, Sauer-Zavala S, Bentley KH, Thompson-Hollands J, Carl JR, Barlow DH. The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: preliminary exploration of effectiveness for group delivery. *Behavior modification*. 2015 Mar;39(2):295-321. PubMed PMID: 25316034.

34. Vogelzangs N, Suthers K, Ferrucci L, Simonsick EM, Ble A, Schragger M, et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*. 2007 Feb;32(2):151-9. PubMed PMID: 17224244. Pubmed Central PMCID: 1868465.





**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of individuals according to current depressive episode.

	<b>Total Sample N (%)</b>	<b>Current Depressive Episode</b>			<b>p value</b>
		<b>BD N (%)</b>	<b>MDD N (%)</b>	<b>Populational Controls N (%)</b>	
<b>Gender<sup>a</sup></b>					<0.001
Female	570 (58.6)	26 (4.6)	64 (11.2)	480 (84.2)	
Male	402 (41.4)	6 (1.5)	13 (3.2)	383 (95.3)	
<b>Ethnicity<sup>a</sup></b>					0.003
Caucasian	671 (69.0)	19 (2.8)	41 (6.1)	611 (91.1)	
No caucasian	301 (31.0)	13 (4.3)	36 (12.0)	252 (83.7)	
<b>Age (in years)</b>	25.81 ± 2.17	25.59 ± 2.24	26.09 ± 2.22	25.81 ± 2.17	0.466
<b>ABEP<sup>a</sup></b>					0.001
A / B	573 (59.0)	13 (2.3)	24 (4.2)	536 (93.5)	
C / D	399 (41.0)	19 (59.4)	53 (13.3)	327(37.9)	
<b>Alcohol abuse<sup>a</sup></b>					0.001
Yes	216 (22.2)	15 (6.9)	22 (10.2)	179 (82.9)	
No	756 (77.8)	17 (2.2)	55 (7.3)	684 (90.5)	
<b>Tobacco abuse<sup>a</sup></b>					<0.001
Yes	232 (23.9)	17 (7.3)	23 (9.9)	192 (82.8)	
No	740 (76.1)	15 (2.0)	54 (7.3)	671 (90.7)	
<b>Psychiatric medication<sup>a</sup></b>					0.001
Yes	234 (24.1)	20 (8.5)	51 (21.8)	163 (69.7)	
No	738 (75.9)	12 (1.6)	26 (3.5)	700 (94.9)	
<b>Total</b>	<b>972 (100.0)</b>	<b>32 (3.3)</b>	<b>77 (7.9)</b>	<b>863 (88.8)</b>	

BD: bipolar disorder; MDD: major depressive disorder;

<sup>a</sup>Chi Square, represent by N (%) <sup>b</sup>T test, represent by mean ± SD

**Table 2.** Prevalence of the metabolic syndrome and mean metabolic characteristics according current depressive episode.

Variables	Total sample	Current Depressive episode			p value between groups	BD x MDD	BD x Populational Controls	MDD x Populational Controls
		BD	MDD	Populational Controls				
<b>MetS<sup>a</sup></b>	233(24.0)	15 (46.9)	27 (35.1)	191 (22.1)	<0.001	0.557	0.004	0.031
<b>Metabolic characteristics</b>								
Abdominal circumference (cm) <sup>b</sup>	84.93 ± 14.41	86.19 ± 12.99	85.14 ± 13.66	84.92 ± 14.39	0.883	1.000	1.000	1.000
Blood pressure (mmHg) <sup>b</sup>								
Sistolyic	126.47 ± 19.12	124.58 ± 17.11	125.11 ± 18.82	126.65 ± 49.00	0.682	1.000	1.000	1.000
Diastolyic	78.06 ± 12.78	79.76 ± 12.44	77.21 ± 13.62	78.07 ± 12.73	0.630	1.000	1.000	1.000
Glucose(mg/dL) <sup>b</sup>	87.39 ± 21.11	104.40 ± 34.00	101.36 ± 45.53	85.89 ± 16.11	<0.001	1.000	<0.001	<0.001
Triglycerides(mg/dL) <sup>b</sup>	132.23 ± 72.09	147.56 ± 84.98	139.21 ± 82.54	131.23 ± 70.65	0.307	1.000	0.614	1.000
Total-cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	198.79 ± 53.22	233.44 ± 66.15	214.24 ± 56.91	196.68 ± 51.82	<0.001	0.257	<0.001	0.017
HDL- cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	44.48 ± 15.69	38.59 ± 10.03	35.88 ± 10.63	45.65 ± 15.98	<0.001	1.000	0.037	<0.001
LDL- cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	128.06 ± 49.46	151.34 ± 57.34	139.58 ± 48.19	126.30 ± 49.00	0.003	0.778	0.017	0.085
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	26.34 ± 5.41	29.04 ± 5.49	27.00 ± 5.32	26.25 ± 5.28	0.016	0.024	0.014	0.022
Castelli risk index 1 <sup>b</sup>	4.87 ± 1.91	6.49 ± 2.88	6.77 ± 2.45	4.65 ± 1.68	<0.001	1.000	<0.001	<0.001
Castelli risk index 2 <sup>b</sup>	3.19 ± 1.62	4.21 ± 2.22	4.38 ± 1.78	3.05 ± 1.52	<0.001	1.000	<0.001	<0.001
<b>TOTAL</b>	<b>972 (100.0)</b>	<b>32 (3.3)</b>	<b>77 (7.9)</b>	<b>863 (88.8)</b>				

BD: bipolar disorder; MDD: major depressive disorder; <sup>a</sup>Chi Square, represent by N (%) <sup>b</sup>ANOVA represent by mean ± SD, followed Bonferroni post hoc test.

**ARTIGO 3****Metabolic syndrome, depression and anhedonia among young adults**

Fernanda Pedrotti Moreira<sup>a</sup>, Karen Jansen<sup>a,b</sup>, Taiane de Azevedo Cardoso<sup>b</sup>, Thaíse Campos Mondin<sup>a</sup>, Pedro Vieira da Silva Magalhães<sup>b</sup>, Flavio Kapczinski<sup>b,c</sup>, Luciano Dias de Mattos Souza<sup>a</sup>, Ricardo Azevedo da Silva<sup>a</sup>, Jean Pierre Oses<sup>a</sup>, Carolina David Wiener<sup>a,d</sup>

<sup>a</sup> Translational Science on Brain Disorders, Department of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

<sup>b</sup> Molecular Psychiatry, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>c</sup> McMaster University, Hamilton, ON, Canada

<sup>d</sup> Department of Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

**\* Corresponding author**

Karen Jansen

Rua Gonçalves Chaves, 373, sala 424C. Centro

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil

CEP 96015-560

+55 (53) 91489066 / 21288404

[karen.jansen@pq.cnpq.br](mailto:karen.jansen@pq.cnpq.br)

**Abstract:**

**Objective:** There are numerous accounts on the association between depression and metabolic disturbances, however fewer studies looked specifically at the relationship between metabolic changes and anhedonia. Thus, the aim of this study was to assess the association between anhedonia and metabolic syndrome in a well-characterized community sample of individuals with a current depressive episode.

**Methods:** This is a cross-sectional study with young adults aged 24 to 30 years old. Depressive episode and the presence of anhedonia was assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview – Plus version (MINI Plus). The MetS was assessed using the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III).

**Results:** The sample included 944 subjects, being 22 (28.6%) had depression without anhedonia, whereas 55 (71.4%) had depression with anhedonia. MetS was more prevalent among subjects with depression and anhedonia (43.6%) when compared to individuals without anhedonia and population control group ( $p < 0.001$ ). Moreover, subjects with depression and anhedonia have a significant increase of levels of glucose ( $p < 0.001$ ), triglycerides ( $p < 0.001$ ), total-cholesterol ( $p < 0.001$ ) and LDL-cholesterol ( $p < 0.001$ ), as well as significant decreased in the HDL-cholesterol level ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The present study showed that individuals with depression and anhedonia present higher prevalence of MetS. Our study suggest that the use of the concept of anhedonia may contribute to a better understanding of the complex relationship between depression and metabolic syndrome.

**Keywords:** depression; anhedonia; metabolic syndrome

## 1. Introduction

Recent studies indicate that approximately 40% of individuals diagnosed with depression experience significant anhedonia (Pelizza and Ferrari, 2009; Romer Thomsen et al., 2015; Spijker et al., 2001). Anhedonia is one of the main symptoms of depression and is present in almost half of patients suffering from depression (Pelizza and Ferrari, 2009). Emerging evidence consistently documents that depression is an important risk factor for Metabolic Syndrome (MetS) (Pan et al., 2012; Vancampfort et al., 2014). A recent meta-analysis found that individuals with depression showed 1.5 times higher of developing MetS compared with general population controls (Vancampfort et al., 2014). Lifestyle may be impaired in the presence of anhedonia due to the lack of motivation to develop and/or maintain a healthy lifestyle including physical activity, healthy food intake. While there are numerous accounts on the association between depression and MetS fewer studies looked specifically at the relationship between metabolic changes and anhedonia (Ghanei Gheshlagh et al., 2016; Lehto et al., 2008; Pan et al., 2012).

MetS is a clustering of cardiovascular and metabolic risk factors that include impaired glucose metabolism, dyslipidemia, abdominal obesity and hypertension (Eckel et al., 2005). Approximately one-third of the adult population fulfills the diagnostic criteria for MetS, increased to 42% in individuals with depression (Eckel et al., 2005; Pan et al., 2012). This high co-occurrence between depression and MetS suggests a possible pathophysiological overlap (Pan et al., 2012). High cortisol secretion due to hyperactivity the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, insulin resistance and unhealthy lifestyle habits are some factors that may mediate the association between depression and MetS (Martinac et al., 2014). In this sense, our hypothesis is that presence of anhedonia may be influenced in the higher comorbidity between MetS and depression. Thus, individuals with depression suffering from anhedonia, would present a higher prevalence of metabolic

syndrome than those not suffering from anhedonia. The aim of this study was to assess the association between anhedonia and metabolic syndrome in a well-characterized community sample of individuals with a current depressive episode.

