

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

LETÍCIA VASQUES BENDER

**O PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA COMO MEDIADOR NA RELAÇÃO
ENTRE CCL11 E A CARACTERÍSTICA MISTA DO TRANSTORNO BIPOLAR**

Pelotas - RS

2023

LETÍCIA VASQUES BENDER

O PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA COMO MEDIADOR NA RELAÇÃO ENTRE CCL11 E A CARACTERÍSTICA MISTA DO TRANSTORNO BIPOLAR

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, da Universidade Católica de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Fernanda Pedrotti
Moreira

Pelotas - RS

2023

Ficha catalográfica

Bender, Leticia Vasques

O papel da síndrome metabólica como mediador na relação entre CCLL11 e a característica mista do transtorno bipolar./ Leticia Vasques Bender. - Pelotas: UCPEL, 2023.

67 f.

Orientadora: Dr^a Fernanda Pedrotti Moreira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento. - Pelotas, BR-RS, 2023.

1. Características mistas. 2. Transtorno bipolar. 3. Síndrome metabólica. 4. CCLL11. 5. Mediação I. Moreira, Fernanda Pedrotti. II. Título.

Bibliotecária responsável: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

O PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA COMO MEDIADOR NA RELAÇÃO ENTRE CCL11 E A CARACTERÍSTICA MISTA DO TRANSTORNO BIPOLAR

BANCA EXAMINADORA:

Presidente e Orientadora Prof. Dr^a. Fernanda Pedrotti Moreira

1º Examinadora Dr^a. Karen Jansen

2º Examinador Dr. Jean Pierre Oses

Pelotas, 30 de Novembro de 2023

RESUMO

A característica mista (CM) do transtorno bipolar (TB) representa a forma mais grave da doença. O TB leva ao declínio cognitivo, processo esse conhecido como neuroprogressão, que parece ser agravado pelo aumento dos níveis séricos de CCL11, citocina relacionada à neuroprogressão. O TB também tem alta prevalência de síndrome metabólica (SM) e que, por gerar inflamação, pode contribuir para o aumento dos níveis de CCL11 impactando na gravidade do transtorno, em especial, da CM. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito mediador da SM na relação entre os níveis de CCL11 e a CM do TB, em um estudo base populacional. Este é um estudo transversal que incluiu 184 adultos jovens, sendo 92 com TB e 92 controle populacional, pareados por sexo e idade. O diagnóstico do TB foi avaliado utilizando a *Mini Internacional Neuropsychiatric Interview – PLUS*. A CM foi definida de acordo com os critérios do DSM-IV. A SM foi definida de acordo com o *National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III)*. Os níveis séricos de CCL11 foram analisados pelo método de análise multiplex sistema Luminex 200™ system. O modelo de mediação foi testado usando o módulo MedMod do programa JAMOVI 2.4.8. A análise de mediação indicou uma tendência à significância da SM como mediadora entre CCL11 e a CM ($p=0.065$). Os indivíduos com CM, com SM, podem ter uma neuroprogressão acelerada devido a influência da SM nos níveis de CCL11, portanto, avaliar a presença de SM nessa população e realizar intervenções precoces impedindo o seu desenvolvimento, podem ser formas efetivas de retardar os prejuízos cognitivos relacionados à essa citocina.

Palavras-chave: Características mistas; transtorno bipolar; síndrome metabólica; ccl11; eotaxina-1; mediação;

ABSTRACT

Mixed feature (MF) of bipolar disorder (BD) represents the most severe form of the disease. BD leads to cognitive decline, a process known as neuroprogression, which appears to be exacerbated by increased serum levels of CCL11, a cytokine associated with neuroprogression. BD also has a high prevalence of metabolic syndrome (MetS), which, by generating inflammation, can contribute to increased levels of CCL11, impacting the severity of the disorder, especially MF. Thus, the aim of this study was to investigate the mediating effect of MetS on the relationship between CCL11 levels and MF of BD, in a population-based study. This is a cross-sectional study that included 184 young adults, 92 with BD and 92 population control, matched by sex and age. The diagnosis of BD was assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS. MF was defined according to DSM-IV criteria. MetS was defined according to the National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III). Serum levels of CCL11 were analyzed using the multiplex analysis method Luminex 200™ system. The mediation model was tested using the MedMod module of the JAMOVI 2.4.8 program. The mediation analysis indicated a trend towards significance of MetS as a mediator between CCL11 and MF ($p=0.065$). Individuals with MF and MetS may have accelerated neuroprogression due to the influence of MetS on CCL11 levels, therefore, assessing the presence of MetS in this population and implementing early interventions to prevent its development may be effective ways of delaying cognitive impairment related to this cytokine.

Keywords: mixed feature; neuroprogression; CCL11; eotaxin-1; metabolic syndrome; mediation;

LISTA DE TABELAS

Projeto

Tabela 1. Apresentação da variável dependente.....15

Tabela 2. Apresentação das variáveis independentes.....16

Artigo

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da amostra (n=184).....39

Figura 1. Níveis séricos de CCL11 da amostra.....40

Figura 2. A SM medeia a relação entre CCL11 e a característica mista do TB.....41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
BISS	Inventário Bipolar da Escala de Sintomas
CCL11	Quimiocina eotaxina-1 (do inglês <i>C-C Motif Chemokine Ligand 11</i>)
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (do inglês <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition</i>)
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade (do inglês <i>High Density Lipoproteins</i>)
HDRS	Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade (do inglês <i>Low Density Lipoproteins</i>)
MADRS	Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery - Asberg
MINI-Plus	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview Plus</i>
NCEP/ATP III	<i>National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III</i>
SM	Síndrome Metabólica
TB	Transtorno Bipolar
CM	Característica Mista
TDM	Transtorno Depressivo Maior
UCPel	Universidade Católica de Pelotas
YMRS	Escala de Mania de Young

SUMÁRIO

PARTE I - PROJETO

1.	IDENTIFICAÇÃO	11
2.	INTRODUÇÃO	12
3.	OBJETIVOS	13
3.1	Objetivo Geral	13
3.2	Objetivos Específicos	13
4.	HIPÓTESES	13
5.	REVISÃO DE LITERATURA	14
6.	METODOLOGIA	17
6.1	Delineamento.	17
6.2	Caracterização da amostra	17
6.2.1	Critérios de inclusão	17
6.2.2	Critérios de exclusão	17
5.3	Variáveis	18
5.3.1	Variável dependente	18
5.3.2	Variáveis independentes	18
5.4	Coleta de dados	20
5.5	Avaliação psicológica	20
5.6	Análise de dados	21
5.6	Aspectos éticos	21
5.6.1	Riscos	21
5.6.2	Benefícios	21
5.6.3	Divulgação dos resultados	21
7.	CRONOGRAMA	22
8.	ORÇAMENTO	23
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
	PARTE II – ARTIGO	27
1.	Introdução	30
2.	Materiais e métodos	31
2.1	Delineamento da amostra	31
2.2	Avaliação clínica	32

2.3 Definição da síndrome metabólica	32
2.4 Análise dos dados	32
3. Resultados	33
4. Discussão	34
5. Conclusão	36
Referências	38
Tabela	41
Figura 1	42
Figura 2	43
ANEXOS	44
ANEXO A – Parecer Cosubstanciado do CEP	44
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	45
ANEXO C - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)	47
ANEXO D – <i>Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus (MINI-PLUS)</i>	54
ANEXO E – Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS)	61
ANEXO F – <i>Young Mania Rating Scale (YMRS)</i>	64

PARTE I - PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Síndrome metabólica, níveis de CCL11 e características mistas do transtorno bipolar: estudo de base populacional

1.2 Mestranda: Letícia Vasques Bender

1.3 Orientadora: Prof.^a Dra. Fernanda Pedrotti Moreira

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Neurociências

1.7 Data: Abril, 2023

2. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma doença mental complexa caracterizada por mudanças extremas na polaridade do humor (Grande *et al.*, 2016). O TB pode ser classificado de acordo com a apresentação dos sintomas em episódio (hipo)maníacos, depressivos ou características mistas.

As características mistas do TB ocorrem em aproximadamente 40% dos indivíduos com TB (Fagiolini *et al.*, 2015). Geralmente a característica mista é mais difícil de diagnosticar, com os pacientes apresentando uma sintomatologia mais grave do que aqueles em outros episódios do transtorno (Fagiolini *et al.*, 2015). Quando diagnosticados, o tratamento dessas características pode ser realizado com uma combinação de antipsicóticos, estabilizadores de humor e anticonvulsivantes (Fornaro *et al.*, 2016). As características mistas são mais prevalentes nas mulheres e estão relacionadas com maior tentativa de suicídio (Tondo *et al.*, 2018) e maiores taxas de comorbidades clínicas (Chen *et al.*, 2018).

É sabido que indivíduos bipolares apresentam uma alta taxa de incapacidade (Brietzke *et al.*, 2011), além de uma alta prevalência de distúrbios metabólicos como obesidade abdominal, triglicerídeos aumentados, baixo colesterol HDL e hipertensão (Silarova *et al.*, 2015). Esses fatores, quando em conjunto, podem dar início à síndrome metabólica (SM), caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas e hormonais (NCEP /ATP III) (Grundy *et al.*, 2005).

Em um estudo avaliando a presença da SM em indivíduos com TB foi observado que 39% dos indivíduos com TB atendiam aos critérios da NCEP/ATPIII para hipertensão, 49% para obesidade abdominal, 41% para hipertrigliceridemia e 23% atendiam aos critérios para baixo HDL (Fagiolini *et al.*, 2005). No entanto, apesar de haver na literatura estudos relacionando a SM e o TB, são escassos aqueles que investigam essa relação com os episódios do TB, especialmente os de características mistas. O único estudo encontrado na literatura que avalia de maneira secundária a taxa de SM em pacientes com TB, de acordo com os episódios, encontrou que pacientes experimentando episódios maníacos ou mistos apresentaram taxas mais altas de SM (Chen *et al.*, 2018).

Outro fator que parece ocorrer em alguns indivíduos com TB são os níveis séricos elevados da quimiocina eotaxina-1 (CCL11). A CCL11 é uma citocina que tem sido implicada na fisiopatologia de transtornos mentais, pois está associada ao envelhecimento e à neurodegeneração (Misiak *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2018). Estudos investigaram os níveis

em pacientes com TB, encontrando que essa quimiocina encontra-se elevada, principalmente em estágios mais avançados do TB (Panizzutti *et al.*, 2015; Greisman *et al.*, 2020). No entanto, a sua relação com as características mistas do TB tem sido pouco investigada. Estudos nessa área são importantes, visto que as características mistas do TB introduzem um quadro mais grave do transtorno, estes indivíduos podem ser mais propensos a apresentar mais distúrbios inflamatórios e, conseqüentemente, níveis mais elevados de CCL11. Dessa forma, reconhecer as características mistas do TB como um importante problema de saúde, somado a presença da SM e aos níveis de CCL11, é necessário devido ao pior prognóstico provocado por elas. Diante disso, o objetivo do nosso estudo é identificar a prevalência de síndrome metabólica e níveis de CCL11 em indivíduos com transtorno bipolar com características mistas, em um estudo de base populacional.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral:

Investigar o efeito mediador da síndrome metabólica na relação entre os níveis de CCL11 e a característica mista do transtorno bipolar, em um estudo base populacional realizado na cidade de Pelotas.

2.2 Objetivos específicos:

- Avaliar a prevalência de síndrome metabólica na amostra;
- Comparar os níveis séricos da quimiocina CCL11 entre os indivíduos com TB, com e sem características mistas, e controles;
- Avaliar se a SM desempenha um papel mediador na relação entre o TB, com e sem CM, e os níveis de CCL11.

3. HIPÓTESES

- Indivíduos com características mistas terão maior prevalência de síndrome metabólica do que indivíduos sem características mistas;
- Indivíduos com características mistas apresentarão maiores níveis séricos de CCL11;

- Haverá um efeito mediador da SM na relação entre os níveis de CCL11 e a característica mista do TB.

4. REVISÃO DE LITERATURA

O transtorno bipolar (TB) é uma condição psiquiátrica grave, crônica e recorrente, caracterizada por alterações extremas na polaridade do humor e da energia, que atinge cerca de 1-5% da população (Grande *et al.*, 2016; Silarova *et al.*, 2015). A etiologia do TB é complexa e envolve não só fatores genéticos como também ambientais, estando consistentemente associado ao aumento da morbidade e mortalidade prematura (Freund e Juckel, 2019; Brietzke *et al.*, 2011). O aparecimento dos primeiros sintomas, geralmente, ocorre no final da adolescência e início da vida adulta (Ferrari, Baxter e Whiteford, 2011). No entanto, muitas vezes seu diagnóstico é realizado anos depois, pois os episódios depressivos geralmente precedem o desenvolvimento de episódios de hipo (mania), resultando em um diagnóstico primário de transtorno depressivo maior (TDM) (Pfennig *et al.*, 2016). Vale salientar ainda, que em alguns casos os indivíduos podem apresentar simultaneamente sintomas maníacos e depressivos, sendo denominado como episódio de humor com características mistas (Lage *et al.*, 2019; Rosenblat e McIntyre, 2016).

Episódios de humor com características mistas são altamente prevalentes no TB, afetando cerca de 20 a 40% dos pacientes durante o curso da doença (Marneros, 2007; Rosenblat e McIntyre, 2016) e apresentando uma maior ocorrência nas mulheres (Tondo *et al.*, 2018; Kessing *et al.*, 2008). Kessing *et al.* (2008) acompanharam os pacientes com TB durante 10 episódios, observando que a prevalência de características mistas foi baixa entre os homens, variando de 5 a 7%, enquanto nas mulheres, a prevalência de episódios com características mistas aumentou gradualmente conforme o número de episódios, passando de 6,7% do primeiro episódio para 18,2% no décimo episódio. Os autores sugerem que esse aumento na prevalência poderia estar associado a maior descontinuidade do tratamento com lítio entre as mulheres, já que esse medicamento pode causar ganho de peso, conforme descrito previamente na literatura. (Freeman e Gelenberg, 2005; Kessing *et al.*, 2007).

Os agentes farmacológicos empregados no tratamento das características mistas são principalmente antipsicóticos atípicos, estabilizadores de humor e anticonvulsivantes (Muneer, 2017). O tratamento frequentemente utilizado é feito combinando dois ou mais medicamentos, pois, aparentemente, nenhum agente isolado é eficaz no controle das manifestações das características mistas. Como resultado, a polifarmácia é comum e pode haver uma maior

incidência de efeitos colaterais indesejáveis da medicação, podendo levar a uma baixa adesão dos pacientes (Muneer, 2017).

Estudo conduzido por Tondo *et al.* (2018) ao avaliar o perfil sociodemográfico dos indivíduos com TB e TDM, encontrou naqueles com características mistas menor probabilidade de ter se casado (50,8% vs. 57,5%), maior propensão a ter se divorciado (15,9% vs. 8,18%) e maior propensão a estarem desempregados (9,83% vs. 5,96%). Não obstante, esses indivíduos também apresentaram mais tentativas de suicídio (30,3% vs. 8,98%) e ideação (46,8% vs. 19,4%), e eram significativamente mais propensos a abusarem de pelo menos uma substância (21,1% vs. 5,93%). Os achados de Tondo *et al.* (2018) vão ao encontro das conclusões de Jansen *et al.* (2013); Lage *et al.* (2019); Rosenblat e McIntyre (2016) que associam as características mistas a uma pior qualidade de vida, com maiores taxas de comportamento suicida. Da mesma maneira, estudos da literatura apontam que a presença de características mistas, em indivíduos com TB, tem sido associada a maiores taxas de comorbidades clínicas, incluindo as metabólicas (Chen *et al.*, 2018; Tohen *et al.*, 2017).

Tohen *et al.* (2017), avaliando a presença e gravidade dos sintomas de humor de pacientes bipolares, utilizando o Inventário Bipolar da Escala de Sintomas (BISS), identificaram que distúrbios de ansiedade atual comórbido foram mais frequentes entre os indivíduos em episódio misto quando comparados àqueles em episódio maníaco ou eutímicos. Somado a isso, também foi identificado que os indivíduos em episódio misto apresentavam maior gravidade da ansiedade do que aqueles em outros episódios. A gravidade dos sintomas também foi associada ao aumento das características mistas. Já nos estudos de Chen *et al.* (2018) que analisaram a SM e as características metabólicas em pacientes com TB foi encontrado que a SM, em pacientes bipolares, estava associada ao excesso de peso, maior duração da doença e aos episódios maníacos ou mistos.

De uma maneira geral, as comorbidades metabólicas presentes no curso do TB indicam um pior prognóstico para os indivíduos (Grande *et al.*, 2016). Entre elas, estão a obesidade abdominal, triglicérides aumentados e hipertensão (Czepielewski *et al.*, 2013). Esses fatores de risco convergem a um problema em comum chamado de síndrome metabólica (SM) que é uma doença caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas e hormonais e está fortemente relacionado aos níveis elevados de colesterol-LDL (NCEP /ATP III; Grundy *et al.*, 2005).

Segundo o *National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III* (NCEP / ATP III) a presença de três ou mais dos seguintes critérios confirmam a SM: glicemia superior a 5,6 mmol/L (100 mg/dl) ou tratamento medicamentoso para glicose sanguínea

elevada; colesterol HDL < 1,0 mmol/L (40 mg/dl) em homens e < 1,3 mmol/L (50 mg/dl) em mulheres ou tratamento medicamentoso para HDL-C baixo; triglicerídeos no sangue > 1,7 mmol/L (150 mg/dl) ou tratamento medicamentoso para triglicerídeos elevados; cintura > 102 cm (homens) ou > 88 cm (mulheres); pressão arterial > 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso para hipertensão.

Os componentes da SM, sozinhos, aumentam o risco de diabetes, doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (Gami *et al.*, 2007), e a SM já instalada nos pacientes com TB está associada a uma doença mais complexa, bem como a uma resposta menos favorável ao tratamento (Mcintyre *et al.*, 2010) e ao risco de suicídio (Czepielewski *et al.*, 2013). Há evidências de que pacientes bipolares apresentam uma alta taxa de SM com uma prevalência que varia de 17 a 53% (Brietzke *et al.*, 2011; Czepielewski *et al.*, 2013). Em um estudo realizado por Fagiolini *et al.* (2005), que avaliava a presença de SM em uma amostra de indivíduos com TB, a prevalência encontrada foi de 30%. Nesse mesmo estudo, os autores também observaram que 39% dos indivíduos com TB apresentavam hipertensão, 49% tinham obesidade abdominal, 41% manifestavam hipertrigliceridemia e 23% tinham baixo HDL.

Em relação a severidade dos sintomas maníacos e depressivos do TB, uma revisão sistemática conduzida por Giménez-Palomo *et al.* (2022) identificou uma relação bidirecional entre a SM e seus componentes com a severidade do TB. Essa relação foi feita utilizando a Escala de Mania de Young (YMRS), para avaliar a gravidade sintomática da mania, e a Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (HDRS), para avaliar a gravidade sintomática da depressão, e encontrou que os níveis séricos de colesterol ou triglicerídeos não tiveram uma correlação significativa em relação à gravidade dos sintomas da mania, por outro lado os níveis séricos de colesterol tenderam a uma correlação positiva em relação à gravidade dos sintomas depressivos. Neste estudo também foi encontrado uma correlação negativa entre a sensibilidade à insulina e a gravidade dos sintomas depressivos. Os autores concluem que os fatores de risco metabólicos podem levar a um pior desfecho do TB, com pior funcionamento global e pior resposta ao tratamento. Todavia, são poucos os estudos na literatura que avaliam essa relação entre severidade dos sintomas maníacos e depressivos, em indivíduos com TB, e a SM. O único estudo encontrado até o momento que avaliou a SM, TB e as características mistas encontrou que indivíduos com TB e SM apresentam uma maior prevalência de características mistas quando comparado àqueles sem síndrome (Chen *et al.*, 2018).

Ainda com relação à piores desfechos no TB, um subgrupo de indivíduos com transtorno psiquiátrico, parecem apresentar níveis séricos elevados da quimiocina CCL11. Esta quimiocina é uma citocina associada a respostas inflamatórias e é relevante para fisiopatologia

dos transtornos psiquiátricos por também estar associada aos processos de envelhecimento e neurodegeneração (Misiak *et al.*, 2020; Teixeira *et al.*, 2018). Um estudo avaliando os níveis séricos de CCL11 em pacientes eutímicos com TB, em estágios iniciais e tardios, encontrou, apenas naqueles em estágio avançado, maiores níveis de CCL11 quando comparado aos controles (Panizzutti *et al.*, 2015). Os autores deste estudo concluem que seus achados estão de acordo com o processo da neuroprogressão, ou seja, o desequilíbrio inflamatório poderia estar mediando mudanças biológicas progressivas. Outro estudo que avaliou os níveis de CCL11 em adultos jovens com TB que nunca utilizaram medicamentos descobriu que esses níveis não diferiram entre os indivíduos com TB e controles saudáveis, sugerindo que essa alteração pode ocorrer apenas em estágios posteriores da doença (Greisman *et al.*, 2020). Tendo em vista que as características mistas do TB apresentam um quadro mais grave e complexo do transtorno, é de se supor que os indivíduos com TB, com características mistas, teriam maiores distúrbios inflamatórios e, conseqüentemente, maiores níveis de CCL11. No entanto, até o momento foi encontrado na literatura apenas estudos explorando a relação desses níveis em indivíduos com TB em episódio e com TB eutímicos (Mohite *et al.*, 2020; Greisman *et al.*, 2020; Panizzutti *et al.*, 2015).

A partir do exposto, fica clara a importância da SM e níveis de CCL11 no desfecho do TB. Apesar de haver na literatura estudos relacionando a SM e o Transtorno Bipolar, assim como níveis de CCL11 e o TB, são escassos aqueles que investigam essas relações com episódios, especialmente os de características mistas. Em relação a SM, a grande maioria dos estudos explora apenas a relação do TB em si com os desfechos metabólicos gerados ou agravados pelo transtorno, analisando o risco para o desenvolvimento da SM e, conseqüentemente, futuro prognóstico. Da mesma maneira, até o momento, não foram encontrados dados na literatura relacionando a síndrome metabólica e o suicídio entre pacientes com TB com as características mistas.