## 2. Methods

### 2.1. Study design and sample

This is a cross-sectional report corresponding to the second wave of a population-based cohort study of 1560 young adults aged 18-24 years. Sample selection was performed using clusters, considering the census division of the city (Pelotas-Brazil) in 2010 (IBGE – *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*; <http://www.ibge.gov.br>). In order to assure the necessary sample size, 89 census-based sectors were randomly selected. The home selection in the sectors was performed using a systematic sampling. Further details of the study are available elsewhere (Cardoso Tde et al., 2015; Duarte Faria et al., 2015; Jansen et al., 2011). The second wave took place between 2012-2014, approximately five years after the first phase. All young adults who participated in the first phase were invited to participate in the second phase.

The participation rate in the second phase was 80.70% from the first cohort sample, for a total of 1260 young adults. Among these, 237 individuals declined blood collection, resulting in a total of 1023 subjects eligible for this study. All participants agreed to participate in the study by providing their free, informed consent. This study was approved by the Research Ethics Committee of the *Universidade Católica de Pelotas* (UCPel) under protocol number 2008/118.

### 2.2. Instruments

#### 2.2.1. Sample characteristics

The socioeconomic evaluation of the participants was assessed using the *Brazilian Association of Research Companies* (ABEP, 2008). This classification is based on the total of material goods and the householder's schooling: "A" refers to the highest socioeconomic level, and "E" being the lowest. Substance abuse or dependence was assessed with the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST), and a cut-off of 4 points for substance abuse/dependence (Henrique et al., 2004; Humeniuk et al., 2008). In addition, the individuals *were asked about any psychotropic drug use*.

### 2.2.2. Assessment of depression and anhedonia

The Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS (MINI-PLUS) was administered to all participants by master's and PhD level trained psychologists. It was used for the diagnoses of current depression and anhedonia (Amorim et al., 1998). For the populational control group, we excluded individuals with bipolar disorder in episode (n=40) and euthymic (n=39), totaling 944. The MINI-PLUS is a semi-structured clinical interview based on DSM-IV criteria.

### 2.2.3. Assessment of Metabolic Syndrome

The diagnosis of metabolic syndrome was defined using the National Cholesterol Education Program – Treatment Adult Panel III (NCEP/ATPIII) modified criteria (Grundy et al., 2005). When a subject has three of the five listed criteria, a diagnosis of the metabolic syndrome can be made. The criteria listed include: 1) glucose intolerance presenting higher fasting glucose or equal to 100 mg/dL; 2) increased waist circumference or abdominal obesity ( $\geq 102$  cm for men and  $\geq 88$  cm for women); 3) raised triglyceride levels  $\geq 150$  mg/dL; 4) reduced HDL-C  $\leq 40$  mg/dL for men and  $\leq 50$  mg/dL for women; and 5) elevated blood pressure (systolic blood pressure  $> 130$  mmHg and/or diastolic blood pressure  $> 85$  mmHg). Consequently, we computed Castelli risk index 1, i.e. total/HDL cholesterol, and Castelli risk index 2, i.e. LDL/HDL cholesterol.



Anthropometric measurements were taken for the evaluation of metabolic syndrome. Waist circumference (WC) was assessed to the nearest 0.1 cm using an inelastic measuring tape midway between the lower ribs margin and the iliac crest in the horizontal plane. Height was measured without shoes to the nearest 0.1 cm. Weight was measured in kilograms to the nearest 0.1 Kg. Body Mass Index (or BMI) was calculated as the weight (in kilograms) and height (in meters), according to the formula:  $\text{Kg/m}^2$  (WHO, 2008). *Systolic and diastolic blood pressures were measured using a sphygmomanometer.* Individuals remained seated for 5 minutes *prior to* obtaining the *measurements*. At least two blood pressure measurements were performed, spaced 1-2 min apart, and additional measurements if the first two were discordant . The average blood pressure was then recorded (Mansia et al., 2007).

Ten milliliters of blood were withdrawn *from each subject by venipuncture into a free-anticoagulant vacuum tube*. The blood was immediately centrifuged at  $3.500\times g$  for 15 min, and serum was kept frozen at  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  until analysis. Techniques for measurements of serum levels of glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were used in accordance with guidelines of the manufacturers of commercial Kits, Katal Biotecnologica® (MG, Brazil). Serum levels of glucose, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides were expressed in mg/dL.

#### 2.2.4. Data analysis

Descriptive *data are expressed as means and standard deviations (SD)*. Demographic and clinical characteristics were analyzed using chi-square test and one-way ANOVA where applicable. Comparisons between metabolic parameters in subjects with depression, with and without anhedonia, and control group were made by ANOVA, followed by the Bonferroni post-hoc test. We used multiple linear regression to control for possible confounding factors, based on a conceptual model with three hierarchical levels: the first,

composed of demographic variables (gender, ethnicity, and age); the second level, the socioeconomic index; and third, by morbidities and lifestyle habits (abuse / dependence alcohol, abuse / dependence on tobacco, psychoactive drugs, and medication), staying in the model the variables with  $p < 0.2$ . Results with  $p$  values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

### 3. Results

The sociodemographic status and clinical characteristics of the subjects are shown in Table 1 according to the depression diagnosis (populational controls, depression with anhedonia, depression without anhedonia). Seventy-seven (7.5%) individuals were diagnosed with depression. Of these, twenty-two (28.6%) had depression without anhedonia, whereas 55 (71.4%) had depression with anhedonia. Differences in the three groups were found in gender ( $p < 0.001$ ), ethnicity ( $p = 0.003$ ), socioeconomic classification ( $p < 0.001$ ) and use of psychiatric medication ( $p < 0.001$ ).

MetS was more prevalent in people with depression and anhedonia (43.6%) when compared to individuals without anhedonia and populational controls ( $p < 0.001$ ). Similarly, those with depression and anhedonia had significantly higher glucose ( $p < 0.001$ ), triglycerides ( $p < 0.001$ ), total-cholesterol ( $p < 0.001$ ) and LDL-cholesterol ( $p < 0.001$ ) levels, as well as significant decreased HDL-cholesterol level ( $p < 0.001$ ) when compared to without anhedonia and populational controls. Bonferroni post hoc test for multiple comparisons showed differences between individuals with and without anhedonia on levels of glucose ( $p < 0.001$ ), triglycerides ( $p < 0.001$ ), total-cholesterol ( $p = 0.003$ ) and LDL-cholesterol ( $p = 0.003$ ), such as castelli risk index 1 and 2 ( $p < 0.001$ ) (Table 2).

After adjustments for demographic variables (gender, ethnicity and age), socioeconomic index, morbidities and lifestyle habits (abuse/dependence alcohol,

abuse/dependence on tobacco and medication), these differences remained statistically significant (Glucose:  $p < 0.001$ ;  $B = 0.282$ ; triglycerides:  $p < 0.001$ ;  $B = 0.160$ ; total-cholesterol:  $p < 0.001$ ;  $B = 0.199$ ; HDL-cholesterol:  $p < 0.001$ ;  $B = -0.179$ ; LDL-cholesterol:  $p < 0.001$ ;  $B = 0.147$ ; Castelli risk index 1:  $p < 0.001$ ;  $B = 0.480$ ; Castelli risk index 2:  $p = 0.038$ ;  $B = 0.238$ ).

#### **4. Discussion**

People in this population-based sample who had anhedonia had a higher prevalence of metabolic syndrome than those depressed, but not anhedonic. Higher levels of glucose, total-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, and lower HDL-cholesterol levels were also observed in people with anhedonia.

The results of the present study are in line with evidence suggesting that anhedonia has important clinical consequences in depression (Lally et al., 2015; Pelizza and Ferrari, 2009). Moreover, literature shows that prevalence and morbidity risk of depressive disorder are higher in women than in men (Leach et al., 2008). Our study has a higher prevalence of anhedonic among women with depression, reaching almost 90%. A large cross-national study encompassing 23 European countries confirms that women report higher level of depressive symptoms than men, however the authors did not show what symptoms was association (Van de Velde et al., 2010). We believed that there are distinct neuroendocrine adaptations between men and women, which may interfere with the symptomatology of anhedonia (Shimamoto et al., 2015) and consequently to metabolic syndrome.

Previous studies showed that anhedonia is independently associated with major adverse clinical events and all-cause mortality (Davidson et al., 2010; Nefs et al., 2016). A recent longitudinal study involving 1465 subjects with type 2 diabetes showed that

anhedonia predicted a two-fold increase in mortality. This study followed patients along 5.5 years, suggesting that anhedonia predicted a shorter survival time, mainly due to cardiovascular risk (Nefs et al., 2016). Our study found that individuals with anhedonia have higher Castelli risk indexes 1 and 2, which are associated with increased cardiovascular risk and may increase mortality. These findings suggest that assessing the presence of anhedonia in those with major depression may provide new insights on mechanisms underlying increased risk of cardiac events.

Our results demonstrate higher levels of glucose, total-cholesterol, triglycerides, LDL-cholesterol, and lower HDL-cholesterol levels in individuals with depression and anhedonia. While depression has been associated with increased glycemia and cholesterolemia, symptoms of anhedonia were not systematically assessed (Moreira et al., 2016b; Vancampfort et al., 2015a). Nefs, et al. (2016), found that changes in serum levels of cholesterol, glucose and blood pressure can be mediator for higher mortality in subjects with symptoms of anhedonia (Nefs et al., 2016). Keranen et al., (2010 and 2009), found that the presence of anhedonia, regardless mood disorder diagnosis, was associated with an increased food intake, binge eating and obesity (Keranen et al., 2010; Komulainen et al., 2011).

However, in our study we did not find an association between anhedonia and obesity. The lack of association in our sample might be explained by the fact of our sample be composed of young adults with mean age of 25.8 years old, while Keranen's studies the mean of age was 49 year old. In a longitudinal study with healthy adult subjects, anhedonia was associated with weight gain at one year follow-up, while subjects without anhedonia were able to lose weight within a one-year follow-up (Ibrahim et al., 2016).

In view of the metabolic and endocrine disturbances that are characteristic of MetS, as well as how these changes may impact the central nervous system, a possible role of

metabolic changes in the causality of depression has been suggested (Der-Avakian and Markou, 2012; Hyman and Fenton, 2003). Anhedonia has been recently conceived that regulates emotional responses linked to reward. Recent neuroimaging studies in depressed patients showed reduced activation of the reward circuitry in depression, specifically the nucleus accumbens and anterior cingulate cortex (Satterthwaite et al., 2015). It is possible that individuals with anhedonia seek reward through palatable and high-calorie food. These foods are usually high in refined sugars and saturated fats, leading to hyperphagia, which associated with a sedentary lifestyle, may contribute significantly to obesity (de Oliveira et al., 2014; Ibrahim et al., 2016; Kanoski and Davidson, 2011). Brinkmann et al., 2009, assessed blood pressure reactivity in individuals submitted to reward and punishment tests. The authors found that subjects with depression showed less reactivity in systolic blood pressure suggesting anhedonic behavior (Brinkmann et al., 2009). Moreover, it is known that leptin-related metabolic routes are important in appetite regulation and may be disrupted in patients with depression (Dillon et al., 2014). Similarly, hormone released in response to physiologic stress, can lead into weight gain through appetite stimulation (Epel et al., 2001). However, in the present study we were not able to assess levels of these hormones. Further studies are needed to assess the relationship between anhedonia and the appetite hormones.

The following limitations of the study need attention. We did not assess behavioral factors such as sedentary lifestyle and eating habits. The subgroup of subjects with and without anhedonia is relatively small, with wide confidence intervals resulting. We did not assess anhedonia in the control subgroup. The young age of our sample make the generalization of this study limited. Finally, because of the cross sectional design we cannot make causal inferences between MetS and anhedonia.

## **5. Conclusion**

In conclusion, the present study showed that individuals with depression and anhedonia present higher prevalence of MetS. Our study suggest that the use of the concept of anhedonia may contribute to a better understanding of the complex relationship between depression and metabolic syndrome. Future studies are needed to investigate the impact of anhedonia on health outcomes among patients with mood disorders.

### **Conflict of interest**

All authors declare they have no conflicts of interest.

### **Acknowledgements**

Support for this study was provided by Brazilian governamental agencies: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

## References

2008. World Health Organization, "Waist circumference and waisthip ratio," Report of a WHO Expert Consultation, World Health Organization Geneva, Switzerland.

Alberti, K.G., Zimmet, P., Shaw, J., Group, I.D.F.E.T.F.C., 2005. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366, 1059-1062.

Alberti, K.G., Zimmet, P.Z., 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 15, 539-553.

Amorim, P., Lecrubier, Y., Weiller, E., Hergueta, T., Sheehan, D., 1998. DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 13, 26-34.

Augusto Duarte Faria, T.d.A.C., Thaise Campos Mondin, Luciano Dias de Mattos Souza, Pedro Vieira da Silva Magalhaes, Cristian Patrick Zeni, Ricardo Azevedo da Silva, Flavio Kapczinski, Karen Jansen, 2015. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naïve young adults. *Journal of Affective Disorders* 186: 145-148.

Bai, Y.M., Su, T.P., Li, C.T., Tsai, S.J., Chen, M.H., Tu, P.C., Chiou, W.F., 2015. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar disorders* 17, 269-277.

Barandas, R., Landgraf, D., McCarthy, M.J., Welsh, D.K., 2015. Circadian Clocks as Modulators of Metabolic Comorbidity in Psychiatric Disorders. *Current psychiatry reports* 17, 98.

Bielen, A., Bosnjak, I., Sepcic, K., Jaklic, M., Cvitanic, M., Lusic, J., Lajtner, J., Simcic, T., Hudina, S., 2016. Differences in tolerance to anthropogenic stress between invasive and native bivalves. *The Science of the total environment* 543, 449-459.

Brinkmann, K., Schubach, L., Joye, I.A., Gendolla, G.H., 2009. Anhedonia and effort mobilization in dysphoria: reduced cardiovascular response to reward and punishment. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 74, 250-258.

Bromet, E., Andrade, L.H., Hwang, I., Sampson, N.A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A.N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lepine, J.P., Levinson, D., Matschinger, H., Mora, M.E., Browne, M.O., Posada-Villa, J., Viana, M.C., Williams, D.R., Kessler, R.C., 2011. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine* 9, 90.

Bullis, J.R., Sauer-Zavala, S., Bentley, K.H., Thompson-Hollands, J., Carl, J.R., Barlow, D.H., 2015. The unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders: preliminary exploration of effectiveness for group delivery. *Behavior modification* 39, 295-321.

Cardoso Tde, A., Mondin, T.C., Souza, L.D., da Silva, R.A., Magalhaes, P.V., Kapczinski, F., Jansen, K., 2015. Functioning in bipolar disorder with substance abuse/dependence in a community sample of young adults. *Journal of affective disorders* 187, 179-182.

Cavali Mde, L., Escrivao, M.A., Brasileiro, R.S., Taddei, J.A., 2010. Metabolic syndrome: comparison of diagnosis criteria. *Jornal de pediatria* 86, 325-330.

Correll, C.U., Frederickson, A.M., Kane, J.M., Manu, P., 2008. Equally increased risk for metabolic syndrome in patients with bipolar disorder and schizophrenia treated with second-generation antipsychotics. *Bipolar disorders* 10, 788-797.

Cudney, L.E., Sassi, R.B., Behr, G.A., Streiner, D.L., Minuzzi, L., Moreira, J.C., Frey, B.N., 2014. Alterations in circadian rhythms are associated with increased lipid peroxidation in females with bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 17, 715-722.

Davidson, K.W., Burg, M.M., Kronish, I.M., Shimbo, D., Dettenborn, L., Mehran, R., Vorchheimer, D., Clemow, L., Schwartz, J.E., Lesperance, F., Rieckmann, N., 2010. Association of anhedonia with

recurrent major adverse cardiac events and mortality 1 year after acute coronary syndrome. *Archives of general psychiatry* 67, 480-488.

De Hert, M., Detraux, J., van Winkel, R., Yu, W., Correll, C.U., 2012. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature reviews. Endocrinology* 8, 114-126.

de Oliveira, A., Cocate, P.G., Hermsdorff, H.H., Bressan, J., de Silva, M.F., Rodrigues, J.A., Natali, A.J., 2014. Waist circumference measures: cutoff analyses to detect obesity and cardiometabolic risk factors in a Southeast Brazilian middle-aged men population--a cross-sectional study. *Lipids in health and disease* 13, 141.

Der-Avakian, A., Markou, A., 2012. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends in neurosciences* 35, 68-77.

Dillon, D.G., Rosso, I.M., Pechtel, P., Killgore, W.D., Rauch, S.L., Pizzagalli, D.A., 2014. Peril and pleasure: an rdoc-inspired examination of threat responses and reward processing in anxiety and depression. *Depression and anxiety* 31, 233-249.

Duarte Faria, A., Cardoso Tde, A., Campos Mondin, T., Souza, L.D., Magalhaes, P.V., Patrick Zeni, C., Silva, R.A., Kapczinski, F., Jansen, K., 2015. Biological rhythms in bipolar and depressive disorders: A community study with drug-naive young adults. *Journal of affective disorders* 186, 145-148.

Eckel, R.H., Grundy, S.M., Zimmet, P.Z., 2005. The metabolic syndrome. *Lancet* 365, 1415-1428.

Emens, J., Lewy, A., Kinzie, J.M., Arntz, D., Rough, J., 2009. Circadian misalignment in major depressive disorder. *Psychiatry research* 168, 259-261.

Epel, E., Lapidus, R., McEwen, B., Brownell, K., 2001. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinology* 26, 37-49.

Garaulet, M., Gomez-Abellan, P., 2014. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiology & behavior* 134, 44-50.

Ghanei Gheshlagh, R., Parizad, N., Sayehmiri, K., 2016. The Relationship Between Depression and Metabolic Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Iranian Red Crescent medical journal* 18, e26523.

Giglio, L.M., Magalhaes, P.V., Andrezza, A.C., Walz, J.C., Jakobson, L., Rucci, P., Rosa, A.R., Hidalgo, M.P., Vieta, E., Kapczinski, F., 2009. Development and use of a biological rhythm interview. *Journal of affective disorders* 118, 161-165.

Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith, S.C., Jr., Spertus, J.A., Fernando, C., 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Critical pathways in cardiology* 4, 198-203.

Guan, N., Liu, H., Diao, F., Zhang, J., Zhang, M., Wu, T., 2010. Prevalence of metabolic syndrome in bipolar patients initiating acute-phase treatment: a 6-month follow up. *Psychiatry and clinical neurosciences* 64, 625-633.

Hall, M.H., Muldoon, M.F., Jennings, J.R., Buysse, D.J., Flory, J.D., Manuck, S.B., 2008. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 31, 635-643.

Healy, D., Waterhouse, J.M., 1995. The circadian system and the therapeutics of the affective disorders. *Pharmacology & therapeutics* 65, 241-263.

Henrique, I.F., De Micheli, D., Lacerda, R.B., Lacerda, L.A., Formigoni, M.L., 2004. [Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)]. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 50, 199-206.