5. MÉTODO

5.1 Delineamento

Este é um estudo transversal correspondente à segunda fase de um estudo de coorte de base populacional.

5.2 Caracterização da amostra

Originalmente, foram recrutados 1.560 jovens adultos entre 2007 e 2009. Para tal, dos 448 setores censitários da cidade de Pelotas/RS, 89 foram selecionados aleatoriamente considerando uma população de 97.000 pessoas nessa faixa etária, ambos fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 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.

A segunda fase ocorreu entre 2012 e 2014, aproximadamente cinco anos após a primeira fase. Todos os jovens que participaram da primeira fase foram convidados a participar da segunda fase.

Para fins do presente estudo, serão incluídos apenas os indivíduos diagnosticados com transtorno bipolar na segunda fase do estudo.

5.2.1 Critérios de inclusão

- Ter participado da entrevista na segunda etapa;
- Ter diagnóstico de transtorno bipolar;
- Ter aceitado realizar a coleta de sangue e de dados antropométricos.

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

5.3.1 Variável dependente

Tabela 1. Apresentação da variável dependente.

Variável	Tipo de variável	Coleta de dados
Característica mista	Qualitativa dicotômica	MINI-PLUS

5.3.2 Variáveis independentes

Tabela 2. Apresentação das variáveis independentes.

Variável	Tipo de variável	Coleta de dados
Sexo	Qualitativa dicotômica	Feminino Masculino
Idade	Quantitativa discreta	Anos completos
Anos de escolaridade	Quantitativa discreta	Em anos de estudo
Ocupação atual	Qualitativa dicotômica	Sim Não
Status de relacionamento	Qualitativa dicotômica	Sim Não
Nível socioeconômico	Qualitativa politômica ordinal	ABEP
Uso de medicação psiquiátrica	Qualitativa dicotômica	Sim Não
Diagnóstico de transtorno bipolar	Qualitativa dicotômica	MINI-PLUS
Severidade dos sintomas depressivos	Quantitativa discreta	MADRS
Severidade dos sintomas maníacos	Quantitativa discreta	YMRS
Glicose	Quantitativa contínua	mg/dL
Colesterol total	Quantitativa contínua	mg/dL
Colesterol HDL	Quantitativa contínua	mg/dL
Colesterol LDL	Quantitativa contínua	mg/dL
Triglicerídeos	Quantitativa contínua	mg/dL
CCL-11	Quantitativa contínua	mg/dL
Peso	Quantitativa contínua	Kg
Obesidade abdominal	Quantitativa contínua	cm
Altura	Quantitativa contínua	cm
Pressão arterial	Quantitativa contínua	mmHg

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; MADRS - Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg; YMRS - Young Mania Rating Scale; NCEP - National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III.

5.4 Coleta de dados

Todos os participantes incluídos preencheram um questionário sociodemográfico no qual foram coletadas informações sobre idade, sexo, anos de escolaridade, ocupação atual e status de relacionamento. Além disso, a avaliação do nível socioeconômico de todos os participantes foi realizada por meio da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Essa classificação é baseada na soma de bens materiais e escolaridade do chefe da família, em que um “A” se refere ao nível socioeconômico mais alto e um “E” ao nível socioeconômico mais baixo (ABEP, 2008).

5.5 Avaliação psicológica

Foi administrada a *Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS* (MINI-PLUS), uma entrevista clínica semiestruturada baseada nos critérios do DSM-IV, por psicólogos bem treinados para determinar o diagnóstico de transtorno bipolar. Semanalmente foram realizadas reuniões com a equipe de pesquisa para discussão do diagnóstico e para qualquer caso de dúvida quanto ao seu diagnóstico, um psiquiatra foi consultado para confirmação.

As características mistas foram definidas de acordo com os critérios do DSM-IV. A partir disto, os indivíduos que atenderam aos critérios para episódios atuais (hipo)maníacos e depressivos foram classificados como tendo características mistas. A *Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg* (MADRS), um questionário diagnóstico de 10 itens, foi usada para medir a presença de episódios depressivos. Para este estudo, foram considerados 9 sintomas, pois a tristeza aparente ou a tristeza relatada foram agrupadas. Os outros oito sintomas avaliados incluíram: tensão interna, sono reduzido, apetite reduzido, dificuldades de concentração, lassidão, incapacidade de sentir, pensamentos pessimistas e pensamentos suicidas. A *Young Mania Rating Scale* (YMRS), um questionário diagnóstico de 11 itens, foi usado para avaliar a presença de sintomas (hipo)maníacos. Para este estudo, foram considerados todos os 11 sintomas: humor elevado, aumento da atividade motora-energia, interesse sexual, sono, irritabilidade, fala, distúrbio de linguagem-pensamento, conteúdo, comportamento agressivo-disruptivo, aparência e insight. Para cada sintoma individual descrito acima (depressivo e (hipo)maníaco), foi criada uma variável dicotômica, onde a pontuação de 1 ou maior para cada sintoma foi considerada como a presença daquele sintoma, e a pontuação de 0 foi considerada como ausência de sintoma. O MINI foi usado para determinar se os participantes têm um episódio atual (hipo)maníaco ou depressivo, e os MADRS e YMRS foram usados para determinar a presença de 3 ou mais sintomas de mania

ou depressão, dependendo do episódio de humor atual. Para especificar, o MADRS foi usado para verificar a presença de 3 sintomas depressivos adicionais se o indivíduo apresentar um episódio (hipo)maníaco atual e o YMRS foi usado para verificar a presença de 3 sintomas (hipo)maníacos adicionais se o indivíduo apresentar um episódio depressivo atual.

5.6 Coleta de sangue e análise bioquímica

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 minutos, e o soro foi mantido congelado a -80°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. Os níveis de CCL-11 foram analisados utilizando o método de análise multiplex sistema Luminex 200™ system (Luminex, Austin, TX, USA), utilizando kit comercial (ThermoFisher Scientific, Estados Unidos) e expressos em mg/dL.

Os critérios modificados pelo *National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III* (NCEP / ATPIII) (Grundy et al., 2005) foram utilizados como base para o diagnóstico da síndrome metabólica, pois é 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 e peso corporal. 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: Kg / m^2 (2008).

5.7 Análise dos dados

Os dados serão analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 20.0.

A análise descritiva será expressa em frequência absoluta e relativa, para as variáveis categóricas. Para as variáveis numéricas, a apresentação das medidas de posição e dispersão da amostra será realizada de acordo com a distribuição na curva de Gauss. Se a distribuição for

normal os dados serão apresentados por média e desvio padrão e a análise será processada através do teste t, análise de variância (ANOVA) e correlação de Pearson. Caso contrário, serão apresentados por medianas e intervalos interquartis, e serão realizados os testes não paramétricos correspondentes: Mann-Whitney, Kruskal-wallis e correlação de Spearman. Caso seja necessário, será realizada uma análise ajustada para possíveis fatores de confusão, utilizando a regressão de Poisson. Para a análise de mediação será utilizado o programa Jamovi 2.4.8. Serão consideradas estatisticamente significativas as associações com $p < 0.05$.

5.8 Aspectos éticos

Todos os participantes que aceitaram participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) sob protocolo número 2008/118.

5.5.1 Riscos da pesquisa

- Risco mínimo à saúde do participante. Há a possibilidade de sentir um incômodo emocional por responder questões relacionadas à saúde.
- Há a possibilidade de ocorrência de hematoma após a punção venosa.

5.5.2 Benefícios da pesquisa

- Os participantes obtiveram o diagnóstico clínico pelos profissionais e o encaminhamento apropriado para o serviço de saúde.

5.5.3 Divulgação dos resultados

Os resultados serão divulgados através de publicação de artigo científico e apresentação de trabalhos em congressos.

6. CRONOGRAMA

Atividades	2022		2023	
	1º Sem.	2º Sem.	1º Sem.	2º Sem.
Revisão bibliográfica	X	X	X	X
Elaboração do Projeto	X	X		

Qualificação			X	
Análise dos resultados			X	X
Escrita do artigo			X	X
Defesa				X

7. ORÇAMENTO

Este projeto foi financiado pelo edital PRONEM FAPERGS/CNPq 11/2014 Programa de apoio a núcleos emergentes/FAPERGS/CNPq e pelo edital FAPERGS/CAPES 04/2018 - Programa de bolsas de fixação de doutores – DOCFIX. Portanto, como o estudo vai ser realizado com dados já coletados e análises bioquímicas já realizadas, os gastos previstos para execução do projeto são: notebook (R\$ 3.500,00) e provedor de internet (R\$ 2000,00), somando o total de R\$ 5.500,00, sendo a fonte viabilizadora a própria pesquisadora.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRIETZKE, E. *et al.* Insulin dysfunction and allostatic load in bipolar disorder. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 11, n. 7, p. 1017–1028, 2011.
- CHEN, J. *et al.* Association between hyperuricemia and metabolic syndrome in patients suffering from bipolar disorder. **BMC Psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 1–7, 2018.
- CZEPIELEWSKI, L. *et al.* Bipolar disorder and metabolic syndrome: A systematic review. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 35, n. 1, p. 88–93, 2013.
- FAGIOLINI, A. *et al.* Metabolic syndrome in bipolar disorder: Findings from the bipolar disorder center for Pennsylvanians. **Bipolar Disorders**, v. 7, n. 5, p. 424–430, 2005.
- FAGIOLINI, A. *et al.* Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. **CNS Drugs**, v. 29, n. 9, p. 725–740, 2015.
- FERRARI, A.; BAXTER, H.; WHITEFORD, H. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 134, p. 1-13, 2011.
- FORNARO, M. *et al.* Atypical antipsychotics in the treatment of acute bipolar depression with mixed features: A systematic review and exploratory meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 2, p. 1–13, 2016.
- FREEMAN, M. P.; GELENBERG, A. J. Bipolar disorder in women: Reproductive events and treatment considerations. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 112, n. 2, p. 88–96, 2005.
- FREUND, N.; JUCKEL, G. Bipolar disorder: Its etiology and how to model in rodents. **Psychiatric Disorders**, v. 2011, p. 61-77, 2019.
- GAMI, A. S. *et al.* Metabolic Syndrome and Risk of Incident Cardiovascular Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 49, n. 4, p. 403-14, 2007.
- GRANDE, I. *et al.* Bipolar disorder. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1561–1572, 2016.
- GREISMAN, N., *et al.* CCL11 levels in drug-naive bipolar patients: The role of sex and smoking status. **Journal of Affective Disorders Reports**, 1 (2020) 100002.
- GRUNDY, S.M., *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. **American Heart Association**, v. 4, n. 4, p. 198-203, 2005.
- JANSEN, K.T., *et al.* Quality of life and mood disorder episodes: Community sample. **Journal of Affective Disorders**, v. 147, p. 123-127, 2013.

KESSING, L. V. *et al.* Adherence to lithium in naturalistic settings: Results from a nationwide pharmacoepidemiological study. **Bipolar Disorders**, v. 9, n. 7, p. 730–736, 2007.

KESSING, L.V. The prevalence of mixed episodes during the course of illness in bipolar disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 117, n. 3, p. 216-224, 2008.

LAGE, R.R.; SANTANA, C.M.T.; NARDI, A.E.; CHENIAUX, E. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 41, n. 2, p. 191-200, 2019.