Humeniuk, R., Ali, R., Babor, T.F., Farrell, M., Formigoni, M.L., Jittiwutikarn, J., de Lacerda, R.B., Ling, W., Marsden, J., Monteiro, M., Nhwatiwa, S., Pal, H., Poznyak, V., Simon, S., 2008. Validation of the Alcohol, Smoking And Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Addiction* 103, 1039-1047.



- Hyman, S.E., Fenton, W.S., 2003. Medicine. What are the right targets for psychopharmacology? *Science* 299, 350-351.
- Ibrahim, M., Thearle, M.S., Krakoff, J., Gluck, M.E., 2016. Perceived stress and anhedonia predict short-and long-term weight change, respectively, in healthy adults. *Eating behaviors* 21, 214-219.
- Isordia-Salas, I., Santiago-German, D., Rodriguez-Navarro, H., Almaraz-Delgado, M., Leanos-Miranda, A., Anaya-Gomez, F., Borrayo-Sanchez, G., Majluf-Cruz, A., 2012. Prevalence of metabolic syndrome components in an urban Mexican sample: comparison between two classifications. *Experimental diabetes research* 2012, 202540.
- Jansen, K., Ores Lda, C., Cardoso Tde, A., Lima Rda, C., Souza, L.D., Magalhaes, P.V., Pinheiro, R.T., da Silva, R.A., 2011. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *Journal of affective disorders* 130, 328-333.
- Jin, H., Meyer, J.M., Jeste, D.V., 2002. Phenomenology of and risk factors for new-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with atypical antipsychotics: an analysis of 45 published cases. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 14, 59-64.
- Kanady, J.C., Soehnera, A.M., Harvey, A.G., 2015. A Retrospective Examination of Sleep Disturbance across the Course of Bipolar Disorder. *Journal of sleep disorders & therapy* 4.
- Kanoski, S.E., Davidson, T.L., 2011. Western diet consumption and cognitive impairment: links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiology & behavior* 103, 59-68.
- Keranen, A.M., Rasinaho, E., Hakko, H., Savolainen, M., Lindeman, S., 2010. Eating behavior in obese and overweight persons with and without anhedonia. *Appetite* 55, 726-729.
- Kilbourne, A.M., Rofey, D.L., McCarthy, J.F., Post, E.P., Welsh, D., Blow, F.C., 2007. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar disorders* 9, 443-452.
- Kinder, L.S., Carnethon, M.R., Palaniappan, L.P., King, A.C., Fortmann, S.P., 2004. Depression and the metabolic syndrome in young adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Psychosomatic medicine* 66, 316-322.
- Knutsson, A., 2003. Health disorders of shift workers. *Occupational medicine* 53, 103-108.
- Komulainen, T., Keranen, A.M., Rasinaho, E., Hakko, H., Savolainen, M.J., Kujari, M.L., Reponen, A., Lindeman, S., 2011. Quitting a weight loss program is associated with anhedonia: preliminary findings of the Lifestyle Intervention Treatment Evaluation Study in northern Finland. *International journal of circumpolar health* 70, 72-78.
- Kucerova, J., Babinska, Z., Horska, K., Kotolova, H., 2015. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia* 159, 208-214.
- Kudlow, P.A., Cha, D.S., Lam, R.W., McIntyre, R.S., 2013. Sleep architecture variation: a mediator of metabolic disturbance in individuals with major depressive disorder. *Sleep medicine* 14, 943-949.
- Lally, N., Nugent, A.C., Luckenbaugh, D.A., Niciu, M.J., Roiser, J.P., Zarate, C.A., Jr., 2015. Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. *Journal of psychopharmacology* 29, 596-607.
- Lang, U.E., Beglinger, C., Schweinfurth, N., Walter, M., Borgwardt, S., 2015. Nutritional aspects of depression. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 37, 1029-1043.
- Leach, L.S., Christensen, H., Mackinnon, A.J., Windsor, T.D., Butterworth, P., 2008. Gender differences in depression and anxiety across the adult lifespan: the role of psychosocial mediators. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 43, 983-998.
- Lehto, S.M., Heiskanen, T., Hintikka, J., Niskanen, L., Koivumaa-Honkanen, H., Tolmunen, T., Honkalampi, K., Viinamaki, H., 2008. Metabolic syndrome--the impact of depression. *Annals of epidemiology* 18, 871.
- Lojko, D., Buzuk, G., Owecki, M., Ruchala, M., Rybakowski, J.K., 2015. Atypical features in depression: Association with obesity and bipolar disorder. *Journal of affective disorders* 185, 76-80.

- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R.E., Boudier, H.A., Zanchetti, A., Hypertension, E.-E.T.F.o.t.M.o.A., 2007. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of hypertension* 25, 1751-1762.
- Mansia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A.M., Kjeldsen, S.E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R.E., Struijker Boudier, H.A., Zanchetti, A., European Society of, H., European Society of, C., 2007. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure* 16, 135-232.
- 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. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 52, 89-104.
- Martinac, M., Pehar, D., Karlovic, D., Babic, D., Marcinko, D., Jakovljevic, M., 2014. Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder. *Acta clinica Croatica* 53, 55-71.
- Mazereeuw, G., Herrmann, N., Andreazza, A.C., Khan, M.M., Lanctot, K.L., 2015. A meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression. *Neuropsychiatric disease and treatment* 11, 2479-2491.
- McClung, C.A., 2013. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways. *Biological psychiatry* 74, 242-249.
- McElroy, S.L., 2009. Obesity in patients with severe mental illness: overview and management. *The Journal of clinical psychiatry* 70 Suppl 3, 12-21.
- McIntyre, R.S., Konarski, J.Z., Soczynska, J.K., Wilkins, K., Panjwani, G., Bouffard, B., Bottas, A., Kennedy, S.H., 2006. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiatric services* 57, 1140-1144.
- McIntyre, R.S., Woldeyohannes, H.O., Soczynska, J.K., Miranda, A., Lachowski, A., Liauw, S.S., Grossman, T., Lourenco, M.T., Kim, B., Alsuwaidan, M.T., Kennedy, S.H., 2010. The rate of metabolic syndrome in euthymic Canadian individuals with bipolar I/II disorder. *Advances in therapy* 27, 828-836.
- Mirmiran, P., Noori, N., Azizi, F., 2008. A prospective study of determinants of the metabolic syndrome in adults. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 18, 567-573.
- Moreira, F.P., Jansen, K., Mondin, T.C., Cardoso, T.A., Magalhaes, P.V., Kapczynski, F., Frey, B.N., Oses, J.P., Souza, L.D., da Silva, R.A., Wiener, C.D., 2016a. Biological rhythms, metabolic syndrome and current depressive episode in a community sample. *Psychoneuroendocrinology* 72, 34-39.
- Moreira, F.P., Jansen, K., Mondin, T.C., Cardoso Tde, A., Magalhaes, P.V., Kapczynski, F., Frey, B.N., Oses, J.P., Souza, L.D., da Silva, R.A., Wiener, C.D., 2016b. Biological rhythms, metabolic syndrome and current depressive episode in a community sample. *Psychoneuroendocrinology* 72, 34-39.
- Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., Ustun, B., 2007. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 370, 851-858.
- Mozumdar, A., Liguori, G., 2011. Persistent increase of prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: NHANES III to NHANES 1999-2006. *Diabetes care* 34, 216-219.
- Muhtz, C., Zyriax, B.C., Klahn, T., Windler, E., Otte, C., 2009. Depressive symptoms and metabolic risk: effects of cortisol and gender. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1004-1011.
- Nefs, G., Pop, V.J., Denollet, J., Pouwer, F., 2016. Depressive symptoms and all-cause mortality in people with type 2 diabetes: a focus on potential mechanisms. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 209, 142-149.
- Nilsson, P.M., Nilsson, J.A., Hedblad, B., Berglund, G., 2001. Sleep disturbance in association with elevated pulse rate for prediction of mortality--consequences of mental strain? *Journal of internal medicine* 250, 521-529.

- Orozco-Solis, R., Sassone-Corsi, P., 2014. Circadian clock: linking epigenetics to aging. *Current opinion in genetics & development* 26, 66-72.
- Pan, A., Keum, N., Okereke, O.I., Sun, Q., Kivimaki, M., Rubin, R.R., Hu, F.B., 2012. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes care* 35, 1171-1180.
- Pelizza, L., Ferrari, A., 2009. Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Annals of general psychiatry* 8, 22.
- Pinho, M., Sehmbi, M., Cudney, L.E., Kauer-Sant'anna, M., Magalhaes, P.V., Reinares, M., Bonnin, C.M., Sassi, R.B., Kapczinski, F., Colom, F., Vieta, E., Frey, B.N., Rosa, A.R., 2015. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. *Acta psychiatrica Scandinavica*.
- Romer Thomsen, K., Whybrow, P.C., Kringelbach, M.L., 2015. Reconceptualizing anhedonia: novel perspectives on balancing the pleasure networks in the human brain. *Frontiers in behavioral neuroscience* 9, 49.
- Salas, R., Bibiloni Mdel, M., Ramos, E., Villarreal, J.Z., Pons, A., Tur, J.A., Sureda, A., 2014. Metabolic syndrome prevalence among Northern Mexican adult population. *PLoS one* 9, e105581.
- Salgado-Delgado, R., Tapia Osorio, A., Saderi, N., Escobar, C., 2011. Disruption of circadian rhythms: a crucial factor in the etiology of depression. *Depression research and treatment* 2011, 839743.
- Saneei, P., Esmailzadeh, A., Keshteli, A.H., Reza Roohafza, H., Afshar, H., Feizi, A., Adibi, P., 2016. Combined Healthy Lifestyle Is Inversely Associated with Psychological Disorders among Adults. *PLoS one* 11, e0146888.
- Santos, A.C., Ebrahim, S., Barros, H., 2007. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. *Preventive medicine* 44, 328-334.
- Satterthwaite, T.D., Kable, J.W., Vandekar, L., Katchmar, N., Bassett, D.S., Baldassano, C.F., Ruparel, K., Elliott, M.A., Sheline, Y.I., Gur, R.C., Gur, R.E., Davatzikos, C., Leibenluft, E., Thase, M.E., Wolf, D.H., 2015. Common and Dissociable Dysfunction of the Reward System in Bipolar and Unipolar Depression. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 40, 2258-2268.
- Scharnholtz, B., Gilles, M., Marzina, A., Kommer, M., Lederbogen, F., Wudy, S.A., Hartmann, M.F., Westphal, S., Roth, H.J., Kahl, K.G., Meyer-Lindenberg, A., Michaely, H.J., Deuschle, M., 2014. Do depressed patients without activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances? *Psychoneuroendocrinology* 39, 104-110.
- Sheikh-Ali, M., Maharaj, J., 2014. Circadian clock desynchronisation and metabolic syndrome. *Postgraduate medical journal* 90, 461-466.
- Shimamoto, A., Holly, E.N., Boyson, C.O., DeBold, J.F., Miczek, K.A., 2015. Individual differences in anhedonic and accumbal dopamine responses to chronic social stress and their link to cocaine self-administration in female rats. *Psychopharmacology* 232, 825-834.
- Silarova, B., Giltay, E.J., Van Reedt Dortland, A., Van Rossum, E.F., Hoencamp, E., Penninx, B.W., Spijker, A.T., 2015. Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. *Journal of psychosomatic research* 78, 391-398.
- Sociedade Brasileira de Hipertensão, S.B.d.C., Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, S.B., de Diabetes, S.B.d.E.d.O.I.D., metabólica., b.d.d.e.t.d.s., 2005. *Arq Bras Cardiol*, 84:3-28.
- Sohail, S., Yu, L., Bennett, D.A., Buchman, A.S., Lim, A.S., 2015. Irregular 24-hour activity rhythms and the metabolic syndrome in older adults. *Chronobiology international* 32, 802-813.
- Spalding, A., Kernan, J., Lockette, W., 2009. The metabolic syndrome: a modern plague spread by modern technology. *Journal of clinical hypertension* 11, 755-760.
- Spiegel, K., Leproult, R., L'Hermite-Baleriaux, M., Copinschi, G., Penev, P.D., Van Cauter, E., 2004a. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 89, 5762-5771.

- Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., Van Cauter, E., 2004b. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of internal medicine* 141, 846-850.
- Spijker, J., Bijl, R.V., de Graaf, R., Nolen, W.A., 2001. Determinants of poor 1-year outcome of DSM-III-R major depression in the general population: results of the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta psychiatrica Scandinavica* 103, 122-130.
- Stetler, C., Miller, G.E., 2011. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosomatic medicine* 73, 114-126.
- Teychenne, M., Ball, K., Salmon, J., 2010. Sedentary behavior and depression among adults: a review. *International journal of behavioral medicine* 17, 246-254.
- Valkanova, V., Ebmeier, K.P., 2013. Vascular risk factors and depression in later life: a systematic review and meta-analysis. *Biological psychiatry* 73, 406-413.
- Van de Velde, S., Bracke, P., Levecque, K., 2010. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. *Social science & medicine* 71, 305-313.
- van Reedt Dortland, A.K., Giltay, E.J., van Veen, T., Zitman, F.G., Penninx, B.W., 2010. Metabolic syndrome abnormalities are associated with severity of anxiety and depression and with tricyclic antidepressant use. *Acta psychiatrica Scandinavica* 122, 30-39.
- Vancampfort, D., Correll, C.U., Wampers, M., Sienaert, P., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Probst, M., Scheewe, T.W., De Hert, M., 2014. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychological medicine* 44, 2017-2028.
- Vancampfort, D., Mitchell, A.J., De Hert, M., Sienaert, P., Probst, M., Buys, R., Stubbs, B., 2015a. Type 2 Diabetes in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Estimates and Predictors. *Depression and anxiety* 32, 763-773.
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A.J., De Hert, M., Wampers, M., Ward, P.B., Rosenbaum, S., Correll, C.U., 2015b. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association* 14, 339-347.
- Vancampfort, D., Vansteelandt, K., Correll, C.U., Mitchell, A.J., De Herdt, A., Sienaert, P., Probst, M., De Hert, M., 2013. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. *The American journal of psychiatry* 170, 265-274.
- Vargas, H.O., Nunes, S.O., Barbosa, D.S., Vargas, M.M., Cestari, A., Dodd, S., Venugopal, K., Maes, M., Berk, M., 2014. Castelli risk indexes 1 and 2 are higher in major depression but other characteristics of the metabolic syndrome are not specific to mood disorders. *Life sciences* 102, 65-71.
- Vogelzangs, N., Beekman, A.T., Boelhouwer, I.G., Bandinelli, S., Milaneschi, Y., Ferrucci, L., Penninx, B.W., 2011. Metabolic depression: a chronic depressive subtype? Findings from the InCHIANTI study of older persons. *The Journal of clinical psychiatry* 72, 598-604.
- Vogelzangs, N., Suthers, K., Ferrucci, L., Simonsick, E.M., Ble, A., Schragger, M., Bandinelli, S., Lauretani, F., Giannelli, S.V., Penninx, B.W., 2007. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology* 32, 151-159.
- Weber, N.S., Fisher, J.A., Cowan, D.N., Niebuhr, D.W., 2011. Psychiatric and general medical conditions comorbid with bipolar disorder in the National Hospital Discharge Survey. *Psychiatric services* 62, 1152-1158.
- WHO, W.H.O.-. 2008. Waist circumference and waisthip ratio," Report of a WHO Expert Consultation, World Health Organization Geneva, Switzerland.
- Wysokinski, A., Strzelecki, D., Kloszewska, I., 2015. Levels of triglycerides, cholesterol, LDL, HDL and glucose in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Diabetes & metabolic syndrome* 9, 168-176.

Yaggi, H.K., Araujo, A.B., McKinlay, J.B., 2006. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes care* 29, 657-661.

**Table 1.** Demographic and clinical Characteristics according to depression diagnosis.

	Total	Populational	Current depression		<i>p value</i>
	Sample	Controls	Anhedonia	No anhedonia	
<b>Gender, female</b> <sup>a</sup>	545 (57.7)	481 (55.5)	46 (83.6)	18 (81.8)	<0.001
<b>Ethnicity, Caucasian</b> <sup>a</sup>	654 (69.3)	613 (93.7)	27 (49.1)	14 (63.6)	0.003
<b>Age</b> <sup>b</sup>	25.81 ± 2.17	25.79 ± 2.18	26.56 ± 2.15	25.27 ± 2.05	0.318
<b>ABEP</b> <sup>a</sup>					<0.001
Upper	561 (59.4)	537 (61.9)	12 (21.8)	12 (54.5)	
Middle or lower	425 (41.5)	383 (38.1)	43 (78.2)	10 (45.5)	
<b>Alcohol</b> <sup>a</sup>	202 (21.4)	180 (20.8)	16 (27.3)	6 (29.1)	0.272
<b>Smoking</b> <sup>a</sup>	216 (22.9)	193 (22.3)	16 (29.1)	7 (31.8)	0.303
<b>Psychoactive drugs</b> <sup>a</sup>	86 (10.3)	81 (10.6)	2 (3.9)	3 (18.8)	0.171
<b>Psychotropic medication</b> <sup>a</sup>	214 (22.7)	163 (18.8)	36 (65.5)	15 (68.2)	<0.001
<b>Age of onset</b> <sup>b</sup>	23.21 ± 16.34	-	25.52±20.02	22.78±19.61	0.561
<b>TOTAL</b>	944	867 (91.8)	55 (5.8)	22 (2.3)	

<sup>a</sup> chi- squared test, represented by n (%); <sup>b</sup> t test, represented by mean ± SD

**Table 2.** Metabolic characteristics according to depression diagnosis.

Variables	Total sample	Populational control	Current Depression		<i>p value between groups</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
			Anhedonia	No anhedonia				
<b>Metabolic Syndrome<sup>a</sup></b>	217 (23.0)	189 (21.8)	20 (43.6)	8 (36.4)	<b>0.005</b>	<b>0.001</b>	<b>0.038</b>	<b>0.042</b>
<b>Metabolic characteristics</b>								
Abdominal circumference (cm) <sup>b</sup>	84.93±14.41	84.83 ± 14.49	89.00 ± 14.71	83.17 ± 13.26	0.322	1.00	0.507	0.308
BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	26.34 ± 5.42	26.28 ± 5.39	27.43 ± 5.52	26.21 ± 5.48	0.146	0.201	0.097	1.00
Blood pressure (mmHg) <sup>b</sup>								
Systolic	126.47±19.11	126.63±19.21	130.27±17.85	123.05±18.18	0.067	0.254	0.089	0.917
Diastolic	78.06±12.78	78.05±12.74	80.58±13.24	77.17±13.15	0.225	1.00	0.539	0.843
Glicose (mg/dL) <sup>b</sup>	87.39±21.11	85.41±16.01	125.74±48.93	85.35±9.24	< 0.001	< 0.001	0.984	< 0.001
Triglycerides (mg/dL) <sup>b</sup>	132.22 ± 72.00	127.77 ± 62.12	226.49±139.82	122.59±36.28	< 0.001	< 0.001	1.00	< 0.001
Total cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	199.79±53.21	195.93±51.78	247.71±61.62	201.84±59.08	< 0.001	< 0.001	1.00	0.003
HDL cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	44.49±16.06	45.30 ± 16.19	32.63 ± 6.95	38.92 ± 4.85	< 0.001	< 0.001	0.166	0.317
LDL cholesterol (mg/dL) <sup>b</sup>	127.06±49.46	125.23±49.03	169.45±47.79	123.87±51.79	< 0.001	0.001	1.00	0.003
Castelli risk index 1	4.87±1.91	4.71±1.75	7.76±2.39	5.34±1.37	< 0.001	< 0.001	0.275	< 0.001
Castelli risk index 2	3.21 ± 1.67	3.08±1.57	7.76±2.39	3.36±1.39	< 0.001	< 0.001	1.00	< 0.001
<b>TOTAL</b>	944	867 (91.8)	55 (5.8)	22 (2.3)				

<sup>a</sup> chi- squared test, represented by n (%)

<sup>b</sup> ANOVA, followed by Bonferroni post-hoc test, represented by mean ± SD.