MARNEROS, A. Gemischt-affektive Störungen. **Der Nervenarzt**, p. 15–20, 2007.

MISIAK, B., *et al.* Chemokine alterations in bipolar disorder: A systematic review and metaanalysis. **Brain, Behavior, and Immunity**, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.013>.

MOHITE, S., *et al.* Eotaxin-1/CCL11 correlates with left superior temporal gyrus in bipolar disorder: A preliminary report suggesting accelerated brain aging. **Journal of Affective Disorders**, v. 273, p. 592–596, 2020.

MUNEER, A. Mixed States in Bipolar Disorder: Etiology, Pathogenesis and Treatment. **Chonnam Medical Journal**, v. 53, n. 1, p. 1-13, 2017.

MCINTYRE, R. S., *et al.* The Rate of Metabolic Syndrome in Euthymic Canadian Individuals with Bipolar I / II Disorder. **Springer Healthcare**, v. 27, p. 828–836, 2010.

PALOMO, A.G., *et al.* Does metabolic syndrome or its component factors alter the course of bipolar disorder? A systematic review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 132, p. 142-153, 2022.

PANIZZUTTI, B., *et al.* Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: an accelerated aging biomarker? **Journal of Affective Disorders**, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.010>.

PFENNIG, A., *et al.* Symptom characteristics of depressive episodes prior to the onset of mania or hypomania. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 133, n. 3, p. 196–204, 2016.

ROSENBLAT, J. D.; MCINTYRE, R. S. Treatment of mixed features in bipolar disorder. **CNS Spectrums**, v. 22, n. 2, p. 1–6, 2016.

SILAROVA, B., *et al.* Metabolic syndrome in patients with bipolar disorder: Comparison with major depressive disorder and non-psychiatric controls. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 78, n. 4, p. 391–398, 2015.

TEIXEIRA, A.L., GAMA, C.S., ROCHA, N.P., TEIXEIRA, M.M. (2018) Revisiting the role of eotaxin-1/CCL11 in psychiatric disorders. **Front. Psychiatry**, v.9, n. 241. doi: 10.3389/fpsy.2018.00241

TOHEN, M., *et al.* Bipolar mixed features – Results from the comparative effectiveness for bipolar disorder (Bipolar CHOICE) study. **Journal of Affective Disorders**, v. 217, p. 183–189, 2017.

TONDO, L., *et al.* Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 138, n. 3, p. 243–252, 2018.

PARTE II - ARTIGO

Artigo a ser submetido para a revista *Journal of Psychiatric Research*

Fator de impacto: 4.8

O papel da síndrome metabólica como mediador na relação entre ccl11 e a característica mista do transtorno bipolar

Letícia Vasques Bender ^a, Natalia Wirowski ^a, Andressa Schneider Lobato ^a, Karen Jansen ^a, Taiane de Azevedo Cardoso ^b, Thaíse Campos Mondin ^c, Jean Pierre Oses ^d, Flávio Kapczinski ^{e,f,g,h}, Luciano Dias de Mattos Souza ^a, Ricardo Azevedo da Silva ^a, Fernanda Pedrotti Moreira^{a*}

^a Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento – Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS, Brasil;

^b JMIR Publications, Toronto, ON, Canada;

^c Pró-Reitoria de Assuntos Estudantis (PRAE) – Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil;

^d Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção (PPGBBIO)– Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil.

^e Programa de Transtorno Bipolar, Laboratório de Psiquiatria Molecular, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^f Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil;

^g Programa de transtornos do humor, Departamento de Psiquiatria e Neurociências Comportamentais, Universidade McMaster, Hamilton, ON, Canadá;

^h Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM), Porto Alegre, RS, Brazil.

***Autor correspondente**

Fernanda Pedrotti Moreira (fepedrotti@gmail.com)

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Católica de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil.

Rua Gonçalves Chaves, 373, sala 324C

96015-560

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil

Telefone: +55 53 2128 8031

RESUMO

A característica mista (CM) do transtorno bipolar (TB) representa a forma mais grave da doença. O TB leva ao declínio cognitivo, processo esse conhecido como neuroprogressão, que parece ser agravado pelo aumento dos níveis séricos de CCL11, citocina relacionada à neuroprogressão. O TB também tem alta prevalência de síndrome metabólica (SM) e que, por gerar inflamação, pode contribuir para o aumento dos níveis de CCL11 impactando na gravidade do transtorno, em especial, da CM. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito mediador da SM na relação entre os níveis de CCL11 e a CM do TB, em um estudo base populacional. Este é um estudo transversal que incluiu 184 adultos jovens, sendo 92 com TB e 92 controle populacional, pareados por sexo e idade. O diagnóstico do TB foi avaliado utilizando a *Mini Internacional Neuropsychiatric Interview – PLUS*. A CM foi definida de acordo com os critérios do DSM-IV. A SM foi definida de acordo com o *National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III)*. Os níveis séricos de CCL11 foram analisados pelo método de análise multiplex sistema Luminex 200™ system. O modelo de mediação foi testado usando o módulo MedMod do programa JAMOVI 2.4.8. A análise de mediação indicou uma tendência à significância da SM como mediadora entre CCL11 e a CM ($p=0.065$). Os indivíduos com CM, com SM, podem ter uma neuroprogressão acelerada devido a influência da SM nos níveis de CCL11, portanto, avaliar a presença de SM nessa população e realizar intervenções precoces impedindo o seu desenvolvimento, podem ser formas efetivas de retardar os prejuízos cognitivos relacionados à essa citocina.

Palavras-chaves: característica mista; neuroprogressão; CCL11; eotaxina-1; síndrome metabólica; mediação;

1. INTRODUÇÃO

A característica mista (CM) do transtorno bipolar (TB) é definida como o episódio do transtorno onde os sintomas depressivos e maníacos coexistem (Solé *et al.*, 2017). Este episódio é altamente prevalente no TB ocorrendo em cerca de 40% desses indivíduos (Fagiolini *et al.*, 2015). A CM apresenta a forma mais grave do transtorno e está associada a idade mais precoce de início, piores resultados clínicos, maior resistência ao tratamento, maiores taxas de comorbidades, e um curso e prognóstico mais graves da doença (Rosenblat *et al.*, 2016; Solé *et al.*, 2017).

Evidências robustas têm mostrado que pacientes com transtornos psiquiátricos apresentam alterações nos mecanismos imunoinflamatórios, geralmente indicando uma inflamação sistêmica de baixo grau (Teixeira *et al.*, 2018; Misiak *et al.*, 2020; Ivanovska *et al.*, 2020). Alterações na corrente sanguínea de pacientes bipolares já foram relatadas e pesquisas têm focado sua atenção no papel das citocinas pró e antiinflamatórias na fisiopatologia do TB (Misiak *et al.*, 2020). Ademais, o aumento das citocinas pró-inflamatórias já foi notada em diferentes fases deste transtorno (Sayana *et al.*, 2017). Especificamente, uma citocina pró-inflamatória que tem sido destacada é a quimiocina eotaxina-1 (CCL11).

A CCL11 é uma citocina capaz de induzir a quimiotaxia por possuir um forte efeito quimioatrativo sobre os eosinófilos, levando ao seu acúmulo em locais de inflamação (Magalhães *et al.*, 2014). Todavia, estudos recentes também demonstraram seu papel associado ao envelhecimento, à neurogênese, à neurodegeneração e ao déficit cognitivo, quando encontrado em maiores níveis circulantes (Villeda *et al.*, 2011; Teixeira *et al.*, 2018; Ivanovska *et al.*, 2020). Essa associação pode ser confirmada pelo fato de que essa quimiocina consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), além de neurônios e células gliais apresentarem receptores para ela (Magalhães *et al.*, 2014; Teixeira *et al.*, 2018).

Um estudo que avaliou os níveis de quimiocinas em pacientes com TB, em comparação com controles saudáveis, encontrou nos pacientes com TB níveis séricos mais elevados de CCL11 (Barbosa *et al.*, 2013), e outro estudo com o mesmo objetivo porém em pacientes com TB em estágios iniciais e avançados comparado com um grupo controle, encontrou níveis elevados de CCL11 apenas nos pacientes em estágio avançado, resultado este que vai ao encontro da literatura que aponta para os prejuízos cognitivos progressivos que ocorrem ao longo da doença (neuroprogressão), e que CCL11 parece estar relacionado (Panizzutti *et al.*, 2015; Miller *et al.*, 2016).

Ao mesmo tempo em que indivíduos com TB tendem a apresentar alterações dos seus mecanismos imunoinflamatórios, eles também apresentam uma alta prevalência de distúrbios metabólicos, e a disfunção imunológica crônica parece contribuir significativamente para isto (Silarova *et al.*, 2015, Fries *et al.*, 2019). A síndrome metabólica (SM), caracterizada por um conjunto de alterações metabólicas (NCEP/ATPIII), parece estar associada a maiores níveis séricos de CCL11 como mostrou um estudo que fez essa avaliação, comparando um grupo com e outro sem SM, e encontrou que os níveis de CCL11 estavam aumentados no grupo com SM (Loughrey *et al.*, 2013). A SM é uma doença que tem sido associada a uma apresentação mais grave do TB e que tem uma prevalência em torno de 37% nesses indivíduos (Grundy *et al.*, 2005; Moreira *et al.*, 2017), sendo que entre os que apresentam TB com CM essa prevalência parece ser maior (Chen *et al.*, 2018).

No entanto, até o nosso conhecimento, estudos relacionando CCL11 e a SM com o TB, especialmente a CM, não foram explorados. A maioria dos estudos encontrados relacionam apenas dois desses componentes e em diferentes contextos. Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar o efeito mediador da síndrome metabólica na relação entre os níveis de CCL11 e a característica mista do transtorno bipolar, em um estudo base populacional.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Delineamento e amostra

Trata-se de um estudo transversal com amostra pareada, aninhada, à segunda fase de um estudo de coorte de base populacional. Originalmente, foram recrutados 1.560 jovens adultos entre 2007 e 2009. A segunda fase ocorreu entre 2012 e 2014, aproximadamente cinco anos após a primeira fase. Todos os jovens que participaram da primeira fase foram convidados a participar da segunda fase. Todos os detalhes do estudo original foram publicados (Jansen *et al.*, 2011).

Para fins do presente estudo, a seleção do grupo controle (n=92) foi realizada a partir da exclusão de todos os indivíduos que apresentavam transtorno depressivo maior atual, risco de suicídio atual, transtorno distímico atual, episódio (hipo)maníaco atual, transtorno de pânico atual, fobia social atual, transtorno obsessivo-compulsivo atual, transtorno de estresse pós-traumático atual, transtorno de ansiedade generalizada atual, episódio depressivo atípico atual e transtorno de ansiedade com ataques. Também foram excluídos os indivíduos que faziam uso ou tinham dependência de substâncias lícitas ou ilícitas e indivíduos que faziam uso de

regulador de humor e antipsicóticos. Posteriormente, foram pareados por sexo e idade com o grupo TB (n=92).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) sob protocolo número 2008/118.