1 – Depression with anhedonia group versus no current depression group 2- Depression without anhedonia group versus no current depression group

3- Depression with anhedonia group versus depression without anhedonia group.

### PARTE III – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese buscou atender aos objetivos propostos e hipóteses formuladas em seu projeto. Os três artigos foram originados a partir da segunda fase de um estudo de coorte com uma amostra comunitária de adultos jovens. De forma geral, estes artigos tiveram como objetivo avaliar a relação entre síndrome metabólica e episódio depressivo. A seguir, será apresentado um resumo dos objetivos de cada artigo e seus resultados correspondentes, apresentados na parte II.

**Artigo 1:** Avaliar a associação entre síndrome metabólica e ritmos biológicos em uma amostra comunitária de indivíduos com episódio depressivo atual.

- Indivíduos em episódio depressivo e com síndrome metabólica, apresentaram pior perfil metabólico, quando comparados a indivíduos com apenas uma dessas doenças e a controles populacionais.
- Houve uma interação significativa entre os diagnósticos de episódio depressivo e síndrome metabólica na desregulação do ritmo biológico.
- Entre os indivíduos em episódio depressivo atual, aqueles com síndrome metabólica apresentaram maior desregulação no ritmo biológico, observado pelo escore total da BRIAN e nos domínios sono, comportamento social e alimentação, quando comparados aos indivíduos com depressão sem síndrome metabólica.

Dessa forma, nossos resultados confirmam a hipótese de que adultos jovens com síndrome metabólica e em episódio depressivo atual apresentam maior alteração no padrão do ritmo biológico quando comparados a indivíduos sem síndrome metabólica e episódio depressivo. Nosso estudo destaca a forte associação entre síndrome metabólica e desregulação do ritmo biológico em indivíduos com episódio depressivo.



**Artigo 2:** Avaliar diferenças na prevalência da síndrome metabólica e parâmetros metabólicos em adultos jovens com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior, ambos em episódio depressivo atual.

- Os indivíduos com transtorno bipolar e transtorno depressivo maior, em episódio depressivo atual, apresentaram alta prevalência de SM em relação à amostra populacional.
- Níveis elevados de glicose, colesterol total, LDL-colesterol, índice de massa corporal, níveis baixos de HDL-colesterol e maior prevalência de obesidade abdominal foram observados em indivíduos com transtorno bipolar e depressão quando comparados a população geral.
- Houve diferença significativa no IMC entre os indivíduos com transtorno bipolar e depressão.

Os resultados do artigo 2 confirmam a hipótese de que indivíduos com depressão maior e transtorno bipolar, em episódio depressivo atual, apresentam maior prevalência de síndrome metabólica em relação aos controles populacionais. Além disso, em relação aos parâmetros metabólicos, não houve diferença significativa entre os indivíduos com depressão e transtorno bipolar, exceto para o IMC, sugerindo que a síndrome metabólica está associada ao episódio depressivo e não especificamente ao diagnóstico de transtorno de humor.

**Artigo 3:** Avaliar a associação entre síndrome metabólica e anedonia em uma amostra populacional de indivíduos em episódio depressivo.

- Indivíduos em depressão com anedonia apresentaram maior prevalência de síndrome metabólica, quando comparados a indivíduos em depressão sem anedonia, bem como a controles populacionais.

- Indivíduos em depressão com anedonia apresentaram um aumento dos níveis de glicose, triglicérides, colesterol-total e LDL-colesterol, bem como, uma diminuição dos níveis de HDL-colesterol.
- O grupo depressão com anedonia apresentou pior perfil metabólico, em relação a glicose, triglicerídeos, colesterol-total e colesterol-LDL, quando comparados ao grupo depressão sem anedonia.

Os resultados do artigo 3 confirmam a hipótese de que indivíduos em episódio depressivo com anedonia apresentam maior prevalência de síndrome metabólica em relação aos indivíduos em depressão sem anedonia e controles populacionais. Nosso estudo sugere que o uso do conceito de anedonia pode contribuir para uma melhor compreensão da relação complexa entre depressão e síndrome metabólica.

Em conclusão, os resultados deste trabalho demonstram alta prevalência da síndrome metabólica entre indivíduos em episódio depressivo. Além disso, tanto a desregulação do ritmo biológico, quanto a presença da anedonia, podem elevar o risco para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e metabólicos. Dessa forma, o presente trabalho salienta a importância de compreender a complexa relação existente entre depressão e síndrome metabólica e de se traçar estratégias de intervenção focadas na redução das altas taxas de comorbidade entre estas doenças.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

A partir desta tese, novas pesquisas e novos artigos poderão ser desenvolvidos em indivíduos com síndrome metabólica e depressão, vindo a elucidar a alta comorbidade existente entre essas doenças.

Pretende-se investigar possíveis mecanismos comuns entre síndrome metabólica e depressão, através de avaliações bioquímicas envolvendo parâmetros inflamatórios, neurotróficos e hormônios do apetite. Acredita-se que haja um aumento substancial nos níveis séricos de proteínas de fase aguda, como PCR, e citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, e diminuição de neurotrofinas, como BDNF, GDNF e NGF. Da mesma forma, acredita-se que hormônios envolvidos no processo de controle do peso corporal e na modulação do metabolismo energético, como a leptina, grelina e adiponectina, também podem estar envolvidos na relação entre síndrome metabólica e depressão.

Além disso, futuramente pretende-se reavaliar estes indivíduos visando estimar a inferência causal entre síndrome metabólica e depressão, já que este dado ainda não é claro na literatura. Dessa forma, a realização de um estudo prospectivo é de extrema importância para aprofundar as investigações do estado de saúde e bem-estar desses indivíduos, sendo também de grande importância para a saúde pública.

**ANEXOS**

**Anexo 1:** Termo de consentimento livre e esclarecido

*UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS*  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Informações sobre o estudo ao participante**

*Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.*

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

**Qual é o objetivo da pesquisa?**

Com este estudo buscamos compreender quais são os fatores envolvidos na saúde e comportamento dos jovens que podem pré-determinar algumas doenças. Com a coleta de sangue poderemos entender melhor quais são as substâncias envolvidas na determinação de doenças ou transtornos.

**Como o estudo será realizado?**

Será realizada uma coleta de sangue do seu braço, na qual será retirado 10 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. Esta coleta será realizada por pesquisadores da área da saúde devidamente treinados para tal função.

**Existem riscos em participar?**

Os riscos ao participar são mínimos, a coleta de sangue pode causar mal-estar passageiro ou mancha roxa no local. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde. A coleta será feita para que sejam analisadas algumas substâncias que poderão estar alteradas em função dos transtornos de humor.

**Itens importantes:**

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito. Isto de maneira alguma irá influenciar na qualidade de seu atendimento neste hospital.

**O que eu ganho com este estudo?**

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados aos transtornos de humor, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas. Ao saber melhor quais substâncias estão relacionadas à melhora dos transtornos, um tratamento médico mais direcionado pode ser esperado no futuro.

**Quais são os meus direitos?**

Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

**DECLARAÇÃO:**

Eu, .....declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura do Participante: \_\_\_\_\_

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

Assinatura do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Para maiores informações entre em contato com Thaíse Mondin pelos telefones: 81284090 – Karen Jansen pelo telefone: 81186112 – Ricardo Silva 91330050

Coordenador do projeto: Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento

Universidade Católica de Pelotas

Fone: 21288404 - 81228378

**Anexo 2:** Carta de aprovação no comitê de ética

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS  
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP/UCPel

**RESULTADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas analisou o projeto:

Número: 2008/118

Título do projeto: "Fisiopatologia do transtorno do humor bipolar em uma amostra de base populacional"

Investigador(a) principal: Ricardo Azevedo da Silva

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UCPel, em reunião datada de 19 de março de 2009, ata nº 02.

A avaliação foi realizada pelos membros do comitê, baseada na análise minuciosa do projeto, apresentada por um dos membros.

Outrossim, informamos que é obrigatório a entrega do relatório de conclusão pela coordenação do referido projeto ao Comitê de Ética – CEP/UCPel, na Secretaria da Pró-Reitoria Acadêmica da Universidade Católica de Pelotas.

Pelotas, 03 de abril de 2009



Prof. Dr. Ricardo Tavares Pinheiro  
Coordenador CEP/UCPel

**Anexo 3: Módulo de humor da Mini International Neuropsychiatric Interview –Plus****M.I.N.I. PLUS****MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW****Brazilian Version 5.0.0**

USA: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan  
University of South Florida - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine  
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

*Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim*

© 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

M.I.N.I. Plus 5.0.0 (Junho, 2001)



## A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UME PASSAR AO MÓDULO SEQUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOPTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MANIACO).
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUÊNCIA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M18), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA AS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO

A1	a	Alguma vez sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas ?	NÃO	SIM	1
		SE A1a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias,?	NÃO	SIM	2
A2	a	Alguma vez teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo, durante pelo menos duas semanas ?	NÃO	SIM	3
		SE A1a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo ?	NÃO	SIM	4
		A1a OU A2a SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

SE O(A) ENTREVISTADO(A) ESTÁ DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE (A1b OU A2b = SIM): EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL.  
SE NÃO: EXPLORAR O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

A3		Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:		<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>	
	a	Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias ? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (VARIAÇÃO DE ± 5% AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, ± 3,5 KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
	b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
	c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
	d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
	e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9
		SE A3e = SIM: PEDIR UM EXEMPLO. O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE ? <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM					

	<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>				
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10	
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	11	
A4	HÁ 3 OU MAIS RESPOSTAS "SIM" EM A3 (OU 4 RESPOSTAS POSITIVAS, SE A 1a OU A 2a É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO PASSADO OU SE A 1b OU A 2b É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL)?	NÃO	SIM	NÃO	SIM		
	VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO DE DUAS SEMANAS.						
	SEA 4 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 3a - A 3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A5	Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	12	
	SEA 5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A6	Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação?						
	UMLUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	13	
	SEA 6 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 E A 6 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A7 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim						
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim						
	<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO? ( FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADICIONAIS SE NECESSÁRIO).</i>						
	A7 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?	NÃO	SIM	INCERTO	NÃO	SIM	14
	SEA 7 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 A 6 E A 7 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						

A8 COTAR SIM SE A7 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO.  
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

	NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior</i>		
Atual		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

A9 COTAR SIM SE A7b = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.  
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

	NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral</i>		
Atual		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

- A10 COTAR SIM SE A7a = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.  
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior induzido por substância</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

CRONOLOGIA

- A11 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou um período de 2 semanas ou mais em que apresentou esses problemas de depressão?  idade 15
- A12 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de depressão teve, que duraram pelo menos 2 semanas?  16

### EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A8 = SIM, ATUAL), EXPLORAR O SEGUINTE:

A13 a	A2b É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	
b	Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam? SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?	NÃO	SIM	17
	A13a <u>OU</u> A13b SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

- A14 Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:

- |   |  |     |     |    |
|---|--|-----|-----|----|
| a | Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?       | NÃO | SIM | 18 |
| b | Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã?   | NÃO | SIM | 19 |
| c | Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias? | NÃO | SIM | 20 |
| d | A3e É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?  | NÃO | SIM |    |
| e | A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)?  | NÃO | SIM |    |
| f | Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?                         | NÃO | SIM | 21 |

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A14 ?

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior com características melancólicas Atual</i>	

## D. EPISÓDIO (HIPO) MANÍACO

(→) SIGNIFICA IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEQUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18)
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO) MANÍACO).
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M23)
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUÊNCIA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M10B), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA AS QUESTÕES SEQUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

D1	a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia ou cheio(a) de si que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ALCÓOL).	NÃO	SIM	1
SE(OA) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO(A)" OU "CHEIO(A) DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEQUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou produtivo ou impulsivo(a).					
SE D1a = SIM:					
	b	Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?	NÃO	SIM	2
D2	a	Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família? Você ou outras pessoas achou(acharam) que você estava mais irritável ou hiperreativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ALCÓOL).	NÃO	SIM	3
SE D2a = SIM:					
	b	Sente-se, continuamente irritável atualmente?	NÃO	SIM	4
D1a OU D2a SÃO COTADAS "SIM" ?			→	NÃO	SIM

- D3 SE D1b OU D2b = "SIM": EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL  
SE D1b E D2b = "NÃO": EXPLORAR O EPISÓDIO MAIS GRAVE

Quando sentiu-se mais eufórico(a), cheio(a) de energia ou mais irritável :

	<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>			
a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante? SE SIM: PEDIR UM EXEMPLO. O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (por ex., sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9

		<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>										
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10								
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você)?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	11								
<b>D3 (SUMÁRIO):</b> HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3 OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL)?		NÃO	SIM	➔										
VERIFICAR SE OSSINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO.														
SE D3 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D3 a - D3 g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.														
D4 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim													
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim													
<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA (HIPO)MANIA? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).</i>														
<b>D4 (SUMÁRIO):</b> UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?		NÃO	SIM	INCERTO	NÃO	SIM	INCERTO	12						
SE D4 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D3 e D4 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.														
D5	Esses problemas duraram pelo menos uma semana E o (a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais OU necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	13								
D6	COTAR <b>SIM</b> PARA EPISÓDIO HIPOMANÍACO SE: <b>D3 (SUMÁRIO) = SIM</b> E <b>D4 (SUMÁRIO) = SIM</b> OU <b>INCERTO</b> E <b>D5 = NÃO</b> , E NENHUMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM <b>D3a</b> .  ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>EPISÓDIO HIPOMANÍACO</b></td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>					NÃO	SIM	<b>EPISÓDIO HIPOMANÍACO</b>		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>
NÃO	SIM													
<b>EPISÓDIO HIPOMANÍACO</b>														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													
D7	COTAR <b>SIM</b> PARA EPISÓDIO MANÍACO SE: <b>D3 (SUMÁRIO) = SIM</b> E <b>D4 (SUMÁRIO) = SIM</b> OU <b>INCERTO</b> E <b>D5 = SIM</b> OU UMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM <b>D3a</b> .  ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>EPISÓDIO MANÍACO</b></td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>					NÃO	SIM	<b>EPISÓDIO MANÍACO</b>		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>
NÃO	SIM													
<b>EPISÓDIO MANÍACO</b>														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													
D8	COTAR <b>SIM</b> SE: <b>D3 (SUMÁRIO) E D4b E D5 = SIM</b> E <b>D4 (SUMÁRIO) = NÃO</b>  ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.	<table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral</b></td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>					NÃO	SIM	<b>Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral</b>		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>
NÃO	SIM													
<b>Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral</b>														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													

D9 COTAR SIM SE:  
**D3 (SUMÁRIO) E D4a E D5 = SIM E D4 (SUMÁRIO) = NÃO**

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

SE **D8** OU **D9 = SIM**, PASSAR PARA O MÓDULO SEGUINTE

NÃO	SIM
<i>Episódio (Hipo) Maníaco induzido por substância</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

#### SUBTIPOS

Ciclagem Rápida

Nos últimos 12 meses, teve 4 ou mais episódios de euforia/ irritabilidade excessiva ou de depressão ?

NÃO	SIM <sup>14</sup>
<i>Ciclagem Rápida</i>	

Episódio Misto

ENTREVISTADO PREENCHE OS CRITÉRIOS PARA A MBOS – EPISÓDIO MANÍACO E EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, QUASE TODO DIA, DURANTE PELO MENOS UMA SEMANA.

NÃO	SIM <sup>15</sup>
<i>Episódio Misto</i>	

Padrão Sazonal

O INÍCIO E AS REMISSÕES OU MUDANÇAS PARA UM EPISÓDIO DE POLARIDADE OPOSTA (EX: DE DEPRESSÃO PARA (HIPO)MANIA) OCORREM NUM PERÍODO CARACTERÍSTICO DO ANO.

NÃO	SIM <sup>16</sup>
<i>Padrão Sazonal</i>	

Com remissão completa entre episódios

Entre os dois episódios mais recentes de euforia/ irritabilidade excessiva teve um período de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum desses problemas ?

NÃO	SIM <sup>17</sup>
<i>Com remissão completa entre episódios</i>	

ASSINALAR A OPÇÃO QUE SE APLICA

O EPISÓDIO MAIS RECENTE É **MANÍACO / HIPOMANÍACO / MISTO / DEPRESSIVO**

#### GRAVIDADE

- |    |                                |                          |
|----|--------------------------------|--------------------------|
| X1 | Leve                           | <input type="checkbox"/> |
| X2 | Moderado                       | <input type="checkbox"/> |
| X3 | Severo sem aspectos psicóticos | <input type="checkbox"/> |
| X4 | Severo sem aspectos psicóticos | <input type="checkbox"/> |
| X5 | Em remissão parcial            | <input type="checkbox"/> |
| X6 | Em remissão completa           | <input type="checkbox"/> |

#### CRONOLOGIA

D10 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou esses problemas de euforia / irritabilidade excessiva de que falamos ?

idade 18

D11 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de euforia / irritabilidade excessiva já teve?

19

## Anexo 4: Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)

1. Na sua vida qual(is) desta(s) substância(s) você já usou? (somente uso não prescrito pelo médico)	NÃO	SIM
a. derivados do tabaco	Não	Sim
b. bebidas alcoólicas	Não	Sim
c. maconha	Não	Sim
d. cocaína, crack	Não	Sim
e. anfetaminas ou êxtase	Não	Sim
f. inalantes	Não	Sim
g. hipnóticos/sedativos	Não	Sim
h. alucinógenos	Não	Sim
i. opioides/opiáceos	Não	Sim
j. outras; especificar	Não	Sim

- Se "NÃO" em todos os itens, investigue:  
"Nem mesmo quando estava na escola?"
- Se "NÃO" em todos os itens, pare a entrevista;
- Se "SIM" para alguma droga, continue com as demais questões;
- Se "NUNCA" em todos os itens da questão 2, pule para a questão 6; com outras respostas continue com as demais questões;

3. Durante os três últimos meses, com que frequência você teve um forte desejo ou urgência em consumir? (primeira droga, depois a segunda droga etc.)	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	3	4	5	6
b. bebidas alcoólicas	0	3	4	5	6
c. maconha	0	3	4	5	6
d. cocaína, crack	0	3	4	5	6
e. anfetaminas ou êxtase	0	3	4	5	6
f. inalantes	0	3	4	5	6
g. hipnóticos/sedativos	0	3	4	5	6
h. alucinógenos	0	3	4	5	6
i. opioides/opiáceos	0	3	4	5	6
j. outras; especificar	0	3	4	5	6