2.2 Avaliação Clínica

Uma equipe especializada (psiquiatra e psicóloga) entrevistou os indivíduos incluídos e registrou informações sobre idade, sexo, anos de escolaridade, ocupação atual e status de relacionamento. Também foram registradas informações sobre o nível socioeconômico de todos os participantes realizado por meio da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (ABEP, 2008). O diagnóstico do TB e a presença de episódio atual (hipo)maníaco ou depressivo foi realizado utilizando a Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS (MINI-PLUS) (Amorin *et al.*,1998). As CM foram definidas de acordo com os critérios do DSM-IV.

2.3 Definição da SM

A SM foi definida de acordo com os critérios modificados pelo National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III (NCEP / ATP III) (Cleeman, 2001). Foram realizadas medidas antropométricas para a avaliação da síndrome metabólica, que incluem circunferência da cintura, altura e peso corporal.

2.4 Análise dos dados

Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS versão 20.0. Foi utilizado o teste qui-quadrado para associação entre as variáveis categóricas sociodemográficas e clínicas, bem como a presença de SM, com as CM. Os resultados destas variáveis foram representados por frequência absoluta (n) e relativa (%). Para associação com a presença de características mistas, com as variáveis numéricas de distribuição normal na curva de Gauss, idade e anos de educação, foi utilizado o teste-t e seus valores foram representados por média e desvio-padrão. Os níveis séricos de CCL11 foram analisados utilizando o método de análise multiplex sistema Luminex 200TM system (Luminex, Austin, TX, USA), utilizando kit comercial (ThermoFisher Scientific, Estados Unidos) e expressos em pg/mL.

Investigamos a presença de SM como mediador da associação entre níveis de CCL11 e o TB, com e sem a CM. Primeiro, testamos a associação entre SM e CCL11, bem como SM e TB, com e sem a CM. O modelo de mediação foi testado usando o módulo MedMod do

programa JAMOVI 2.4.8, que nos permitiu avaliar a mediação para desfecho dicotômico (CM). Utilizamos o método Delta para avaliar a significância estatística da mediação. O método Delta é um método não paramétrico que usa a distribuição de delta para estimar os intervalos de confiança para o efeito indireto. O efeito indireto é a diferença entre o efeito total e o efeito direto de uma variável independente sobre uma variável dependente.

O modelo de mediação é apresentado na Figura 2. O coeficiente c' representa o efeito de X (preditor) em Y (desfecho), depois de controlar para o efeito de M (mediador; aqui SM). O coeficiente a representa o efeito da CCL11 no mediador, e o coeficiente b representa o efeito do mediador na CM do TB. Dessa forma, o efeito mediado (ou efeito indireto) da CCL11 na CM do TB através da SM é representado por ab . O efeito total da CCL11 sobre a CM do TB (incluindo o efeito indireto e direto) é estimado como $ab + c'$, e a proporção mediada é estimada pela equação $ab / (c' + ab)$ de forma a avaliar a magnitude do efeito indireto.

Para avaliar o impacto de CCL11 na SM e na CM, empregamos análises de regressão linear estimando o coeficiente β . Para avaliar o efeito de SM na CM, utilizou-se a regressão logística tendo a métrica log-odds como medida de efeito, sendo estimado seu erro-padrão (EP). Para a análise ajustada, apenas as variáveis com $p < 0.200$ na análise bruta foram incluídas na mediação como potenciais fatores de confusão. Para todos os testes estatísticos foram consideradas associações significativas quando $p < 0.05$.

3. RESULTADOS

Este estudo incluiu uma amostra de 184 adultos jovens, pareados por sexo e idade, sendo destes 92 com diagnóstico de TB e 92 controles populacionais. Entre os indivíduos com TB, 28 (30.4%) apresentavam CM.

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas e clínicas da amostra. Do total da amostra a maioria dos indivíduos eram do sexo feminino (72.8%), com média de idade de 25.79 anos e média de escolaridade de 9.73 anos. A maioria relatou ter um companheiro (74.7%), estar trabalhando (68.8%) e correspondiam às classes socioeconômicas A ou B (49.4%).

Em relação às características clínicas avaliadas foi observado que entre os indivíduos com CM, o uso de medicação psiquiátrica ao longo da vida foi maior quando comparado aos indivíduos sem CM e ao controle populacional (78.6% vs 47.6% vs 8.7%, respectivamente, $p \leq 0.001$). Ainda, foi observado que entre os indivíduos com CM a prevalência de SM foi de

55.0%, já entre aqueles sem CM, a prevalência de SM foi de 45.0%, sendo essa associação estatisticamente significativa ($p \leq 0.001$).

Além disso, houve uma associação significativa entre os níveis séricos de CCL11 e a SM (Figura 1). Assim, procuramos investigar se a SM mediava a relação entre CCL11 e a CM (Figura 2).

Primeiro, a análise não demonstrou nenhum efeito direto da CCL11 na CM ($p > 0.05$) (coeficiente c'). Já os resultados dos coeficientes a e b da mediação mostraram que CCL11 influenciou negativamente a SM ($\beta = -0.20$, $p = 0.007$), ao mesmo tempo que a SM influenciou positivamente a CM (log odds = 2.43, EP = 0.53, $p \leq 0.001$). Os coeficientes ab demonstram que houve um efeito indireto significativo através do mediador ($\beta = -0.08$, $p = 0.017$; Figura 2A) (com proporção mediada de 78.3%). Na análise ajustada, o efeito indireto apresentou uma tendência a significância ($\beta = -0.04$, $p = 0.065$; Figura 2B).

4. DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou o efeito mediador da SM na relação entre CCL11 e a característica mista do TB em adultos jovens. Os resultados mostraram que a SM medeia a relação entre CCL11 e a característica mista do TB. Ainda, encontramos uma associação estatisticamente significativa entre os níveis de CCL11 e a ausência de SM, assim como entre os níveis de CCL11 e os indivíduos com característica mista que não apresentavam SM.

Nosso estudo também encontrou que entre os indivíduos com CM a prevalência de uso de medicação psiquiátrica ao longo da vida e a presença de SM é maior do que quando comparado com os outros grupos. Resultados semelhantes são encontrados na literatura (Patel *et al.*, 2022; Chen *et al.*, 2018). A CM representa uma condição clínica desafiadora, tendo em vista que evidências mostram que pacientes com TB que têm CM tendem a apresentar uma forma mais grave do transtorno, um curso pior da doença e maiores taxas de comorbidades quando comparado aos pacientes sem a CM (Solé *et al.*, 2017). Somado a isto, comorbidades metabólicas, como a SM, tem mostrado uma relação bidirecional com a prevalência e gravidade do TB (Gimenéz-Palomo *et al.*, 2022), no entanto, são escassos os estudos que investigam essa relação diretamente com a CM do TB.

Níveis aumentados de CCL11 têm sido observados no TB, mais precisamente em estágios avançados da doença (Panizzutti *et al.*, 2015). De acordo com a literatura, estudos sobre esta citocina são relevantes, pois seus níveis aumentados parecem estar relacionados com déficits na plasticidade sináptica, neurogênese e cognição, além de estar associada a

marcadores de envelhecimento (Villeda *et al.*, 2011; Teixeira *et al.*, 2018). Em nosso estudo não encontramos uma associação significativa entre os níveis de CCL11 com o TB e características mistas do TB, no entanto, salienta-se que nossa amostra é composta por adultos jovens, o que pode justificar a ausência de significância.

Além disso, a CCL11 também parece apresentar uma relação com a SM. Sendo a SM associada à inflamação sistêmica de baixo grau e, sendo a CCL11 uma quimiocina que tem como ação principal o recrutamento de eosinófilos para locais inflamatórios, faz sentido pensar que existe uma associação entre elas. Neste sentido, um estudo que investigou os níveis séricos de várias quimiocinas, incluindo CCL11, em indivíduos com SM, encontrou nestes indivíduos níveis aumentados desta citocina em comparação com o grupo controle (Loughrey *et al.*, 2013). Por outro lado, um outro estudo mais recente que tinha como objetivo caracterizar o comportamento das células imunes na SM, descobriu que apesar destes pacientes terem apresentado maior percentual de eosinófilos circulantes do que o grupo controle, eles não apresentavam diferenças nos níveis plasmáticos de CCL11 (Marques *et al.*, 2019).

Em nosso estudo, os níveis de CCL11 estavam diminuídos nos indivíduos com SM. Este achado também pode ter como uma possível justificativa a média de idade da nossa população, pois CCL11, como dito anteriormente, é uma citocina que está associada ao envelhecimento. Nos dois estudos citados (Loughrey *et al.*, 2013 e Marques *et al.*, 2019), as médias de idade eram 49 e 52 anos, respectivamente, em contrapartida nossa amostra tem em média 25 anos. Nosso resultado parece ir ao encontro da ideia de que CCL11 não parece ter uma tendência em aumentar em indivíduos mais jovens.

No que tange ao resultado da mediação, a SM parece representar um elo importante entre CCL11 e a CM, apresentando um efeito mediador de 78.3%. Após o ajuste para medicação, ainda assim o resultado mostra uma tendência da SM como mediadora. A SM, sendo um distúrbio metabólico que gera uma inflamação crônica de baixo grau, eleva os níveis séricos da citocina pró-inflamatória CCL-11, que está relacionada com a neurodegeneração (neuroprogressão) e, assim, em indivíduos com TB, a SM colaboraria para aceleração da neurodegeneração e, conseqüentemente, para o aumento da presença da CM do TB, estando estas características associadas a um quadro mais grave e pior prognóstico. No entanto, a literatura é escassa acerca da investigação dessas três relações e, até o momento, encontramos apenas estudos que abordam essas relações de maneira separada. A compreensão destas relações é importante para avançar no entendimento do papel de CCL11 na CM do TB.

A análise de mediação é uma ferramenta que permite entender melhor a relação das variáveis de interesse. Em nosso estudo, foi demonstrado que a SM tem uma participação

representativa como mediadora e que apenas na sua presença é que CCL11 e a CM passam a ter uma relação. O papel da SM no TB já é bem conhecido e estabelecido na literatura, mas sua influência mediando a relação do TB com outras alterações metabólicas e inflamatórias, como é o caso de CCL11, é pouco visto em estudos, principalmente em se tratando da CM. O único estudo encontrado que utilizou a SM e seus parâmetros metabólicos como mediador no TB, analisou sua influência nos níveis de ácido úrico destes indivíduos, e da mesma forma, sem analisar a CM (Bartoli et al., 2016).

A relação entre CCL11 e a SM ainda precisa ser mais explorada. Na literatura foram encontrados poucos estudos relacionando estas variáveis e ainda assim os resultados não vão para a mesma direção (Loughrey *et al.*, 2013 e Marques *et al.*, 2019). De toda a forma, nosso estudo encontrou uma associação significativa entre elas e essa relação impacta na CM. Como citado anteriormente, a CM representa a forma mais grave de manifestação do transtorno estando associada a diversos prejuízos na vida do indivíduo, tanto em âmbito pessoal como social, e alterações dos níveis de CCL11 nestes indivíduos podem predizer um curso de doença ainda mais grave por indicar uma aceleração dos danos neurológicos levando a maiores prejuízos cognitivos e vindo a gerar um custo alto para o sistema de saúde.

Nossos achados devem ser interpretados considerando algumas limitações. A primeira limitação diz respeito ao tamanho da amostra, o que pode ter impactado na precisão dos nossos resultados. Novos estudos com amostras maiores devem ser realizados para termos uma maior compreensão e clareza dos caminhos e fatores envolvidos na mediação realizada pela SM. A segunda limitação é que nossa população amostral vem de uma coorte composta por adultos jovens, o que nos impede de analisar e comparar os resultados com outras faixas etárias. A terceira limitação é que este estudo tem um desenho transversal, o que nos impede de ter uma verdadeira relação causal. Por outro lado, um dos pontos fortes do nosso estudo é que este é um estudo de base populacional. Outro ponto é que, ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo da literatura a investigar a SM como mediadora na relação entre CCL11 e a CM do TB.

5. CONCLUSÃO

A característica mista representa a forma mais grave do TB levando os indivíduos a piores quadros clínicos. Os indivíduos com CM, com SM, podem ter uma neuroprogressão acelerada devido a influência da SM nos níveis de CCL11, portanto, avaliar a presença de SM nessa população e realizar intervenções precoces impedindo o seu desenvolvimento, podem ser

formas efetivas de retardar os prejuízos cognitivos, que estes indivíduos já sofrem, mas que podem ser agravados pelo aumento dos níveis de CCL11.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Reconhecimentos

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Referências

- Amorin, P., Lecrubier, Y., Weiller, E., Hergueta, T., Sheehan, D., 1998. DSM-III-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CID1. *Eur Psychiatq* 1998; 13: 26-34
- Barbosa, I.G., Rocha, N.P., Bauer, M.V., Miranda, A.S., Huguet, R.B., Reis, H.J., Zunszain, P.A., Horowitz, M.A., Pariante, C.M., Teixeira, A.L., 2013. Chemokines in bipolar disorder: Trait or state? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2013) 263:159–165. doi: 10.1007/s00406-012-0327-6
- Bartoli, F., Crocamo, C., Gennaro, G. M., Castagna, G., Trotta, G., Clerici, M., & Carrà, G. (2016). Exploring the association between bipolar disorder and uric acid: A mediation analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 84, 56–59. doi:10.1016/j.jpsychores.2016.03.014
- Chen, J., Chen, H., Feng, J., Zhang, L., Li, J., Li, R., ... Huang, X.-F. (2018). Association between hyperuricemia and metabolic syndrome in patients suffering from bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 18(1). doi:10.1186/s12888-018-1952-z
- Cleeman J., 2001. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, May 16, 2001 – Vol 285, Nº 19.
- Fagiolini, A., Coluccia, A., Maina, G., Forgiione, R.N., Goracci, A., Cuomo, A., Young, A.H., 2015. Diagnosis, Epidemiology and Management of Mixed States in Bipolar Disorder. *CNS Drugs* (2015) 29:725–740.
- Fries, G. R., Walss-Bass, C., Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019). Revisiting inflammation in bipolar disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 177, 12–19. doi:10.1016/j.pbb.2018.12.006
- Gimenez-P., A., Gomes-C., S., Dodd, S., Pachiarotti, I., Verdolini, N., Vieta, E., Berk, M., 2022. Does metabolic syndrome or its component factors alter the course of bipolar disorder? A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 132, p. 142-153, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.026>
- 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., Spertus, J.A., Costa, F., 2005. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 11:2735-2752.

Ivanovska, M., Abdi, Z., Murdjeva, M., Macedo, D., Maes, A., Maes, M., 2020. CCL-11 or Eotaxin-1: An Immune Marker for Ageing and Accelerated Ageing in Neuro-Psychiatric Disorders. *Pharmaceuticals* 2020, 13, 230; doi:10.3390/ph13090230

Jansen, K., Ores, L.C., Cardoso, T.A., Lima, R.C., Souza, L.D.M., Magalhães, P.V.S., Pinheiro, R.T., Silva, R.A., 2011. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *Journal of Affective Disorders* 130 (2011) 328–333.

Loughrey, B. V., McGinty, A., Young, I. S., McCance, D. R., & Powell, L. A. (2013). Increased circulating CC chemokine levels in the metabolic syndrome are reduced by low-dose atorvastatin treatment: evidence from a randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology*, 79(6), 800–806. doi:10.1111/cen.12113

Magalhaes, P. V. S., Jansen, K., Stertz, L., Ferrari, P., Pinheiro, R. T., da Silva, R. A., & Kapczinski, F. (2014). Peripheral eotaxin-1 (CCL11) levels and mood disorder diagnosis in a population-based sample of young adults. *Journal of Psychiatric Research*, 48(1), 13–15. doi:10.1016/j.jpsychires.2013.10.007

Marques, P., Collado, A., Martínez-Hervás, S., Domingo, E., Benito, E., Piqueras, L., Real, J.T., Ascaco, J.F., Sanz, M.-J. (2019). Systemic Inflammation in Metabolic Syndrome: Increased Platelet and Leukocyte Activation, and Key Role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Axes in Arterial Platelet-Proinflammatory Monocyte Adhesion. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 708. doi:10.3390/jcm8050708

Miller, T. H. (2016). Bipolar Disorder. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 43(2), 269–284. doi:10.1016/j.pop.2016.02.003

Misiak, B., Bartoli, F., Carrà, G., Małecka, M., Samochowiec, J., Jarosz, K., Banik, A., Stańczykiewicz, B. (2020). Chemokine alterations in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.013

Moreina, F.P., Jansen, K., Cardoso, T.A., Mondin, T.C., Magalhães, P.V.S., Kapczinski, F., Souza, L.D.M., Silva, R.A., Osés, J.P., Wiener, C.D., 2017. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study. *Journal of Psychiatric Research* (2017), doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.025.

Panizzutti, B., Gubert, C., Schuh, A. L., Ferrari, P., Bristot, G., Fries, G. R., Massuda, R., Walz, J., Rocha, N.P., Berk, M., Teixeira, A.L., Gama, C. S. (2015). Increased serum levels of eotaxin/CCL11 in late-stage patients with bipolar disorder: An accelerated aging biomarker? *Journal of Affective Disorders*, 182, 64–69. doi:10.1016/j.jad.2014.12.010

- Patel, S., Meller, M.R, Kapczinski, F., Cardoso, T.A., 2022. Obesity and mixed features in bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Research Communications* 2 (2022) 100062. <https://doi.org/10.1016/j.psycom.2022.100062>
- Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2016). Treatment of mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectrums*, 22(02), 141–146. doi:10.1017/s1092852916000547
- Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., Giridharan, V. V., Teixeira, A. L., Quevedo, J., & Barichello, T. (2017). A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 160–182. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.03.018
- Silarova, B., Giltay, E. J., Van Reedt Dortland, A., Van Rossum, E. F. C., Hoencamp, E., Penninx, B. W. J. H., & 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(4), 391–398. doi:10.1016/j.jpsychores.2015.02.010
- Solé, E., Garriga, M., Valentí, M., & Vieta, E. (2016). Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectrums*, 22(02), 134–140. doi:10.1017/s1092852916000869
- Teixeira, A. L., Gama, C. S., Rocha, N. P., & Teixeira, M. M. (2018). Revisiting the Role of Eotaxin-1/CCL11 in Psychiatric Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9. doi:10.3389/fpsy.2018.00241
- Villeda, S. A., Luo, J., Mosher, K. I., Zou, B., Britschgi, M., Bieri, G., Stan, T.M, Fainberg, N., Ding, Z., Eggel, A., Lucin, K.M., Czirr, E., Park, J-C, Després-Couillard, S., Aigner, L., Ge Li, Peskind, E.R., Kaye, J.A., Quinn, J.F., Galasko, D.R., Xie, X.S., Rando, T.A., Wyss-Coray, T. (2011). The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*, 477(7362), 90–94. doi:10.1038/nature10357

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas da amostra (n = 184).

Características	Amostra total (n=184)	Controle populacional (n=92)	TB sem Característica mista (n=54)	TB com Característica mista (n=28)	p-valor
Sexo^a					0.328
<i>Masculino</i>	48 (27.2%)	25 (27.2%)	18 (33.3%)	5 (17.9%)	
<i>Feminino</i>	126 (72.8%)	67 (72.8%)	36 (66.7%)	23 (82.1%)	
Idade^b	25.79 ± 2.10	25.79 ± 2.10	25.94 ± 2.07	25.43 ± 2.17	0.338
Anos de educação^b	9.73 ± 2.89	9.52 ± 2.84	9.98 ± 2.87	9.25 ± 2.91	0.280
Tem um parceiro^a					0.091
<i>Não</i>	44 (25.3%)	17 (18.5%)	18 (33.3%)	9 (32.1%)	
<i>Sim</i>	130 (74.7%)	75 (81.5%)	36 (66.7%)	19 (67.9%)	
Atualmente trabalhando ou estudando^a					0.326
<i>Não</i>	54 (31.2%)	24 (26.4%)	19 (35.2%)	11 (39.3%)	
<i>Sim</i>	119 (68.8%)	67 (73.6%)	35 (64.8%)	17 (60.7%)	
Status Socioeconômico^{a*}					0.022
A ou B (Alto)	85 (49.4%)	53 (58.2%)	24 (45.3%)	8 (28.6%)	
C	77 (44.8%)	36 (39.6%)	25 (47.2%)	16 (57.1%)	
D ou E (Baixo)	10 (5.8%)	2 (2.2%)	4 (7.5%)	4 (14.3%)	
Uso de medicamentos psiquiátricos ao longo da vida^{a*}					≤0.001
<i>Não</i>	119 (68.8%)	84 (91.3%)	29 (54.7%)	6 (21.4%)	
<i>Sim</i>	54 (31.2%)	8 (8.7%)	24 (45.3%)	22 (78.6%)	
Síndrome Metabólica^{a*}	20 (12.2%)	0	9 (45.0%)	11 (55.0%)	≤0.001

*Variáveis com *missing* no grupo sem características mistas

^a teste qui-quadrado, representado por frequência absoluta (n) e relativa (%)

^b teste t, representado por média e desvio-padrão (±)

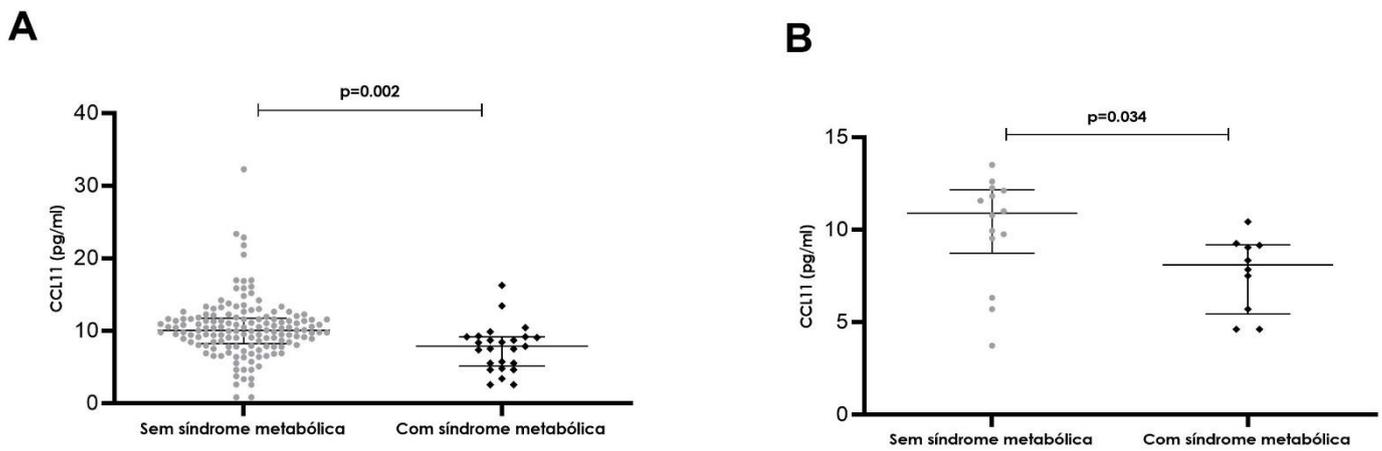


Figura 1. Níveis séricos de CCL11 na amostra. **(A)** Representa os níveis séricos de CCL11 de todos os indivíduos com transtorno bipolar, de acordo com a presença de síndrome metabólica. **(B)** Representa os níveis séricos de CCL11 apenas entre os indivíduos com característica mista, com e sem síndrome metabólica.