### NOMES POPULARES OU COMERCIAIS DAS DROGAS

a. derivados do tabaco (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda)
b. bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, champanhe, licor, pinga, uísque, vodca, vermouths, caninha, rum, tequila, gim)
c. maconha (baseado, erva, liamba, diamba, birra, fuminho, fumo, mato, bagulho, pango, manga-rosa, massa, haxixe, skank etc.)
d. cocaína, crack (coca, pó, branquinha, nuvem, farinha, neve, pedra, cachimbo, brilho)
e. estimulantes, como anfetaminas (bolinhas, rebites, bifetamina, moderine, MDMA)
f. inalantes (solventes, cola de sapateiro, tinta, esmalte, corretivo, verniz, tiner, dorofórmio, tolueno, gasolina, éter, lança-perfume, cheirinho da loló)
g. hipnóticos/sedativos (ansiolíticos, tranquilizantes, barbitúricos, fenobarbital, pentobarbital, benzodiazepínicos, diazepam)
h. alucinógenos (LSD, chá de lírio, ácido, passaporte, mesalina, peiote, cacto)
i. opioides/opiáceos (morfina, codeína, ópio, heroína, elixir, metadona, meperidina, propoxifeno)
j. outras – especificar:

2. Durante os três últimos meses, com que frequência você utilizou essa(s) substância(s) que mencionou? (primeira droga, depois a segunda droga etc.)	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	2	3	4	6
b. bebidas alcoólicas	0	2	3	4	6
c. maconha	0	2	3	4	6
d. cocaína, crack	0	2	3	4	6
e. anfetaminas ou êxtase	0	2	3	4	6
f. inalantes	0	2	3	4	6
g. hipnóticos/sedativos	0	2	3	4	6
h. alucinógenos	0	2	3	4	6
i. opioides/opiáceos	0	2	3	4	6
j. outras; especificar	0	2	3	4	6

4. Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de (primeira droga, depois a segunda droga etc.) resultou em problemas de saúde, sociais, legais ou financeiros?	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	4	5	6	7
b. bebidas alcoólicas	0	4	5	6	7
c. maconha	0	4	5	6	7
d. cocaína, crack	0	4	5	6	7
e. anfetaminas ou êxtase	0	4	5	6	7
f. inalantes	0	4	5	6	7
g. hipnóticos/sedativos	0	4	5	6	7
h. alucinógenos	0	4	5	6	7
i. opioides/opiáceos	0	4	5	6	7
j. outras; especificar	0	4	5	6	7

5. Durante os três últimos meses, com que frequência, por causa do seu uso de (primeira droga, depois a segunda droga etc.), você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas de você?

	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMANALMENTE	DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	5	6	7	8
b. bebidas alcoólicas	0	5	6	7	8
c. maconha	0	5	6	7	8
d. cocaína, crack	0	5	6	7	8
e. anfetaminas ou êxtase	0	5	6	7	8
f. inalantes	0	5	6	7	8
g. hipnóticos/sedativos	0	5	6	7	8
h. alucinógenos	0	5	6	7	8
i. opioides/opiáceos	0	5	6	7	8
j. outras; especificar	0	4	5	6	7

7. Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de (primeira droga, depois a segunda droga etc.) e não conseguiu?

	NÃO, nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas NÃO nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	0	6	3
b. bebidas alcoólicas	0	6	3
c. maconha	0	6	3
d. cocaína, crack	0	6	3
e. anfetaminas ou êxtase	0	6	3
f. inalantes	0	6	3
g. hipnóticos/sedativos	0	6	3
h. alucinógenos	0	6	3
i. opioides/opiáceos	0	6	3
j. outras; especificar	0	6	3

- FAÇA as questões 6 e 7 para todas as substâncias mencionadas na questão 1

6. Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com seu uso de (primeira droga, depois a segunda droga etc.)?

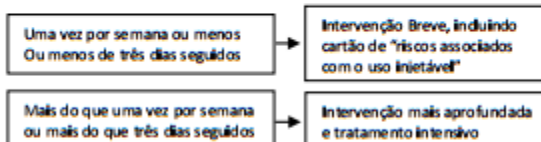
	NÃO, Nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	0	6	3
b. bebidas alcoólicas	0	6	3
c. maconha	0	6	3
d. cocaína, crack	0	6	3
e. anfetaminas ou êxtase	0	6	3
f. inalantes	0	6	3
g. hipnóticos/sedativos	0	6	3
h. alucinógenos	0	6	3
i. opioides/opiáceos	0	6	3
j. outras; especificar	0	6	3

Nota Importante: Pacientes que tenham usado drogas injetáveis nos últimos três meses devem ser perguntados sobre seu padrão de uso injetável durante esse período, para determinar seus níveis de risco e a melhor forma de intervenção.

8. Alguma vez você já usou drogas por injeção? (Somente uso não prescrito pelo médico)

NÃO, nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas NÃO nos últimos 3 meses

#### Guia de Intervenção para Padrão de uso injetável



#### PONTUAÇÃO PARA CADA DROGA

Anote aqui a pontuação para CADA droga. SOME APENAS as pontuações das questões 2, 3, 4, 5, 6 e 7	Nenhuma intervenção	Receber Intervenção Breve	Encaminhar para tratamento mais intensivo
Tabaco	0-3	4-26	27 ou mais
Álcool	0-10	11-26	27 ou mais
Maconha	0-3	4-26	27 ou mais
Cocaína, crack	0-3	4-26	27 ou mais
Anfetaminas ou êxtase	0-3	4-26	27 ou mais
Inalantes	0-3	4-26	27 ou mais
Hipnóticos/sedativos	0-3	4-26	27 ou mais
Alucinógenos	0-3	4-26	27 ou mais
Opióides/opiáceos	0-3	4-26	27 ou mais
Outras; especificar	0-3	4-26	27 ou mais

#### Cálculo do escore de Envolvimento com Substância Específica

Para cada substância (de "a" a "j") some os escores obtidos nas questões 2 a 7 (inclusive). Não inclua no cálculo as pontuações das questões 1 e 8. Por exemplo, um escore para maconha deverá ser calculado do seguinte modo: Q2c + Q3c + Q4c + Q5c + Q6c + Q7c. ATENÇÃO: para tabaco a questão 5 não deve ser pontuada, sendo obtida pela soma de Q2a + Q3a + Q4a + Q6a + Q7a.

- Adaptação e Validação para o Brasil por HENRIQUE, I. F. S. et al. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). Rev Assoc Med Bras 50:199-206 (2004).
- Versão original desenvolvida por WHO ASSIST WORKING GROUP (2002). Disponível em: <[http://www.who.int/substance\\_abuse/activities/assist/en/index.html](http://www.who.int/substance_abuse/activities/assist/en/index.html)>.
- Este instrumento faz parte do KIT FORMATURA do curso SUPERA, promovido pela Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas – SENAD, do Ministério da Justiça, e executado pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.



**Anexo 5: Biological Rhythms Interview of Assessment in Neuropsychiatry (BRIAN)**

Dos aspectos indicados abaixo assinale a opção que melhor descreve a conduta do paciente **nos últimos 15 dias**.

**(1) nenhuma (2) pouca (3) bastante (4) muita**

**SONO**

1. Qual o seu grau de dificuldade em dormir na hora habitual .
2. Qual o seu grau de dificuldade em acordar na hora habitual.
3. Qual o seu grau de dificuldade em sair da cama depois de despertar.
4. Qual o seu grau de dificuldade em sentir-se descansado com o número de horas que dorme (estar descansado inclui a sensação subjetiva e desempenho normal em tarefas diárias como dirigir, raciocinar e trabalhar).
5. Qual o seu grau de dificuldade em “desligar” nos momentos de descanso?

**ATIVIDADES**

6. Qual o seu grau de dificuldade em terminar todas as atividades que faz em seu trabalho?
7. Qual o seu grau de dificuldade em terminar suas atividades habituais (limpar a casa, fazer compras)?
8. Qual o seu grau de dificuldade em manter seu ritmo de atividade física (por exemplo: tomar um ônibus/metro ou praticar um esporte – se isto faz parte de sua rotina)
9. Qual é seu grau de dificuldade em cumprir o horário habitual de suas tarefas.
10. Qual o seu grau de dificuldade em manter seu nível de desejo/atividade sexual? SOCIAL
11. Qual o seu grau de dificuldade em relacionar-se e comunicar-se com as pessoas com quem convive?
12. Qual o seu grau de dificuldade em usar de forma equilibrada aparelhos eletrônicos como TV, internet, etc. (sem que isto prejudique seu contato com as pessoas com quem convive ou gastem um número de horas desproporcionais as seus outros afazeres).

13. Qual o grau de dificuldade em ajustar suas rotinas e padrão de sono ao das pessoas com quem convive (familiares, vizinhos, amigos).

14. Qual o grau de dificuldade em disponibilizar de tempo e atenção para as pessoas com quem convive (familiares, vizinhos, amigos)?

### **ALIMENTAÇÃO**

15. Qual o seu grau de dificuldade em manter o horário das suas refeições (café da manhã, almoço e jantar)?

16. Qual o seu grau de dificuldade em manter seu padrão alimentar habitual no que se refere a não pular refeições?

17. Qual o seu grau de dificuldade em manter seu padrão alimentar habitual no que se refere a quantidade de alimento ingerido?

18. Qual o seu grau de dificuldade em consumir com moderação estimulantes (como café e coca-cola) ou chocolates/doces?

### **RITMO PREDOMINANTE** (vespertino ou matutino)

Esta parte da escala é opcional e se refere aos seus hábitos. Considere aqui os **últimos 12 meses**.

**(1) nunca (2) raramente (3) quase sempre (4) sempre**

19. Você tem a tendência a estar mais ativo à noite (trabalho, relações interpessoais)?

20. Você tem a sensação que pela manhã é mais produtivo?

21- Você tem trocado seu dia pela noite?