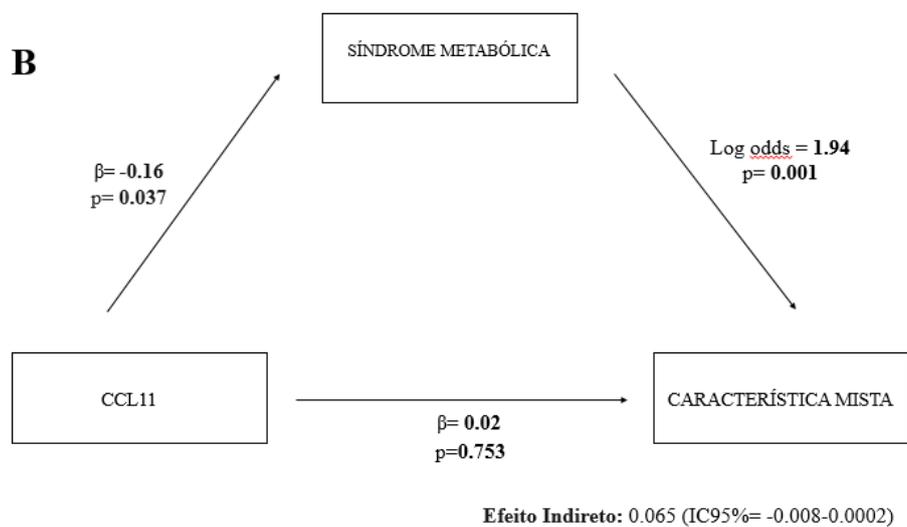
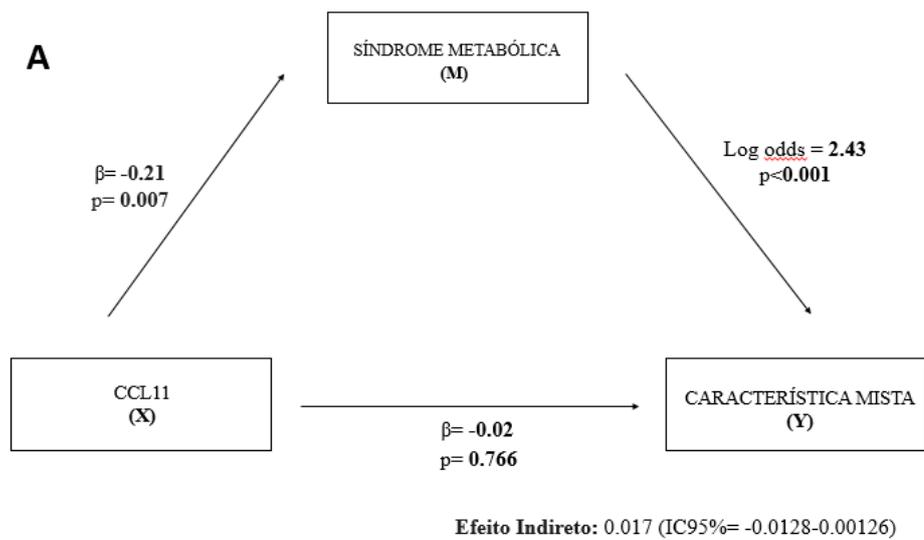


Figura 2. A síndrome metabólica medeia a relação entre CCL11 e a característica mista do transtorno bipolar. **(A)** Representa o modelo de mediação sem análise ajustada. **(B)** Representa o modelo de mediação com análise ajustada para medicação.

ANEXOS

ANEXO A



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"*

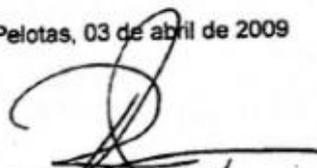
Investigador(a) principal: Ricardo Azevedo da Silva

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 B

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. Informe 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 Paciente: _____

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 C

Universidade Católica de Pelotas

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento

Pesquisa: Comportamento de saúde em jovens da zona urbana de Pelotas, RS.

REC: _ _ _ _

Data da Entrevista : __/__/__

1. Sexo do entrevistado:

(1) masculino

(2) feminino

2. Qual é a tua data de nascimento? __ __/__ __/__ __

3. Quantos anos completos o(a) Sr(a). tem? __ __

4. Tu estás estudando (ou estudaste) este ano?

(0) não

(1) sim > Em que série tu estás? ____série do ____grau

SE NÃO:

5. Tu já estudaste na escola alguma vez?

(0) não

(1) sim > Até que série completaste (foste aprovado)? ____série do ____ grau

(8) NSA

6. Alguma vez tu trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca?

(0) não > PULE PARA PERGUNTA 7

(1) sim

a) Que idade tu tinhas na primeira vez em que trabalhaste ? __ __ anos

b) Estás trabalhando atualmente? (0) não (1) sim (8) NSA

7. Você tem irmãos ou irmãs?

(Considerar como sim mesmo que o(a) entrevistado(a) disser que seus irmãos já morreram)

- (0) não
- (1) sim

8. Quantos irmãos ou irmãs você tem? ____ irmãos

(Insira 99 se o(a) entrevistado(a) não souber responder.)

9. Você tem filhos ou filhas?

- (0) não
- (1) sim

10. Quantos filhos ou filhas você tem? ____ filhos

11. Quais são as pessoas que moram na tua casa?

- | | | |
|-----------------|--------|------------------------|
| Pai: | (0)não | (1) sim |
| Mãe: | (0)não | (1)sim |
| Companheiro(a): | (0)não | (1)sim |
| Irmãos: | (0)não | (1)sim, quantos? __ __ |
| Filhos: | (0)não | (1)sim, quantos? __ __ |
| Outras pessoas: | (0)não | (1)sim, quantos? __ __ |

❖ **Agora vamos falar sobre teus familiares:**

12. Há alguém com história de doença psiquiátrica na tua família?

- (0)não (1)sim (8) NSA (PULAR PARA QUESTÃO 13)

a) A sua mãe?

- (0) não (1)sim (8) NSA (pular para os outros familiares)

Qual doença psiquiátrica a sua mãe teve ou tem?

- (1) Retardo mental
- (2) Transtornos de déficit de atenção
- (3) Demência (Alzheimer, Parkinson, etc)
- (4) Abuso ou dependência de substâncias (álcool, cocaína, maconha, etc)
- (5) Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos
- (6) Depressão
- (7) Transtorno bipolar
- (8) Transtornos de ansiedade

- (9) Transtornos sexuais
- (10) Transtornos de alimentação
- (11) Transtornos do sono
- (12) Transtornos da personalidade
- (13) Outros transtornos comportamentais
- (99) NSA

A sua mãe usou ou usa medicamento psiquiátrico?

- (0) não (1) sim (99) NSA

A sua mãe já foi internada em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica?

- (0) não (1) sim (99) NSA

A sua mãe já manifestou a vontade de estar morta?

- (0) não (1) sim

A sua mãe já tentou suicídio?

- (0) não (1) sim (99) NSA

Quantas vezes? ____ vezes

b) a) O seu pai?

- (0) não (1) sim (99) NSA (pular para os outros familiares)

Qual doença psiquiátrica o seu pai teve ou tem?

- (1) Retardo mental
- (2) Transtornos de déficit de atenção
- (3) Demência (Alzheimer, Parkinson, etc)
- (4) Abuso ou dependência de substâncias (álcool, cocaína, maconha, etc)
- (5) Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos
- (6) Depressão
- (7) Transtorno bipolar
- (8) Transtornos de ansiedade
- (9) Transtornos sexuais
- (10) Transtornos de alimentação
- (11) Transtornos do sono
- (12) Transtornos da personalidade
- (13) Outros transtornos comportamentais

(99) NSA

O seu pai usou ou usa medicamento psiquiátrico?

(0)não (1)sim (8) NSA

O seu pai já foi internado em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica?

(0)não (1)sim (8) NSA

O seu pai já manifestou a vontade de estar morto?

(0)não (1)sim

O seu pai já tentou suicídio?

(0)não (1)sim (8) NSA

Quantas vezes? ____ vezes

c) O(s) seu(s) irmão(s) ou irmã(s)?

(0) não (1)sim (8) NSA (pular para os outros familiares)

Qual doença psiquiátrica o(s) seu(s) irmão(s) teve ou tiveram?

(1) Retardo mental

(2) Transtornos de déficit de atenção

(3) Demência (Alzheimer, Parkinson, etc)

(4) Abuso ou dependência de substâncias (álcool, cocaína, maconha, etc)

(5) Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos

(6) Depressão

(7) Transtorno bipolar

(8) Transtornos de ansiedade

(9) Transtornos sexuais

(10) Transtornos de alimentação

(11) Transtornos do sono

(12) Transtornos da personalidade

(13) Outros transtornos comportamentais

(99) NSA

O(s) seu(s) irmão(s) usou ou usaram medicamento psiquiátrico??

(0)não (1)sim (99) NSA

O(s) seu(s) irmão(s) já foi ou foram internado(s) em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica?

(0)não (1)sim (99) NSA

O(s) seu(s) irmão(s) já manifestou ou manifestaram a vontade de estar(em) morto(s)??

(0)não (1)sim

O(s) seu(s) irmão(s) já tentou ou tentaram suicídio?

(0)não (1)sim (99) NSA

Quantas vezes? ____ vezes

d) O(s) seu(s) filho(s) ou filha(s)?

(0) não (1)sim (8) NSA (pular para os outros familiares)

Qual doença psiquiátrica o(s) seu(s) filho(s) teve ou tiveram?

(1) Retardo mental

(2) Transtornos de déficit de atenção

(3) Demência (Alzheimer, Parkinson, etc)

(4) Abuso ou dependência de substâncias (álcool, cocaína, maconha, etc)

(5) Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos

(6) Depressão

(7) Transtorno bipolar

(8) Transtornos de ansiedade

(9) Transtornos sexuais

(10) Transtornos de alimentação

(11) Transtornos do sono

(12) Transtornos da personalidade

(13) Outros transtornos comportamentais

(14) NSA

O(s) seu(s) filho(s) usou ou usaram medicamento psiquiátrico?

(0)não (1)sim (99) NSA

O(s) seu(s) filho(s) já foi ou foram internado(s) em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica?

(0)não (1)sim (99) NSA

O(s) seu(s) filho(s) já manifestou ou manifestaram a vontade de estar(em) morto(s)?

(0)não (1)sim

O(s) seu(s) filho(s) já tentou ou tentaram suicídio?

(0)não (1)sim (99) NSA

Quantas vezes? ____ vezes

e) Outro familiar seu (avô, avó, tios ou primos)?

(0) não (1)sim (99) NSA (pular para os outros familiares)

Qual doença psiquiátrica o(s) seu(s) outro(s) familiar(es) teve ou tiveram??

(1) Retardo mental

(2) Transtornos de déficit de atenção

(3) Demência (Alzheimer, Parkinson, etc)

(4) Abuso ou dependência de substâncias (álcool, cocaína, maconha, etc)

(5) Esquizofrenia e outros transtornos psicóticos

(6) Depressão

(7) Transtorno bipolar

(8) Transtornos de ansiedade

(9) Transtornos sexuais

(10) Transtornos de alimentação

(11) Transtornos do sono

(12) Transtornos da personalidade

(13) Outros transtornos comportamentais

(99) NSA

O(s) seu(s) outro(s) familiar(es) usou ou usa medicamento psiquiátrico?

(0)não (1)sim (99) NSA

O(s) seu(s) outro(s) familiar(es) já foi internado em hospital psiquiátrico ou comunidade terapêutica?

(0)não (1)sim (99) NSA

Algum familiar seu já manifestou a vontade de estar morto OU já tentou suicídio?

(0)não (1)sim (99) NSA

Qual familiar?

(1) Avô paterno (5) Tio(a) paterno(a)

(2) Avó paterna (6) Tio(a) materno(a)

(3) Avô materno (7) Primo(s)

(4) Avó materna (8) Outros

(99) NSA

Algum outro familiar já tentou suicídio?

Selecione NSA se a resposta for NÃO.

(1) Avô paterno (5) Tio(a) paterno(a)

(2) Avó paterna (6) Tio(a) materno(a)

(3) Avô materno (7) Primo(s)

(4) Avó materna (8) Outros

(99) NSA

❖ ABEP

13. Qual a escolaridade do chefe da família?

(1) Nenhuma ou até 3a série (primário incompleto)

(2) 4a série (primário completo) ou 1o grau (ginasial) incompleto

(3) 1o grau (ginasial) completo ou 2o grau (colegial) incompleto

(4) 2o grau (colegial) completo ou nível superior incompleto

(5) Nível superior completo

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" (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 M18), 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

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	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	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	7
	d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
	e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	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. SE A 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	
	SE A 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	
	SE A 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
	SE A 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 SEGUINTE)

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 SEGUINTE, 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
<p>SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO(A)" OU "CHEIO(A) DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUINTE 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).</p>					
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

		Episódio Atual		Episódio Passado										
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								
D3 (SUMÁRIO): HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3 OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL)?		NÃO	SIM	→ NÃO	SIM									
VERIFICAR SE OSSINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO.														
SE D3 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D 3 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>														
D4 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?		NÃO	SIM	INCERTO	NÃO	SIM	INCERTO	12						
SE D4 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D 3 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 SIM PARA EPISÓDIO HIPOMANÍACO SE: D3 (SUMÁRIO) = SIM E D4 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO E D5 = NÃO , E NENHUMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM D3a . ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">EPISÓDIO HIPOMANÍACO</td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>					NÃO	SIM	EPISÓDIO HIPOMANÍACO		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>
NÃO	SIM													
EPISÓDIO HIPOMANÍACO														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													
D7	COTAR SIM PARA EPISÓDIO MANÍACO SE: D3 (SUMÁRIO) = SIM E D4 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO E D5 = SIM OU UMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM D3a . ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">EPISÓDIO MANÍACO</td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>					NÃO	SIM	EPISÓDIO MANÍACO		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>
NÃO	SIM													
EPISÓDIO MANÍACO														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													
D8	COTAR SIM SE: D3 (SUMÁRIO) E D4b E D5 = SIM E D4 (SUMÁRIO) = NÃO ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral</td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>					NÃO	SIM	Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>
NÃO	SIM													
Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral														
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.

SUBTIPOS

Ciclagem Rápida

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

Episódio Misto

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

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.

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

Episódio (Hipo) Maníaco induzido por substância

Atual
Passado

NÃO SIM¹⁴

Ciclagem Rápida

NÃO SIM¹⁵

Episódio Misto

NÃO SIM¹⁶

Padrão Sazonal

NÃO SIM¹⁷

Com remissão completa entre episódios

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 E

Escala de Montgomery

A avaliação deve basear-se em uma entrevista clínica que se inicie com perguntas genéricas sobre sintomas e seja acompanhada de questões mais detalhadas que permitam a avaliação precisa da gravidade. O avaliador deve decidir se a avaliação se situa em graus definidos da escala (0, 2, 4, 6) ou entre eles (1, 3, 5).

1. Tristeza Aparente

Representando desânimo, tristeza e desespero (mais que um abatimento simples e transitório), refletidos na fala, expressão facial a postura. Avalie pela profundidade e incapacidade de alegrar-se.

0. Nenhuma tristeza
- 1.
2. Parece abatido, mas se alegra sem dificuldades.
- 3.
4. Parece triste e infeliz a maior parte do tempo.
- 5.
6. Parece muito triste todo o tempo. Extremamente desanimado.

2. Tristeza Relatada

Representando relatos de humor depressivo, independente de estarem refletidos na aparência. Inclui abatimento, desânimo ou sentimento de desamparo e desesperança. Avalie pela intensidade, duração e grau com que se relata que o humor é influenciado pelos acontecimentos.

0. Tristeza ocasional compatível com as circunstâncias.
- 1.
2. Triste e abatido, mas se alegra sem dificuldades.
- 3.
4. Sentimentos predominantes de tristeza ou melancolia. O humor é ainda influenciado por circunstâncias externas.
- 5.
6. Tristeza, infelicidade ou desânimo contínuos e invariáveis.

3. Tensão Interior

Representando sentimentos de desconforto indefinido, inquietação, agitação interior, tensão mental crescente chegando até pânico, pavor ou angústia. Avaliar de acordo com intensidade, frequência, duração do grau de reassentamento necessário.

0. Tranquilo, somente tensão interior fugaz.
- 1.
2. Sentimentos ocasionais de inquietação e desconforto indefinido.
- 3.
4. sentimentos contínuos de tensão interna ou pânico intermitente que o paciente só consegue dominar com alguma dificuldade.

- 5.
6. Apreensão ou angústia persistente. Pânico incontrolável.

4. Sono Diminuído

Representando a experiência de redução de duração ou profundidade do sono comparadas com o padrão normal próprio do indivíduo quando está bem.

0. Dorme normalmente
- 1.
2. Leve dificuldade para adormecer ou sono discretamente reduzido, leve ou interrompido.
- 3.
4. Sono reduzido ou interrompido por, pelo menos, duas horas.
- 5.
6. Menos de duas ou três horas de sono.

5. Diminuição Do Apetite

Representando o sentimento de perda de apetite quando comparado ao seu normal. Avalie pela perda da vontade de comer ou pela necessidade de forçar-se a comer.

0. Apetite normal ou aumentado.
- 1.
2. Apetite levemente diminuído.
- 3.
4. Sem apetite. A comida não tem sabor.
- 5.
6. É necessário ser sempre persuadido para comer.

6. Dificuldades de Concentração

Representando dificuldades em concluir ou organizar os pensamentos chegando à falta de concentração incapacitante.

Avalie de acordo com a intensidade, a freqüência e o grau de incapacidade resultante.

0. Sem dificuldade para se concentrar.
- 1.
2. Dificuldades ocasionais em concluir ou organizar os pensamentos.
- 3.
4. Dificuldades para se concentrar e sustentar o pensamento, que reduzem a capacidade para ler ou manter uma conversa.
- 5.
6. Incapaz de ler ou conversar, a não ser com grande dificuldade.

7. Lassidão

Representando a dificuldade ou a lentidão para iniciar e realizar atividades rotineiras.

0. Dificilmente apresenta qualquer dificuldade para iniciar atividades. Sem preguiça.
- 1.
2. Dificuldades para iniciar atividades.
- 3.
4. Dificuldades para começar atividades rotineiras simples, que são realizadas à custa de esforço.

- 5.
6. Lassião completa. Incapaz de fazer qualquer coisa sem ajuda.

8. Incapacidade de Sentir

Representando a experiêcia subjetiva de interesse reduzido pelo ambiente ou por atividades que são normalmente prazerosas. A capacidade de reagir com emoção apropriada às circunstâncias ou às pessoas está reduzida.

0. Interesse normal pelo ambiente e pelas outras pessoas.
- 1.
2. Capacidade reduzida de desfrutar interesses rotineiros.
- 3.
4. Perda de interesse pelo ambiente. Perda de sentimentos pelos amigos e conhecidos.
- 5.
6. A experiêcia de estar emocionalmente paralisado, incapaz de sentir raiva, pesar ou prazer e uma falta de sentimentos completa ou mesmo dolorosa em relação a parentes próximos ou amigos.

9. Pensamentos Pessimistas

Representando pensamentos de culpa, inferioridade, auto-reprovação, pecado, remorso e ruína.

0. Sem pensamentos pessimistas.
- 1.
2. Idéias flutuantes de falha, autoreprovação ou auto-depreciação.
- 3.
4. Auto-acusações persistentes ou idéias definidas, mas ainda racionais de culpa ou pecado. Progressivamente pessimista sobre o futuro.
- 5.
6. Delírios de ruína, remorso ou pecado irremediável. Auto-acusações que são absurdas e inabaláveis.

10. Pensamentos Suicidas

Representando o sentimento de que não vale a pena viver, que uma morte natural seria bem-vinda, pensamentos suicidas e preparativos para suicídio.

Tentativas de suicídio por si só não devem influenciar a avaliação.

0. Aprecia a vida ou a aceita como ela é.
- 1.
2. Enfasiado de viver. Pensamentos suicidas transitórios
- 3.
4. Provavelmente seria melhor morrer. Pensamentos suicidas são freqüentes e o suicídio é considerado com uma solução possível, mas sem planos ou intenções específicas.
- 5.
6. Planos explícitos para o suicídio quando houver uma oportunidade. Providência para o suicídio.

ANEXO F

YOUNG MANIA RATING SCALE (último 15 dias- somente para quem pontuou T.Bipolar na M.I.N.I)

01. HUMOR E AFETO ELEVADOS

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

02. ATIVIDADE MOTORA - ENERGIA AUMENTADA

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

03. INTERESSE SEXUAL

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

04. SONO

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

05. IRRITABILIDADE

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

06. FALA (VELOCIDADE E QUANTIDADE)

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

07. LINGUAGEM – DISTÚRBO DO PENSAMENTO

- (0) Sem alterações
- (1) Circunstancial; pensamentos rápidos
- (2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos frequentemente; pensamentos muito acelerados

- (3) Fuga de ideias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante
- (4) Incoerência; comunicação impossível

08. CONTEÚDO

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

09. COMPORTAMENTO DISRUPTIVO AGRESSIVO

- (0) Ausente, cooperativo
- (2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado
- (4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada
- (6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível

10. APARÊNCIA

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

11. INSIGHT (DISCERNIMENTO)

- (0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
- (1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento

(2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento

(3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento

(4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento