

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

LARA FLÓRIO REAL LOYOLA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO T102C DO RECEPTOR 5HT_{2A} E
A RESILIÊNCIA EM PACIENTES COM DEPRESSÃO MAIOR**

Pelotas, 2016

LARA FLÓRIO REAL LOYOLA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO T102C DO RECEPTOR 5HT_{2A} E
A RESILIÊNCIA EM PACIENTES COM DEPRESSÃO MAIOR**

Dissertação apresentado ao Programa de
Pós - Graduação em Saúde e
Comportamento da Universidade Católica
de Pelotas.

Orientador: Fernanda Nedel

Co-orientador: Flávio Fernando Demarco

Pelotas, 2016

Lara Flório Real Loyola

**Associação entre o polimorfismo T102C do receptor 5HT_{2A} e a resiliência em
pacientes com depressão maior**

Dissertação apresentada, como requisito parcial, para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas.

Data da defesa: 06/06/2016

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Fernanda Nedel
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Gilberto de Lima Garcias
Doutor em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a. Luciana de Ávila Quevedo
Doutora em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas.

Agradecimentos:

Agradeço a Universidade Católica de Pelotas, onde fiz minha graduação em medicina, hoje retorno como professora e sempre fui recebida com muito carinho pelos colegas, alunos e funcionários. Ao Programa de Pós Graduação Saúde e Comportamento da UCPel, que possibilitou a realização desta dissertação, com professores atenciosos e dispostos a ensinar

Agradeço, especialmente, a minha orientadora Dra. Fernanda Nedel, que me acolheu e possibilitou que realizasse esse estudo. Sempre se mostrou disponível e interessada, compartilhando seu conhecimento e organizando a melhor maneira para que o estudo não fosse desgastante e se tornasse interessante. Obrigado, Fernanda! Obrigado pela paciência, por me apresentar um grupo tão competente, por entender meus horários e me dizer que era possível sim, não me deixando desistir. Sem teu apoio não teria chegado até aqui.

Ao meu co-orientador, Dr. Flávio Demarco pela ajuda na etapa de laboratório. À Marta Gazal e Rafaely Severo, que fizeram as avaliações genéticas e foram indispensáveis na realização desta pesquisa. À Camila Ferrúa, pela sua ajuda e ensinamentos na apresentação final. Às secretárias Ariadne e Flávia por sempre estarem dispostas a solucionar as minhas mais complicadas idéias. A todos os professores e colegas do PPG em Saúde e Comportamento, que tive possibilidade de conhecer e conviver e possibilitaram que eu chegasse ao final desta etapa.

Não posso deixar de falar das pessoas mais importantes da minha vida: meu marido Guilherme, companheiro de todos os momentos, que apesar de muitas vezes, considerar loucura as minhas idéias de fazer mestrado, talvez doutorado, especialização, ser professora e trabalhar no consultório, e agora, ser mãe do nosso Lucas que está a

caminho... sempre me apoia e não me deixa desistir desses sonhos, mesmo que todos tenham que ser realizados ao mesmo tempo e muitas vezes não tenhamos tempo para descansar. Aos meus pais, Marlise e Vanderlei, e irmãos Mabel e Raul, que estão sempre juntos e apoiam minhas “loucuras” e “tentam” entender minhas ausências. Amo vocês!

Por fim, obrigado a banca examinadora da qualificação do projeto de pesquisa, Dra. Gabriele Ghisleni e Dra. Luciana Quevedo, pelas idéias que me ajudaram a melhorar a pesquisa, e a banca examinada desta defesa, Dr. Gilberto Garcias e Dra. Luciana Quevedo, por aceitarem este convite e disponibilizarem seu tempo para participar desse momento.

Obrigado a todos!!!

RESUMO

A depressão é um problema de saúde pública que afeta e incapacita pessoas em todo mundo. No entanto, estudos tem demonstrado que nem todos os indivíduos expostos a situações de risco desenvolvem sintomas depressivos, neste sentido o conceito de resiliência vem sendo desenvolvido. Dada a grande incidência e enorme carga desta patologia existe uma necessidade de melhorias nos métodos de tratamento da depressão, neste sentido as psicoterapias breves constituem um dos tratamentos predominantes para esta doença. Uma vez que a depressão pode ser caracterizada como uma disfunção dos sistema serotoninérgico, estudos tem se centrado no gene *5HT2A*, que codifica para o receptor de serotonina 5-HT_{2A}. Vários polimorfismos foram localizados neste gene, como o T102C. Assim, este estudo teve como objetivo avaliar, pela primeira vez, a associação entre o polimorfismo T102C e os resultados da psicoterapia breve na depressão, e correlacionar esses dados com a resiliência, em um estudo clínico randomizado. Este estudo incluiu 86 pacientes deprimidos, onde os sintomas depressivos foram avaliados com a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD) e a resiliência com a escala Wagnild e Yong's. Indivíduos com depressão leve a moderada, foram selecionados para avaliar a eficácia da psicoterapia breve: psicoterapia cognitivo-comportamental ou psicoterapia narrativa cognitiva. O DNA foi extraído de leucócitos do sangue periférico e analisados por PCR em tempo real. Os resultados mostram que a psicoterapia breve reduz os scores da HAMD e aumentam os scores de resiliência no pós-tratamento e no acompanhamento pós-seis meses. Na remissão da depressão no acompanhamento pós-seis meses da psicoterapia breve, os portadores homozigóticos do alelo-C obtiveram menores scores para a HAMD. Ainda, o alelo-C pode impactar na capacidade de resiliência no pós-tratamento, apresentando uma correlação positiva com a remissão da depressão no pós-tratamento (P=.035) e no acompanhamento pós-seis meses (P=.047). Em suma, observou-se que o alelo-C em homozigose no polimorfismo T102C está associado com a remissão da depressão e que ambas as variáveis correlacionam com o ganho de resiliência, após o tratamento com psicoterapia breve. Estes achados podem representar uma importante perspectiva para os desfechos obtidos com a psicoterapia breve, assim como novos avanços para a área de terapia genética.

Palavras-chave: Polimorfismo, T102C, resiliência, depressão maior, receptor 5HT_{2A}

ABSTRACT

Depression is a public health problem that affects and disables people worldwide. However studies have shown that not all individuals exposed to hazardous situations develop depression symptoms, and in this sense the concept of resilience has been developed. Given the tremendous disease burden of depression there is a need for improvements in treatment method, where short-term psychotherapy constitutes one of the predominant treatments for this disease. Since depression can be featured as a dysfunction of the serotonergic system, studies have focused in the *5HT_{2A}* gene, which codes for the 5-HT_{2A} serotonergic receptor. Several polymorphisms have been located in this gene, as the T102C. Therefore this study aimed to evaluate, for the first time, the association between the T102C polymorphism and short-term psychotherapy outcomes in depression in a randomized clinical trial, and correlate this data with resilience. This study included 86 depressed patients, whose depressive symptoms were assessed with the Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) and resilience with the Wagnild and Yong's scale. Individuals experiencing mild to moderate depression were selected to assess the effectiveness of short-term psychotherapy: cognitive behavioral psychotherapy or cognitive narrative psychotherapy. DNA was extracted from peripheral blood leukocytes and analyzed by qPCR. The results showed that short-term psychotherapy could reduce HAM-D scores and increase resilience scores in post-treatment and 6-month follow-up. In the remission of depression in the 6-month follow-up of short-term psychotherapy the homozygous C-allele carriers had lower HAM-D scores. In addition the C-allele can impact post-treatment resilience, presenting a positive correlation with depression remission post-treatment ($P=0.035$) and in the 6-month follow-up ($P=0.047$). In sum, we observed that the C-allele homozygosity of the T102C polymorphism is associated with depression remission and that both variables correlate with the gain of resilience, through the treatment with short-term psychotherapy. This finding could represent an important perspective for short-term psychotherapy outcomes and new advances towards therapy genetics.

Keywords: polymorphism, T102C, resilience, major depression, 5HT_{2A} receptor

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –Busca bibliográfica realizada na base de dados do PubMed.....	19
Tabela 2 – Seleção de estudos sobre o tema.....	39
Tabela 3 – Polimorfismos a serem analisados.....	52
Tabela 4- Orçamento.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BDNF	Brain derived neurotrophic fator (Fator neurotrófico derivado do cérebro)
DM	Depressão maior
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais
DRD1	Gene do receptor da dopamina 1
GABA	Ácido gama amino-butírico
HAM-D	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IMAO	Inibidor da Monoamina Oxidase
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina
IRSN	Inibidor da serotonina e norepinefrina
MAO A	Monoamina oxidase tipo A
MINI	Mini Neuropsychiatric International Interview
OMS	Organização Mundial da Saúde
pb	Pares de bases
PCC	Psicoterapia Cognitivo Comportamental
PCN	Psicoterapia Cognitivo Narrativa
SCID	Entrevista Diagnóstica Semi-Estruturada para DSM-IV
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Single nucleotide polymorphism (polimorfismo de nucleotídeo único)
5HT	5- Hidroxitriptamina
TED	Temperamento de evitar danos
TPH	Trisptofano hidroxilase
VNTR	Variable number of tandem repeats (Repetição em série de número variado de bases)

SUMÁRIO

PROJETO

1 IDENTIFICAÇÃO.....	14
1.1 Título	14
1.2 Designação da titulação pretendida pelo autor.....	14
1.3 Orientador	14
1.4 Instituição	14
1.5 Curso	14
1.6 Linha de pesquisa	14
1.7 Data	14
2 INTRODUÇÃO	15
3 OBJETIVOS	17
4 HIPÓTESES	18
5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	19
5.1. Descritores.....	19
5.2. Artigos encontrados.....	19
6 REVISÃO DE LITERATURA	20
6.1. Depressão.....	20
6.2. Resiliência.....	24
6.3. Genética na depressão e resiliência.....	28
6.4. Polimorfismo T102C no receptor 5HT _{2A}	34
7 METODOLOGIA.....	45
7.1 Delineamento	45
7.2 Cálculo da amostra	45

7.3 Participantes.....	45
7.3.1. Critérios de Inclusão.....	46
7.3.2. Critérios de exclusão	46
7.4. Procedimentos e instrumentos	47
7.4.1. Desfecho primário.....	47
7.4.2. Desfecho secundário.....	47
7.4.3. Diagnóstico.....	47
7.4.3.1. Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview.....	47
7.4.3.2. Entrevista Clínica estruturada para o DSM-IV (SCID).....	47
7.4.3.3. Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D).....	48
7.4.3.4. Escala de Resiliência de Wagnild e Young.....	48
7.4.4. Intervenções.....	49
7.4.4.1. Psicoterapia Cognitivo Comportamental.....	49
7.4.4.2. Psicoterapia Cognitivo Narrativa.....	49
7.4.5. Coleta de dados.....	50
7.4.6. Coleta de material biológico.....	50
7.4.7. Análises do polimorfismo.....	51
7.5. Análise de dados.....	52
7.6. Aspectos éticos.....	52
7.6.1. Riscos.....	53
7.6.2. Benefícios.....	53
7.7. Cronograma.....	54
7.8. Orçamento.....	54
8. REFERÊNCIAS	55
9. ARTIGO.....	67
ANEXOS	90
Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido referente ao projeto intitulado: Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico.....	90

Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido referente ao projeto intitulado: Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências.....	92
Anexo C – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da UCPel referente ao projeto intitulado: Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico	94
Anexo D – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da UCPel referente ao projeto intitulado: Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências.....	95
Anexo E – Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview.....	96
Anexo F – Entrevista clínica estruturada para os transtornos do eixo I do DSM-IV (SCID.).....	106
Anexo G – Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D).....	114

PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Associação entre o polimorfismo T102C do receptor 5HT_{2A} e a resiliência em pacientes deprimidos

1.2 Designação do titulação pretendida pelo autor: Título de mestre

1.3 Orientador: Fernanda Nedel

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Biologia em Estudos Clínicos

1.7 Data: 17.12.2014

2. INTRODUÇÃO

A depressão maior é um transtorno mental que causa forte impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, estando entre uma das maiores causas de incapacidade em todo mundo [1]. A depressão pode ser entendida como a interação de suscetibilidade genética e fatores ambientais; no entanto, as classificações atuais ainda são puramente descritivas. A complexidade deste campo tem sido abordada pela exploração rigorosa de fatores clínicos conhecidos, contudo, atualmente o uso de ferramentas genômicas na descoberta de novos alvos para antidepressivos e para prever resultados terapêuticos tem surgido como uma nova perspectiva [1]. Todavia, uma das maiores dificuldades nas pesquisas atuais tem sido a caracterização do fenótipo mais adequado para definir o genótipo a ser estudado [2].

Diante das evidências de que nem todas as pessoas submetidas a situações de risco desenvolvem doenças ou sofrimentos de diversos tipos, mas ao contrário, superam a situação e saem fortalecidas dela, iniciou-se o estudo de um fenômeno chamado de resiliência [3]. A resiliência, em saúde mental, é definida como a capacidade do indivíduo de lidar com problemas, superar obstáculos ou resistir à pressão em situações adversas, sem apresentar um desequilíbrio emocional. Assim, sabemos que nem todas as respostas ao estresse são patológicas, e sim, podem servir como mecanismos de fortalecimento para enfrentar as dificuldades [4]. Do ponto de vista biológico, é provável que os fatores genéticos influenciem a resistência ao estresse [5]. Neste sentido, estudos pré-clínicos indicam que a variação funcional em certos genes pode influenciar no enfrentamento ao estresse [6].

Os neurotransmissores são continuamente produzidos pelo cérebro, os quais tem demonstrado a capacidade de regular o humor através de impulsos nervosos entre as

células nervosas. Dentre estes neurotransmissores encontramos a serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT). Tem sido demonstrado que a serotonina é capaz de regular comportamentos importantes, tais como alcoolismo, tabagismo, depressão, compulsão, liberação de alguns hormônios, sono, apetite e agressividade. Sendo assim, certamente a serotonina apresenta uma função reguladora no processo de resposta envolvendo o SNC [7].

A serotonina age sobre os receptores serotoninérgicos, os quais são divididos em sete tipos (5-HT₁₋₇), onde o receptor do tipo 2 é categorizado em três subtipos (A, B e C). O gene que codifica para o receptor 5HT_{2A} possui diversos polimorfismos sendo um deles o T102C. Este polimorfismo consiste na substituição de uma citosina por uma timina, onde ambas as sequências TCT ou TCC codificam para o mesmo aminoácido: a serina; não alterando, portanto, a sequência de aminoácidos da molécula do receptor. No entanto, este polimorfismo tem sido considerado funcional, uma vez que estudos têm demonstrado que os alelos T e C determinam expressões gênicas diferentes [8, 9]. Vários estudos têm demonstrado uma possível associação entre os genótipos CC do polimorfismo T102C e as doenças neuropsiquiátricas como a esquizofrenia, sintomas psicóticos em pacientes com Alzheimer, déficit de atenção, hiperatividade, suicídio, depressão, bem como a dependência ao tabaco, álcool e outras drogas [10,11,12,13,14,15,16,17,18]. Contudo, até o presente momento, nenhum estudo foi publicado avaliando a relação deste polimorfismo com a resiliência em pacientes deprimidos. Neste contexto, variantes genéticas podem representar um importante candidato na busca de melhor caracterização das doenças mentais e a possibilidade de realizar terapias mais individualizadas. Assim, este estudo busca avaliar a associação do polimorfismo T102C no receptor 5HT_{2A} com a resiliência na depressão.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a associação entre o polimorfismo T102C e os resultados da psicoterapia breve em pacientes com depressão e correlacionar esses dados com a resiliência.

3.2 Específicos

- Relacionar a distribuição genotípica do polimorfismo T102C com os sintomas depressivos antes e pós-psicoterapia breve;
- Relacionar a distribuição genotípica do polimorfismo T102C com a resiliência antes e pós-psicoterapia breve.

4. HIPÓTESES

- A psicoterapia breve terá uma melhor resposta, quanto a depressão, em pacientes com o genótipo CC;
- Pacientes com o genótipo CC terão uma melhor resposta, quanto as resiliência, a pós-psicoterapia breve.

5. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

5.1. Descritores

Para a realização da busca bibliográfica de trabalhos na área do presente projeto, utilizou-se a base de dados National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), utilizando-se os seguintes descritores: *Polymorphism, T102C, resilience, depression, receptor 5HT_{2A}*.

5.2 Artigos encontrados

A busca através dos descritores utilizados proporcionou um total de 3401 artigos. Do total de artigos encontrados foram selecionados 37 após um refinamento na busca, de acordo com a especificidade e objetividade do estudo (Tabela 1).

Tabela 1. Busca bibliográfica realizada na base de dados PubMed

Busca PUBMED		
Descritores	Total de artigos	Artigos selecionados
Polymorphism <i>AND</i> depression	3213	10
T102C <i>AND</i> depression	41	10
T102C <i>AND</i> Receptor 5HT _{2A}	19	10
Polymorphism <i>AND</i> Resilience	128	7
T102C <i>AND</i> resilience	0	0
Depression <i>AND</i> resilience <i>AND</i> Polymorphism	39	2
Total	3440	39

6. REVISÃO DA LITERATURA

6.1. Depressão

A depressão é um importante problema de saúde pública que afeta e incapacita pessoas em todo mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a depressão como a quarta principal causa de incapacidade, e projeta a ascensão desta patologia para o segundo lugar em 2020 [9]. Atualmente, a depressão afeta 350 milhões de pessoas em todo o mundo, e projeta-se que o número de adultos com depressão aumentará em 35% entre 2005 e 2050 [20]. Estima-se, assim, que 10 a 25% da população em geral passará pela experiência de depressão durante o percurso da sua vida [20,21].

Um estudo realizado pelo The World Mental Health Survey (2012) em 17 países, demonstrou que 1 em cada 20 indivíduos tiveram ao menos 1 episódio depressivo no último ano [22]. Contudo, um dos grandes problemas relacionados a depressão é seu alto índice de recorrência, onde mais de 75% dos pacientes apresentam mais de um episódio em um período de 10 anos [23]. Este panorama, portanto, tem impulsionado a OMS a dar mais atenção para este problema de saúde [22].

A depressão é um transtorno de humor que cursa com episódios depressivos, perda de interesse e do prazer, presença de tristeza, pessimismo, baixa autoestima, perda de energia, sono, falta de apetite e de concentração, que com frequência podem combinar-se entre si. Algumas vezes, ela cursa com ansiedade. Se não houver tratamento adequado, muitas vezes o problema pode cronicar e, em casos graves,

pode levar ao suicídio [22]. De fato, os estudos apontam uma prevalência de suicídio de 30 a 40% em pacientes com depressão maior e de 15% a 19% em pacientes com outro transtorno de humor [23]. Neste sentido, um estudo publicado em 2004 por Zissok e colaboradores, demonstraram que os transtornos depressivos que iniciam antes dos 18 anos de idade, são mais graves e crônicos e apresentam maior risco de suicídio. As mulheres são o grupo de maior risco representando 40% e os homens 30% nesses casos de depressão precoce [24].

Conforme Del Porto, os sintomas da depressão podem surgir nos mais variados quadros clínicos, entre os quais: transtorno de estresse pós-traumático, demência, esquizofrenia, alcoolismo, doenças clínicas, etc. Pode ainda ocorrer como resposta a situações estressantes, ou a circunstâncias sociais e econômicas adversas [25]. Abaixo encontram-se alguns fatores de risco que podem estar relacionado com a predisposição a depressão:

- Sexo: pesquisas indicam que as mulheres apresentam cerca de duas vezes mais depressão do que os homens. No entanto, o sexo feminino parece não ser um fator de risco por si só, onde aspectos como o ambiente social ao qual as mulheres são expostas na maioria das culturas atuam como fatores sinérgicos. O fato de os homens relatarem menos sintomas depressivos do que as mulheres também colabora para esse achado [22,25,26].
- Situação socioeconômica: estudos populacionais sugerem que pessoas com baixa escolaridade e renda apresentam maiores prevalência de transtornos mentais [26,27].
- Genética: história familiar de depressão aumenta em 2 a 3 vezes o risco de desenvolver depressão em algum episódio da vida [28]. Um estudo publicado

em 2013 por Prokofyeva e colaboradores, com uma população representativa dos EUA, mostrou que indivíduos com história materna ou paterna de depressão maior tem duas vezes mais chance de desenvolver a patologia alguma vez na vida, do que indivíduos sem histórico familiar [20].

- Exposição a violência: Eventos traumáticos têm mostrado aumentar o risco do desenvolvimento de transtorno pós-traumático e depressão, onde a violência domiciliar tem sido mais prevalente nestes pacientes. A agressão psicológica foi altamente relacionada com transtorno depressivo e violência domiciliar foi mais prevalente em pacientes com transtorno do stress pós traumático [26,27].
- Situação conjugal: a depressão parece ser mais frequente entre pessoas divorciadas ou separadas, do que entre solteiros e casados. Viuvez recente está associada à alta ocorrência de depressão. Esses riscos parecem variar de acordo com o sexo. Mulheres solteiras parecem ser menos suscetíveis à depressão do que casadas. Com os homens ocorre a situação oposta [28,29].
- Patologias crônicas, como AVC, diabetes, obesidade, câncer, cardiopatias, Doença de Parkinson também tem sido associado com a depressão [28,30].

As principais intervenções para pacientes depressivos são os tratamentos com antidepressivos, psicoterapias e algumas vezes, principalmente em casos de depressão refratária, o uso de eletroconvulsoterapia. A depressão leve a moderada pode ser tratada com psicoterapia, contudo, a depressão grave, necessita de tratamento adjuvante, onde além da psicoterapia se utiliza a intervenção medicamentosa [31]. Dentro desta esfera, apesar do grande custo para o sistema público de saúde no manejo dos pacientes com esta patologia, grande parte dos tratamentos são sintomáticos, onde a taxa de sucesso do tratamento farmacológico é em torno de 50-60%, o que significa

que pelo menos 40% dos pacientes não respondem ao tratamento inicial. Apenas 30% a 40% dos casos respondem ao tratamento inicial com um antidepressivo, deixando próximo dos 60-70% os casos que necessitam de tratamentos mais complexos [32].

Os esquemas de tratamento são focados nos três sistemas de neurotransmissor de monoamina: serotonina, dopamina e noradrenalina. Antidepressivos tricíclicos, inibidor seletivo da receptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN), inibidores da noradrenalina e dopamina, inibidores da receptação da serotonina e noradrenalina por antagonismo alfa-2, antagonista da serotonina 5HT_{2A} e inibidor da monoaminoxidase (IMAO) são todos antidepressivos efetivos que aumentam a disponibilidade de uma ou mais dessas monoaminas [32,33].

Assim, a alta prevalência da depressão aliada aos indicadores de aumento dessa prevalência nos próximos anos, os riscos e prejuízos a vida dos indivíduos acometidos por esta patologia, e o alto índice de recidivas e falhas no tratamento, indicam a necessidade de uma maior atenção no planejamento de políticas de saúde para o diagnóstico e o tratamento dessa condição. Neste sentido, a análise genética para identificação de variantes de risco pode aumentar a nossa compreensão acerca dos fatores etiológicos da depressão, e poderá acarretar em melhorias significativas na prevenção, diagnóstico precoce e desenvolvimento de terapias novas, mais efetivas e individualizadas [22,29,34].

6.2. Resiliência

Ante as evidências de que nem todas as pessoas submetidas a situações de risco desenvolvem doenças ou sofrimentos de diversos tipos, mas ao contrário, superam a situação e saem fortalecidas dela, iniciou-se o estudo de um fenômeno chamado de resiliência [3]. Em psicologia, é relativamente recente o estudo da resiliência e este fenômeno vem ganhando espaço em muitos centros de pesquisas. Diferentemente da física ou da engenharia, a definição de resiliência na psicologia não é objetiva, pois existe uma variedade de fatores complexos que devem ser considerados no estudo dos fenômenos humanos [35]. De acordo com a Associação Americana de Psicologia (2014) resiliência é definida como " o processo de adaptação quando o indivíduo se depara com a adversidade, trauma, tragédia, ameaças ou mesmo fontes significativas de stress" [36].

A resiliência é frequentemente referida por processos que explicam a “superação” de crises e adversidades em indivíduos, grupos e organizações [37]. É a capacidade do indivíduo de lidar com problemas e resistir à pressão em situações adversas, não entrando em surto psicológico. Pessoas com melhor resiliência, tomam as decisões pensando na vontade de vencer, de superar os problemas e, assim, conseguem forças para enfrentar as adversidades [38,39,40]. Alguns estudiosos reconhecem a resiliência como um fenômeno comum e presente no desenvolvimento de qualquer ser humano [41] e outros enfatizam a necessidade de cautela no uso “naturalizado” do termo [37]. Estudos mostram que a recuperação e adaptação em face do estresse é uma parte comum da experiência humana, e apesar da exposição a muitos eventos traumáticos em suas vidas [42] - até mesmo eventos extremos: como o terrorismo [43] ou as

catástrofes naturais tal como furacões - a maioria dos indivíduos não chega a desenvolver psicopatologia [44].

A resiliência pode ser pensada como uma medida da capacidade de um organismo de se adaptar. Nos animais superiores, o cérebro é um elemento chave na adaptação e resiliência, e através de um processo conhecido como alostase ou “estabilidade através da mudança”, se consegue proteger a homeostasia em face a fatores estressores ambientais. A alostase ocorre por meio de repostas biológicas que promovem a adaptação, este processo se utiliza de mediadores sistêmicos, tais como sistema nervoso simpático e parassimpático, o cortisol, as citocinas pró e anti-inflamatórias e hormônios metabólicos. Neste contexto, quando ameaças a homeostasia são detectadas, mais comumente referidos como estressores, o cérebro ativa mediadores da alostase. Estes mediadores permitem que o organismo funcione em face dos parâmetros fisiológicos alterados, na esperança de que tal funcionamento resultara em um *coping* e eventual termino do estressor. Assim, a alostase permite que um organismo se adapte a perturbações ambientais em um curto prazo. O processo de adaptação que ocorre através da alostase ajuda a manter a homeostasia, contudo o uso excessivo ou desregulação deste processo pode levar a uma sobrecarga do sistema alostérico, causando um desgaste no corpo e no cérebro, acelerando, assim, os processos de fisiopatologias, o que pode acarretar em muitas doenças que são comuns nos padrões de vida atual, indo da depressão a doenças cardiovasculares [45,46].

Dentro deste contexto, Karatoreos e McEwen definiram que resiliência é a habilidade do organismo de manter suas funções normais mesmo com as mudanças no ambiente, assim, o cérebro detecta um desafio do ambiente e age retornando aos níveis basais. Alguns estudos avaliaram o efeito de eventos positivos na vida das pessoas e

incentivaram o desenvolvimento de modelos e explicações para esses efeitos a longo prazo. Assim, determinaram que experiências adversas ou positivas no início da vida, podem levar a incorporação biológica via interações “gene-ambiente”, modelando o cérebro e o corpo para responder ao stress gerado externamente e internamente. Uma explicação de por que essas primeiras experiências têm efeitos de longa duração é que todos os estímulos, bons e ruins, podem resultar numa “calibração adaptativa”, e pode alterar os parâmetros neurais e fisiológicos para funcionar quando o ambiente apresentar eventos estressores [45].

Evidências empíricas sugerem que os fatores determinantes da resiliência são complexos, envolvendo fatores sociais [47], psicológicos [48,49] e biológicos [50]. Do ponto de vista biológico, é provável que fatores genéticos influenciam a resistência ao estresse [5]. Estudos pré-clínicos indicam que a variação funcional em certos genes pode influenciar o enfrentamento ao estresse [6]. Neste sentido, Stein e colaboradores (2009) demonstraram, em estudantes universitários, que variantes do genótipo 5-HTTLPR estavam associados com a resiliência emocional auto-reportada, onde o maior número de cópias S foi associado com uma menor capacidade de resiliência [40].

Dentro da perspectiva da alostase e da resiliência, relatado acima, uma grande preocupação está relacionada com a “calibração adaptativa” de crianças que foram expostas a violência doméstica. Estes eventos podem alterar os parâmetros neurais e fisiológicos refletindo, assim, na resposta do indivíduo durante a vida adulta a eventos estressores. Neste sentido, em 2011 Howell [51], em uma revisão bibliográfica, descreveu alguns fatores de proteção associados com a resiliência em crianças

expostas a violência doméstica, avaliando porque algumas crianças respondem melhor do que outras a esse evento estressor. Nesta revisão foram pontuadas algumas características pessoais das crianças como fatores de proteção associados com a resiliência, abaixo encontram-se alguns:

- Sexo: até o momento não existem evidências consistentes de que o sexo poderia ser um fator de proteção. Assim tanto meninos, quanto meninas, quando expostos a violência, tem um maior risco de aprender que a violência é algo normal e como resultado eles serão mais propensos a aceitar a violência em seus relacionamentos futuros.
- Idade da criança: nesta esfera os estudos também se mostram inconclusivos se crianças mais velhas ou mais novas seriam mais vulneráveis a desenvolverem problemas de ajustes mediante a convivência com violência familiar.
- Características da família: estudos mostram que características positivas das famílias estão associadas a adaptação positiva da criança após a violência. Fatores familiares tais como a competência social dos pais, família ou ligações extrafamiliares positivas, pelo menos um dos genitores ou cuidadores substitutos possuírem características amorosas que fornecem limites e são firmes, vantagens socioeconômicas, envolvimento dos pais na vida da criança, tem sido todos relacionados com uma maior resiliência em crianças expostas a circunstâncias desafiadoras.

Pesquisas tem sido realizadas acerca das possíveis causas e fatores que predispõe algumas pessoas a serem mais resilientes do que outras. As causas externas

já começam a esboçar uma definição, contudo as causas genéticas ainda são escassas e inconclusivas [52].

6.3. Genética na depressão e resiliência

Desde o século XIX, são feitas observações referentes as possíveis causas genéticas para a depressão [2]. Estudos envolvendo famílias, gêmeos e indivíduos adotados tem indicado um papel importante dos fatores genéticos no desenvolvimento desta patologia. Os estudo com gêmeos sugerem uma herdabilidade de 40 a 50%, e os estudos de família indicam um aumento de duas a três vezes no risco de desenvolvimento de depressão entre parentes de primeiro grau. Este grau de agregação familiar, juntamente com a alta herdabilidade de estudos com gêmeos, gerou um otimismo, onde as técnicas de biologia molecular poderiam revelar genes de influência substancial no risco da depressão [8,21,53]. Contudo, apesar das provas convincentes de que existe uma contribuição genética para a susceptibilidade à doença, ainda tem havido uma escassez de descobertas genéticas moleculares nessa área [54], o que pode ser verificado no transcorrer deste texto, onde foram pontuadas as principais descobertas.

Relacionando alguns eixos no estudo da depressão com os achados genéticos, tem sido verificado uma maior prevalência de depressão nas mulheres. Sendo assim, alguns pesquisadores têm mostrado interesse em estudar a herdabilidade da depressão entre os sexos e se os mesmos fatores genéticos interferem nos riscos de depressão em homens e mulheres. Tem sido verificado que a depressão seria mais hereditária nas

mulheres do que nos homens, perfazendo, respectivamente, 42% versus 30% [34]. Da mesma forma, a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), levando a hipercortisolemia, na depressão maior é um dos achados mais consistentes em psiquiatria. Atualmente, já sabemos que apenas alguns casos de depressão estão associados ao cortisol, e esses casos dependem do tipo e da gravidade da doença, do polimorfismo específico na região promotora do gene do transportador de serotonina, do histórico de trauma durante a infância e da resiliência, levando-nos a acreditar que existe um endofenótipo de vulnerabilidade para depressão [9, 55]. Grande parte dos estudos envolvendo genes alvos na depressão avaliam polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism* – SNPs). Dentre os mais comuns encontramos:

- ***Serotonina***

Os sistemas monoaminérgicos se originam em pequenos núcleos no tronco cerebral e mesencéfalo e projetam-se pela córtex e são formados por neurônios que contêm norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA) e possuem efeitos de modulação e integração em diversas atividades corticais e subcorticais, atuando na regulação da atividade psicomotora, humor, apetite, e sono [6].

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT) é uma monoamina envolvida na comunicação entre os neurônios, é uma indolamina produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido L-Triptofano na seguinte seqüência bioquímica: L-Triptofano- L-5OH Triptofano - 5-OH Triptamina ou Serotonina. [6,7].

Os receptores da serotonina são divididos em: **5-HT_{1A}** - Efeito ansiolítico, hipotensor, hipodérmico, bradicardizante. **5-HT_{1B}** - Atua na liberação e síntese de 5-HT. **5-HT_{1C}** - Atua na ansiogênese e na anorexia. **5-HT_{1D}** - Atua na liberação e

síntese de 5-HT. **5-HT1E** - estruturalmente de transição entre o 5-HT1. **5-HT2** - Baixa afinidade para agonistas 5-HT inespecíficos -Alta afinidade para os antagonistas antipsicóticos e antidepressivos. Atua na regulação da temperatura corporal, na conduta sexual, e na ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. **5-HT3** - Presente no músculo liso -Atua através de mecanismo de canal iônico. Intervêm no mecanismo da náusea e da senso percepção -Existem três subtipos definidos com base na afinidade pelos antagonistas -Influi sobre a liberação de dopamina. **5-HT4**- Tem diferente localização tissular e distinta capacidade de união efetora segundo a afinidade ao agonista 5HT [60].

- ***Transportador da serotonina (5-HTT/SLC6A4)***

O gene transportador de serotonina (5-HTT) localizado na região 17q11.1-q12 e genes envolvidos no sistema serotoninérgico são genes de suscetibilidade à depressão, uma vez que muitos medicamentos antidepressivos atuam sobre esses receptores [8]. Um polimorfismo de inserção/deleção de repetição de 44 pb na região promotora do gene (5-HTTLPR), é um dos polimorfismos mais estudados em genética psiquiátrica. Este polimorfismo se caracteriza por possuir uma variante chamada de longa (*Long* – L), possuindo 16 sequencias repetidas, e uma variante curta (*Short* – S) com 14 repetições [60]. Uma vez que os humanos possuem duas cópias de cada cromossomo, a combinação dos genótipos pode gerar homozigotos para S (S/S), homozigotos para L (L/L) ou heterozigotos (S/L) [61]. O alelo L tem sido associado com maiores níveis de transcrição gênica *in vitro* quando comparado ao alelo S. Tem sido identificado que o alelo SS pode estar significativamente associado com o aumento do risco de desenvolver depressão maior na população Caucasiana, no

entanto o mesmo não é observado na população Asiática [62].

Estudos envolvendo a interação genética-ambiente tem chamado a atenção da comunidade científica em especial na depressão maior, em função da correlação robusta entre eventos estressores durante a vida e o risco de desenvolvimentos de sintomas depressivos. Caspi e colaboradores demonstraram que indivíduos com uma ou duas cópias do alelo S exibiam mais sintomas depressivos em relação a eventos estressores durante a vida do que indivíduos LL [5]. Em uma tentativa de esclarecer tal relação Risch e colaboradores realizaram uma meta-análise, onde revelaram a ausência de evidências da relação entre o polimorfismo em questão, eventos estressores durante a vida e um risco maior ou menor à depressão. Contudo, Karg e colaboradores, em uma meta-análise posterior, demonstraram que o alelo S estava associado com um aumento no risco do desenvolvimento de depressão mediante a situações de stress. Dando suporte, assim, a hipótese de que o polimorfismo 5-HTTLPR pode mediar a relação entre eventos estressores e depressão [63].

- ***Monoamina Oxidase***

A monoamina oxidase tipo A (MAOA) é uma enzima mitocondrial que tem um papel importante na degradação de aminas biológicas, incluindo 5-hidroxitriptamina (5-HT), dopamina e noradrenalina. O gene da MAOA está localizado no cromossoma Xp11.23-p11.4 e vários polimorfismos foram identificadas [8]. Diversos polimorfismos vêm sendo identificados na região promotora deste gene, contudo apenas alguns destes vem demonstrando potencial de serem funcionais, ou seja, modificarem a atividade da proteína ou os seus níveis de expressão. Dentre estes polimorfismos, encontra-se a repetição em série de número variado de bases (*variable*

number of tandem repeats - VNTR). Este polimorfismo (MAO-VNTR) encontra-se na região promotora do gene e consiste de sequências repetidas de 30 pares de bases, apresentando-se em 2, 3, 3,5, 4, 5 repetições (R). Os alelos 3,5R e 4R são transcritos 2-10 vezes mais eficientemente do que as sequências 2, 3 ou 5R. Ainda existem diversas contradições na literatura com relação a este polimorfismo e aos transtornos psiquiátricos [56,57,58]. Contudo, alguns estudos têm apontado uma correlação positiva entre o MAO-uVNTR e a depressão. Yu e colaboradores identificou um aumento na frequência do alelo 4R em pacientes com depressão maior, especialmente na população feminina [56]. Fan e colaboradores em uma meta-análise mostrou uma associação significativa entre o polimorfismo MAO-uVNTR e a depressão na população Asiática [59].

- ***Triptofano Hidroxilase (TPH)***

Triptofano hidroxilase é a enzima limitante da síntese de serotonina no cérebro, sua descoberta tem gerado um novo interesse na ligação entre os sistemas serotoninérgico e a depressão [21]. Vários estudos têm avaliado a relação dos genótipos TPH com a depressão, mas ainda não há resultados consistentes [8, 21].

- ***Noradrenalina***

O inibidor da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN) é um medicamento antidepressivo conhecido que age sobre o transportador de noradrenalina (SLC6A2). Contudo, pesquisas realizadas ainda não conseguiram encontrar uma relação entre os transtornos de humor e os polimorfismos nos genes dos receptores adrenérgicos [8].

- ***Dopamina***

Poucos estudos testaram a associação do gene do receptor da dopamina D1 (DRD1), localizado no 5q35.1, em associação com os transtornos depressivos. Ainda não há resultados consistentes se existe ou não associação entre ambos [8].

- ***Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)***

O gene do BDNF é localiza-se na região 11p13/11p14. Apesar das crescentes evidencias sugerindo um importante papel do BDNF nas desordens afetivas e de evidencias significativas que suportam a associação genética entre o polimorfismo Val66Met do BDNF e a desordem bipolar, o envolvimento do gene na depressão permanece controversa [8,21]. Grande parte dos estudos, contudo, avaliaram o polimorfismo do Val66Met, sendo que outras variantes do BDNF ainda carecem de estudos [2].

Estudos sobre resiliência começaram um pouco mais tarde. Em 2009, em uma amostra de 423 alunos de graduação, Stein e colaboradores realizaram o primeiro estudo relacionando gene e resiliência. Foi encontrado um grande número de cópias do alelo S do gene 5-HTTLPR em associação com a menor capacidade de resiliência emocional auto-relatada [40]. O estudo de O'Hara e colaboradores, em 2012, realizou uma avaliação em indivíduos adultos (acima dos 55 anos), onde observou-se que o alelo S não estava associado com uma menor capacidade de resiliência. Essa diferença entre os estudos pode ter se dado pela diferença de idade e de classe econômica das amostras, Stein avaliou alunos da graduação e O'Hara avaliou pacientes mais velhos, saudáveis e com melhor nível econômico [39].

Os principais obstáculos para a localização e identificação de genes envolvidos na depressão são: um único gene não parece ser suficiente para desencadear a depressão; cada gene de susceptibilidade contribui com uma pequena fração do risco genético total a esta patologia; e a heterogeneidade genética complexa, o que significa que vários conjuntos de genes de susceptibilidade que se sobrepõem parcialmente podem predispor indivíduos a síndromes semelhantes que são indistinguíveis no campo clínico [21]. Ainda, existe uma dificuldade no que tange a reprodutibilidade de resultados, o qual vem sendo atribuído ao tamanho das amostras no estudo, viés de publicação e controle de qualidade insuficiente.

6.4. Polimorfismo T102C no receptor 5HT_{2A}

6.4.1 Polimorfismo

Todos os seres humanos são praticamente idênticos no nível genético, e o conjunto completo de genes e outros aspectos da sequência do nosso DNA são essencialmente os mesmos. As diferenças na sequência de DNA entre indivíduos são chamadas de polimorfismos. Polimorfismos são definidos como variantes genéticas que estão presentes na população em uma frequência maior que 1%, as variantes que estão presentes em uma frequência menor do que 1% na população são arbitrariamente chamados de mutação [64]. O tipo mais abundante de variação (polimorfismo) é o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), com mais de 9 milhões de variações reportadas em bancos de dados. A frequência média global de SNPs no genoma humano é de aproximadamente um por 1000 pb, no entanto os SNPs não estão distribuídos uniformemente ao longo do genoma, onde a frequência de SNPs podem variar por várias centenas de vezes entre duas regiões. Em geral, os SNPs ocorrem

com muito mais frequência em regiões não-codificadoras do que em regiões codificadoras do genoma. Os SNPs em regiões não codificantes embora não alterem a proteína codificada, podem servir como importantes marcadores genéticos para estudos comparativos ou estudos de evolução genética. Quando os SNPs estão presentes em sítios regulatórios de um gene eles podem afetar a taxa de transcrição, alterando a produção da proteína codificada. Nas regiões de codificação os SNPs podem causar alterações na estrutura da proteína e, conseqüentemente, alterar a sua função, conduzindo ao desenvolvimento de doenças ou alterações na resposta a um fármaco ou toxina ambiental. Assim, os SNPs vem sendo utilizados como marcadores moleculares em muitos estudos de genética de doenças e farmacogenômica [65].

Assim a capacidade de detectar polimorfismos ao nível do DNA vem modificando profundamente os estudos de genética humana. Um dos maiores impactos da detecção de polimorfismos do DNA tem sido o seu emprego para analisar marcadores para mapeamento, clonagem e identificação de genes causadores de doenças [66]. O objetivo principal é identificar a variação de sequência do DNA que cause ou contribua para um fenótipo específico. Contudo, o desafio maior é identificar polimorfismos e empregá-los para esclarecer os componentes genéticos de doenças humanas complexas, cujo fenótipo se dá pela combinação entre vários genes e o ambiente [8].

Existem milhões de polimorfismos no genoma humano, e assim vem crescendo exponencialmente o número de estudos genéticos na tentativa de associar o polimorfismo genéticos com uma doença ou a susceptibilidade a doença. Um dos métodos utilizados são os estudos genéticos de associação. Nestes estudos ao invés de

estudar famílias, onde se observa a segregação de uma doença em particular, são estudadas amostras de indivíduos afetados e não afetados dentro de uma população. A frequência, na qual certos alelos estão presentes em cada um destes grupos, é testada para a associação com a doença [66].

6.4.2. Polimorfismo no gene 5HT_{2A}

O cérebro humano produz de forma contínua neurotransmissores, os quais são substâncias químicas com capacidade de regular o humor através de impulsos nervosos entre as células nervosas; existem três neurotransmissores: a noradrenalina, a dopamina e a serotonina. A molécula de serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), é sintetizada pelo aminoácido essencial triptofano, o qual tem por fonte principal a dieta, incluindo grãos, carne e laticínios. A serotonina pode ser influenciada por fatores como estilo de vida, hereditariedade e faz parte da família das monoaminas juntamente com a epinefrina, a norepinefrina e a dopamina. A 5-HT é liberada para o sangue a partir do intestino e está relacionada a regulação de algumas funções cerebrais, inibindo ou estimulando o sistema GABA (um tipo de neurotransmissor inibitório, presente em todo o SNC) [7], e assim é capaz de regular comportamentos importantes, tais como alcoolismo, tabagismo, depressão, compulsão, liberação de alguns hormônios, sono, apetite e agressividade. Sendo assim, certamente a serotonina apresenta uma função reguladora no processo de resposta envolvendo o SNC. Dessa forma, problemas na modulação da 5-HT levam ao aparecimento de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares e distúrbios psiquiátricos. Porém, apesar de estar relacionada a todas essas funções, ainda não está comprovado, do prisma fisiológico, se a serotonina atinge de forma direta ou indireta tais condutas [67].

Atualmente, os receptores serotoninérgicos são divididos em sete tipos (5-HT₁₋₇), onde o receptor do tipo 2 é categorizado em três subtipos (A, B e C). O receptor 5HT_{2A}, com o gene (*HTR2A*) localizado no cromossomo 13 (13q14-q21), possui diversos polimorfismos sendo um deles o T102C. Este polimorfismo consiste na substituição de uma citosina por uma timina, onde ambas as sequências TCT ou TCC codificam para o mesmo aminoácido: a serina; não alterando, portanto, a sequência de aminoácidos da molécula do receptor. No entanto, este polimorfismo tem sido considerado funcional, uma vez que estudos têm demonstrado que os alelos T e C determinam expressões gênicas diferentes. Neste sentido, trabalhos envolvendo expressão de mRNA e proteínas do receptor 5HT_{2A} sugerem que o alelo C seria transcricionalmente menos ativo do que o alelo T. Entretanto, alguns estudos falharam em encontrar esta diferença de expressão do receptor em relação aos alelos, levantando a possibilidade de alterações na metilação do DNA em diferentes populações como a causa de resultados tão conflitantes [8,9].

Vários estudos têm demonstrado uma possível associação entre o genótipo CC do polimorfismo T102C e as doenças neuropsiquiátricas como a esquizofrenia, sintomas psicóticos em pacientes com Alzheimer, déficit de atenção, hiperatividade, suicídio, bem como a dependência ao tabaco, álcool e drogas. Em contraste, outros estudos têm demonstrado uma correlação positiva entre o genótipo TT e o enfarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipertensão arterial e valores elevados de agregação de plaquetas em adultos saudáveis (Tabela 2). No Brasil, aproximadamente quatorze estudos foram realizados no âmbito deste polimorfismo específico o relacionado com: o jogo patológico (prevalência do genótipo CC) [67], transtorno obsessivo-compulsivo (prevalência do alelo T) [68] (nenhuma diferença estatística

significativa foi encontrada) [69,70], síndrome da apneia obstrutiva do sono (nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada) [71], transtorno de pânico (nenhuma diferença estatística significativa foi encontrada) [72], incontinência urinária (genótipo TT) [73,74], pacientes psiquiátricos [75,76], hábitos de fumo (genótipo CC) [77], tempo de vida (genótipo TT) [78] e preferência alimentar [79].

Tabela 2 – Artigos envolvendo o polimorfismo T102C do receptor 5HT_{2A}

	Autor (Ano)	País	Casos	Genótipos	Obs.
Alcoolismo	Jakubczyk et al. (2013) [8]	Polônia	Recidivas/ Alcoólatras	CC	
	Wrzosek et al. (2012) [11]	Polônia	Dependência de Álcool	CC	Alelo C relacionado a menor idade do início do habito
	Jakubczyk et al. (2012) [12]	Polônia	Comportamento impulsivo em dependentes de álcool	CC	
Tabagismo	White et al. (2011) [80]	Austrália	Dependência ao tabagismo em adultos jovens	TT	
Depressão	Peters et al. (2011) [13]	EUA	Resposta ao tratamento de depressão no Alzheimer	Sem diferença estatística significativa	
	Lin et al. (2009) [14]	Taiwan	Resposta a antidepressivos em pacientes com transtorno depressivo	Alelo C melhora na resposta ao tratamento a curto prazo	

	Autor (Ano)	País	Casos	Genótipos	Obs.
Outros	Mergener et al. (2011) [81]	Brasil (Porto Alegre)	Fatores predisponentes para a Fibromialgia	CC	
	Piatto et al. (2011) [82]	Brasil (São Paulo)	Síndrome da apneia obstrutiva do sono	Sem diferença estatística significativa	Coorte
	Salo et al. (2011) [83]	Finlândia	Efeito da criação materna sobre os relacionamentos sociais da criança na idade adulta	TT são mais influenciados pelo efeito da criação materna do que os CC	
	Keltikangas et al. (2010) [84]	Finlândia	Escolaridade dos pais e sucesso escolar (9 anos de acompanhamento)	Genótipo TT se beneficiou mais da alta escolaridade materna e sofreu mais quando o nível de escolaridade materno era baixo.	Sugerido que: o alelo T pode sensibilizar mais uma pessoa a efeitos ambientais que o alelo C
	Markoutsaki et al. (2011) [85]	Grécia	Síndrome do intestino irritado	Sem diferença estatística significativa	
	Kling et al. (2008) [86]	Suécia	Artrite reumatoide	Alelo C mais frequente	Baixa frequência do alelo T.

Autor (Ano)	País	Casos	Genótipos	Obs.
Jokela et al. (2007) [87]	Finlândia	Influência da residência urbana/rural e do polimorfismo na depressão subclínica	Alelo T associado a elevados sintomas de depressão em áreas remotas rurais. Alelo T associado com baixos sintomas de depressão em áreas urbanas	Pode estar associado com o desenvolvimento de depressão influenciado como o indivíduo responde as condições do ambiente
Jokela et al (2007) [15]	Finlândia	Influência do genótipo ou status socioeconômico dos pais no temperamento de evitar danos (TED) de indivíduos em idade adulta	Alto nível socioeconômico prediz baixo TED em indivíduos com genótipo TT ou TC. O mesmo não ocorre com o genótipo CC	Coorte
Jokela et al. (2007) [16]	Finlândia	Influência do genótipo e da nutrição materno infantil nos sintomas depressivos na idade adulta	Genótipo TT ou TC quando na presença de alta nutrição materno expressavam baixos níveis de sintomas depressivos.	O mesmo não foi visto com o genótipo CC

Autor (Ano)	País	Casos	Genótipos	Obs.
Prado-Lima et al. (2006) [79]	Brasil (Porto Alegre)	Preferência alimentar	Genótipo TT maior ingestão de proteínas e menor índice de massa corporal	
Choi et al. (2005) [93]	Coréia	Níveis de colesterol e genótipo	Níveis reduzidos de colesterol total e HDL em indivíduos com o genótipo CC	
Miguita et al. (2011) [69]	Brasil (São Paulo)	Resposta ao tratamento com clomipramina no transtorno obsessivo-compulsivo	Sem diferença estatística significativa	
Alfimova et al. (2010) [88]	Rússia	Avaliação da memória de curto prazo em esquizofrênicos	Piora no genótipo CC	
Tsunoka et al. (2010) [89]	Japão	Esquizofrenia	Sem diferença estatística significativa	
Chen et al. (2009) [17]	Taiwan	Resposta ao tratamento com Aripiprazol da esquizofrenia aguda exacerbada	CC predispõem a uma pobre resposta ao tratamento com Aripiprazol	

Autor (Ano)	País	Casos	Genótipos	Obs.
Kim et al. (2008) [91]	Coréia	Resposta ao tratamento com Risperidona em pacientes esquizofrênicos	TT menor melhora clínica	
Peñas-Lledó et al. (2007) [92]	Espanha	Esquizofrenia	Maior frequência do alelo T	
Golimbet et al. (2007) [18]	Rússia	Esquizofrenia	Alelo C mais frequente	

O receptor de serotonina (5HT_{2A}) é amplamente expresso ao longo do sistema nervoso central e o papel destes receptores no controle serotoninérgico tem sido examinado. Os estudos *in vivo* relatam que a ativação aguda dos receptores 5HT_{2A} atenuam a taxa de disparo dos neurônio serotoninérgicos, reduzindo os níveis extracelulares de serotonina nas terminações nervosas, produzindo, assim, um comportamento do tipo depressivo. No entanto, a inativação dos receptores 5HT_{2A} com antagonistas seletivos acarreta em atividade do tipo antidepressivo em roedores. Visto a disfunção do sistema serotoninérgico na depressão maior, estudos de associação genética tem focado nas variantes genéticas dos genes codificando para os receptores 5HT_{2A}. Neste sentido, tem sido verificado a relação do polimorfismo T102C com a depressão maior, porém observa-se uma inconsistência de resultados [94].

Tan e colaboradores em um recente artigo de meta-análise verificou uma ausência de correlação entre o polimorfismo T102C e o risco aumentado de desenvolvimento da depressão maior. Na tentativa de eliminar qualquer fator étnico envolvido nas análises o presente trabalho dividiu as amostras em grupos étnicos, mas mesmo assim, os resultados foram negativos para a correlação. Porém, apesar da correlação entre a depressão maior e este polimorfismo ser negativo, é importante ressaltar que até o presente momento nenhum estudo avaliou o polimorfismo T102C do receptor 5HT_{2A} com relação a resiliência em pacientes deprimidos [95]

Apesar dos obstáculos envolvendo a identificação de novos marcadores genéticos para a depressão e resiliência, o campo da genética psiquiátrica está crescendo rapidamente e vários avanços tecnológicos (por exemplo, o sequenciamento completo do genoma) estará em breve disponível para estudos em larga escala. É importante

lembrar que a informação genética vai fornecer informações adicionais sobre um aspecto da história complexa e pessoal dos pacientes psiquiátricos. É a soma de fatores internos e externos que contribuem e influenciam as patologias mentais e o bem estar [21].

7. METODOLOGIA

7.1 Delineamento

Este estudo é um ensaio clínico randomizado.

7.2 Cálculo da amostra

A fórmula para estudos clínicos de Pocock (1983) será utilizada para estimar o tamanho da amostra [96]. Para esta finalidade, será considerado 50% de remissão dos sintomas depressivos em pessoas jovens randomizadas para a psicoterapia cognitivo comportamental e 70% de remissão para o grupo randomizado para a psicoterapia cognitiva narrativa, estimando um α (bidirecional) de 0.05 e β de 0.20. Portanto, nós encontramos um tamanho amostral de 90 pacientes como apropriado para avaliar remissão dos sintomas depressivos.

7.3 Participantes

Serão incluídos no estudo 86 pacientes com depressão maior. Os participantes serão diagnosticados através da entrevista diagnóstica estruturada - MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), e a confirmação do diagnóstico clínico realizado pela entrevista estruturada SCID, de acordo com os critérios do DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) [97].

O grupo de pacientes diagnosticados com depressão maior será recrutado a partir de um estudo clínico de base populacional intitulado “Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico” (Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas sob o protocolo de número 2009/24 – Anexo C). Os indivíduos que preencherem os critérios de elegibilidade serão randomizados entre dois modelos de intervenção breve: Psicoterapia Cognitiva Comportamental (PCC) e Psicoterapia Cognitiva Narrativa (PCN). A randomização se dará por aleatorização simples, onde etiquetas de cada modelo de psicoterapia serão colocadas em um envelope pardo e para cada paciente incluído será sorteado uma etiqueta. O pesquisador responsável pela randomização não participará do processo de avaliação, nem da intervenção psicoterapêutica. Além disso, a equipe responsável pela avaliação do pré e pós-tratamento será cega quanto ao modelo de intervenção aplicado.

7.3.1. Critérios de inclusão

- Ter entre 18 e 29 anos de idade;
- Residir na zona urbana de Pelotas;
- Apresentar diagnóstico clínico para depressão;
- Assinar o termo de consentimento permitindo a coleta de material biológico.

7.3.2. Critérios de exclusão

- Indivíduos incapazes de responderem a entrevista diagnóstica por problemas físicos ou cognitivos;

- Jovens que no momento da avaliação inicial estão em tratamento psicológico ou psiquiátrico;
- Jovens com risco de suicídio ou que utilizem drogas ilícitas;
- Jovens que fazem uso de medicamentos anti-inflamatórios ou psiquiátricos.

7.4 Procedimentos e Instrumentos

7.4.1 Desfecho primário: Polimorfismo T102C

7.4.2 Desfecho secundário: Resiliência

7.4.3. Diagnóstico

7.4.3.1. Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview

Para o diagnóstico da depressão foi utilizada a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV – MINI. O MINI é uma entrevista de curta duração – 15 a 30 minutos – destinada à utilização na prática clínica e de pesquisa, que visa classificação diagnóstica dos entrevistados de forma compatível com os critérios do DSM-IV e da entrevista diagnóstica semi-estruturada (SCID-10). O instrumento é constituído por módulos diagnósticos independentes com o objetivo de reduzir o tempo de entrevista, sendo prioridade a exploração dos transtornos atuais. A versão que utilizamos foi do MINI 5.0 em português que foi desenvolvida para a utilização em cuidados primários e em ensaios clínicos de acordo com Amorim (2000) (Anexo E) [98].

7.4.3.2. Entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID)

É uma entrevista diagnóstica semi-estruturada (SCID) criada a partir do DSM-IV, foi utilizada para avaliação do diagnóstico de depressão e avaliação das comorbidades

(Anexo F). A tradução e adaptação desta entrevista para o idioma português apresentam, em geral, boa confiabilidade, com coeficiente de Kappa excelente (0,87) para os transtornos de humor [99].

Como esforço para refinar e validar os instrumentos de campo, para que fossem o mais próximo possível do padrão de diagnóstico, assim como realizado por Klessner (2006) ainda são imprescindíveis [100], o SCID foi utilizado em uma subamostra de calibração do estudo, assim como tem sido realizado nos grandes estudos populacionais [101, 102].

7.4.3.3. Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAMD)

A Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD) [103] é a mais aceita e usada no âmbito mundial e se tornou o padrão-ouro para avaliação da gravidade dos sintomas depressivos. A HAMD possui 17 itens classificados quantitativamente de acordo com a intensidade dos sintomas (Anexo G). Os coeficientes de consistência interna da escala são considerados adequados e a confiabilidade inter-avaliadores foi consistente em diversos estudos [104]. A HAMD foi aplicada aos pacientes com diagnóstico de DM no período pré e pós-tratamento com psicoterapias cognitivas de curta duração.

7.4.3.4. Escala de Resiliência de Wagnild e Young

Esta escala é utilizada para avaliar níveis de adaptação psicossocial perante eventos importantes de vida, designadamente. A escala é constituída por 25 itens, medidos numa escala de Likert compreendida entre 1 (discordo totalmente) a 7 (concordo totalmente). A pontuação total varia entre 25 e 175 pontos, com valores altos correspondendo a

elevada resiliência. O questionário foi construído para identificar o grau de resiliência individual, avaliando as dimensões de competência pessoal e aceitação de si mesmo e da vida, como características positivas da personalidade que aumentam a adaptação do indivíduo.

7.4.4. Intervenções

Os pacientes elegíveis receberam psicoterapia individual de sete sessões, uma vez por semana, com cinquenta minutos de duração, em algum dos modelos de intervenção descritos abaixo. A psicoterapia foi realizada no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental por psicólogos alunos do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da UCPel e foram supervisionados por pesquisadores com formação nos modelos propostos.

7.4.4.1. Psicoterapia cognitivo comportamental

Compõe-se de sete sessões estruturadas de acordo com a proposta de Beck (1997) [104]. Em geral, cada sessão do presente modelo psicoterapêutico segue um roteiro que se inicia pela checagem do humor do paciente, seguida de uma retomada da sessão anterior, estabelecimento da agenda da sessão, revisão das tarefas de casa, discussão dos itens da agenda, estabelecimento da tarefa de casa, resumo final e devolução.

7.4.4.2. Psicoterapia cognitivo narrativa

Este modelo de psicoterapia cognitiva é composto de sete sessões estruturadas a partir da proposição de Óscar Gonçalves da Universidade do Minho (Portugal) [105]. A 1ª sessão tem por objetivos avaliar o funcionamento do cliente, apresentar os objetivos

do processo terapêutico e apresentar a estrutura do processo terapêutico. Verificando as principais queixas, o funcionamento geral, a anamnese, tratamento médico-psiquiátrico, bem como a apresentação dos objetivos e métodos centrais do processo terapêutico. Na 2ª sessão, os objetivos são desenvolver uma atitude de recordação episódica e definir o início da recordação episódica através da vida, nesta sessão se explica a estrutura e objetivos da sessão, modela o trabalho de recordação, além de realizar um exercício de imaginação guiada através da vida, que será discutido para o trabalho de recordação.

A 3ª, 4ª, 5ª e 6ª sessão têm por objetivo introduzir e trabalhar os acontecimentos de vida que serão trabalhados nas diferentes sessões terapêuticas, além de proceder a recordação, objetivação, subjetivação, metaforização e projeção de um episódio ilustrativo de um primeiro acontecimento de vida. Enquanto a 7ª sessão é utilizada para a finalização do processo, que leva o paciente a avaliação dos resultados conquistados, dos momentos mais significativos do processo, assim como uma síntese de todo processo terapêutico e indicação de seguimento.

7.4.5. Coleta de dados

Foi realizada a coleta de dados sociodemográficos dos indivíduos participantes como o estilo de vida, idade, gênero e status socioeconômico. A classificação socioeconômica foi feita através do uso do Indicador Econômico Nacional [106].

7.4.6. Coleta de material biológico

Os indivíduos dos estudos foram submetidos a uma coleta de sangue, após a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido do participante (Anexo A e B). Nos indivíduos que foram submetidos ao ensaio clínico, a coleta foi realizada em dois

momentos, na primeira e última sessão de psicoterapia. Foi realizada uma coleta de 6 mL em tubo sem anticoagulante. As amostras de sangue foram obtidas através de uma punção venosa por profissional treinado entre 8h e 11h da manhã. Logo após as coletas, as amostras de sangue foram identificadas e processadas no Laboratório de Neurociências Clínicas da UCPel. O sangue foi imediatamente centrifugado a 3500 rpm por 15 minutos e o soro obtido foi mantido no freezer a -80°C até as análises moleculares.

7.4.7. Análise do polimorfismo

Neste estudo, após a coleta do material biológico, o DNA total será extraído a partir de leucócitos do sangue periférico utilizando-se o método descrito por Lahiri e Nurnberger (1987). Posteriormente o DNA total será quantificado por espectrofotometria e armazenado a -20°C até se proceder a análise molecular. O polimorfismo apresentado na tabela 3 será genotipado utilizando-se ensaios de discriminação alélica por PCR em tempo real no termociclador 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Primers e sondas do tipo TaqMan MGB serão designados utilizando-se o software Primer Express v3.0 e a sequência consenso do gene obtida a partir do GeneBank (www.ncbi.nlm.nih). As reações de PCR serão realizadas utilizando-se o tampão TaqMan Genotyping Master Mix (Applied Biosystems), 900 nmol/l de cada primer, 200 nmol/l de cada sonda (VIC e FAM) e 2 ng de DNA, conforme determinação do fabricante. Os resultados serão analisados no software System Sequence Detection v.1.4 (Applied Biosystems).

Tabela 3. Polimorfismo a serem analisados

Nome do Gene	Posição Cromossômica	Alelo	Identificação do SNP
5HT _{2A}	13q14-q21	C/T	rs6313

7.5. Análise de dados

As frequências genótípicas e alélicas serão estimadas por contagem direta dos alelos e o equilíbrio de Hardy-Weinberg, será testado pelo teste de qui-quadrado. As distribuições alélicas entre os grupos de indivíduos serão avaliados pelo qui-quadrado. Uma medida de magnitude de efeito será calculada através da razão de chances (odds ratio – OR) e intervalo de confiança de 95%. Para a comparação de variáveis contínuas com distribuição normal entre os grupos de pacientes serão utilizados o teste *t de Student* ou análise da variância (ANOVA), e o teste do qui-quadrado para a comparação entre variáveis normais. Para a análise da interação entre os fatores será realizado o teste do modelo linear geral. Valores de $p \leq 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos. As análises estatísticas serão realizadas através do pacote estatístico SPSS 16.0 para Windows.

7.6. Aspectos éticos

Neste protocolo de pesquisa serão respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução N° 196 de 10 de Outubro de 1996. Os participantes receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme anexos A e B. Foi

assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados.

O presente projeto faz parte de outros estudos que já tiveram seus protocolos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel e que já tiveram seus dados e amostras biológicas coletadas (Anexos C e D).

7.6.1. Riscos

Os pacientes foram suscetíveis a um pequeno risco quanto à coleta de sangue, podendo apresentar algum hematoma ou flebite. Contudo, independente dos riscos, os pacientes foram acompanhados por um profissional da área da saúde.

7.6.2. Benefícios

Os pacientes são beneficiados através das sessões de psicoterapia, além disso, todos os indivíduos que apresentavam risco de suicídio ou uso abusivo de substâncias psicoativas na avaliação inicial ou no decorrer do processo terapêutico foram encaminhadas para o Hospital Espírita de Pelotas ou para Centro de Atenção Psicossocial AD. Além disso, na avaliação realizada após a intervenção, aqueles que permaneceram com os sintomas do transtorno mental para o qual receberam atendimento foram encaminhados para os serviços de saúde mental do município.

7.7. Cronograma

	2014									2015
	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro	Outubro	Novembro	Dezembro	Janeiro
Revisão da Literatura *	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Análise dos Polimorfismos							X	X		
Análise dos resultados							X	X		
Elaboração e submissão do artigo científico									X	X

* alteração de orientador por isso, revisão da literatura mais demoradas e análises mais rápidas.

7.8. Orçamento

Tabela 4. Orçamento para os materiais de consumo

Material de Consumo	Valor (R\$)
Custom Taqman SNP Genotyping Assay	1.300,00
TaqMan Genotyping Master Mix	2.400,00
Placas para qPCR 0.1ml com 20	500,00
Adesivo MicroAmp Optical para real-time PCR	1.000,00
Total	5.200,00

8. REFERÊNCIAS

[1] Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci*. 2001 May; 2(5): 343-51

[2] Lafer B, Vallada Filho HP. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 1999, 21: 12-7.

[3] World Health Organization. "Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice: summary report/a report from the World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation and the University of Melbourne." (2004).

[4] Yunes MAM. Psicologia positiva e resiliência: o foco no indivíduo e na família. *Psicologia em estudo*. 2003, 8: 75-84.

[5] Caspi A, et al, Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301:386–389.

[6] Hariri AR, Holmes A. Genetics of emotional regulation: the role of the serotonin transporter in neural function. *Trends Cogn Sci* 2006;10:182–191

[7] Dickow LL, Koche A. O polimorfismo do receptor 2A da 5-Hidroxitriptamina (5-HTR2A) e a incidência de doença depressiva no Vale do Rio Pardo. *Journal of Biotechnology and Biodiversity* 2011; 2,(4): 7-15

[8] Cohen-Woods S, Craig IW, McGuffin P. The current state of play on the molecular genetics of depression. *Psychological medicine* 2013 43(4): 673-687.

[9] Lohoff FW.; Berrettini, WH. Genetics of mood disorders. In: Charney, DS., editor. *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press; 2008. 1504.

[10] Jakubczyk A, Klimkiewicz A, Kopera M, Krasowska A, Wrzosek M, Matsumoto H, et al. The CC genotype in the T102C HTR2A polymorphism predicts relapse in

individuals after alcohol treatment. *J Psychiatr Res.* 2013;47(4):527-33.

[11] Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Łukaszkiwicz J, Brower KJ, Wojnar M. Serotonin 2A receptor gene (HTR2A) polymorphism in alcohol-dependent patients. *Pharmacol Rep.* 2012;64(2):449-53.

[12] Jakubczyk A, Wrzosek M, Łukaszkiwicz J, Sadowska-Mazuryk J, Matsumoto H, Sliwerska E, et al. The CC genotype in HTR2A T102C polymorphism is associated with behavioral impulsivity in alcohol-dependent patients. *J Psychiatr Res.* 2012;46(1):44-9.

[13] Peters ME, Vaidya V, Drye LT, Rosenberg PB, Martin BK, Porsteinsson AP, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: genetic influences. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2011;24(4):222-8.

[14] Lin E, Chen PS, Chang HH, Gean PW, Tsai HC, Yang YK, et al. Interaction of serotonin-related genes affects short-term antidepressant response in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(7):1167-72.

[15] Jokela M, Keltikangas-Järvinen L. The serotonin receptor 2A gene moderates the influence of parental socioeconomic status on adulthood harm avoidance. *Behav Genet.* 2007;37(4):567-74.

[16] Jokela M, Keltikangas-Järvinen L, Kivimäki M, Puttonen S, Elovainio M, Rontu R, et al. Serotonin receptor 2A gene and the influence of childhood maternal nurturance on adulthood depressive symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(3):356-60.

[17] Chen SF, Shen YC, Chen CH. HTR2A A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;205(2):285-92.

[18] Golimbet VE, Lavrushina OM, Kaleda VG, Abramova LI, Lezheiko TV. Supportive evidence for the association between the T102C 5-HTR2A gene

polymorphism and schizophrenia: a large-scale case-control and family-based study. *Eur Psychiatry*. 2007;22(3):167-70.

[19] Kessler RC, Evelyn JB. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health* 2013, 34: 119-38.

[20] Prokofyeva E, et al. The role of family history in mental health service utilization for major depression. *Journal of affective disorders* 2013, 151(2): 461-6.

[21] Lohoff, FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current psychiatry reports* 2010, 12(6): 539-46.

[22] World Health Organization Mental Health- disponível em: <
http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf?ua=1>acesso em 8/12/2014

[23] Isometsä E., Suicidal behaviour in mood disorders--who, when, and why? *Can J Psychiatry*. 2014 Mar;59(3):120-30.

[24] Zisook, S, et al. Factors that differentiate early vs. later onset of major depression disorder. *Psychiatry research* 2004; 129(2): 127-140.

[25] Del Porto JA. Conceito e diagnóstico. *Rev Bras Psiquiatr*.1999, 21: S6-S11.

[26] Vikram P, Simon G, Chowdhary N, Kaaya S, Araya R. Packages of care for depression in low-and middle-income countries. *PLoS medicine* 2009 6(10): e1000159.

[27] Quarantini LC, et al. Transtornos de humor e de ansiedade comórbidos em vítimas de violência com transtorno do estresse pós-traumático. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009, 31(supl II):S66-76.

[28] Klerman GL, Weissman MM. Increasing rates of depression. *Jama* 1989, 261(15): 2229-2235.

- [29] de Lima MS. Epidemiologia e impacto social. Revista Brasileira de psiquiatria 1999 May, 21: 01-05.
- [30] Teng CT, E. Humes C, Demetrio FN. Depressão e comorbidades clínicas. Rev Psiquiatr Clín 2005, 32(3): 149-159.
- [31] Souza FGM, et al. Tratamento da depressão. Rev. Bras. 1999, 21(1):18-23.
- [32] Block SG, Nemeroff CB. Emerging antidepressants to treat major depressive disorder. Asian journal of psychiatry 2014, Dec 12C:7-16
- [33] Belzung C, Willner P, Philippot P. Depression: from psychopathology to pathophysiology. Current opinion in neurobiology 2014, 30: 24-30.
- [34] Flint J, Kendler, KS. The Genetics of Major Depression. Neuron 2014, 81(3): 484-503.
- [35] Poletto M, Koller SH. Contextos ecológicos: promotores de resiliência, fatores de risco e de proteção. Estudos de psicologia 2008 25(3): 405-416.
- [36] Southwick SM., et al. Resilience definitions, theory, and challenges: interdisciplinary perspectives. European journal of psychotraumatology 2014, 5.
- [37] Yunes MAM, Szymanski H, Tavares J. Resiliência: noção, conceitos afins e considerações críticas. Resiliência e educação 2001, 2:13-43.
- [38] Mukherjee S, et al. Genetic architecture of resilience of executive functioning. Brain imaging and behavior 2012 6(4): 621-633.
- [39] O'Hara R, et al. 5-HTTLPR short allele, resilience, and successful aging in older adults. The American Journal of Geriatric Psychiatry 2012 20(5):452-456.

[40] Stein MB., Campbell-Sills L, Gelernter J. Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2009 150(7): 900-906.

[41] Masten AS. Ordinary magic: Resilience processes in development. *American psychologist* 2001 56(3): 227-238.

[42] Kessler RC., et al. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry* 1995 52(12): 1048-1060.

[43] Galea S, et al. Trends of probable post-traumatic stress disorder in New York City after the September 11 terrorist attacks. *Am J Epidemiol* 2003; 158:514–524.

[44] Karatoreos I., et al. Exposure to hurricane-related stressors and mental illness after Hurricane Katrina. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:1427–1434.

[45] Karatoreos, IN., McEwen BS. Annual research review: the neurobiology and physiology of resilience and adaptation across the life course. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2013, 54(4): 337-347.

[46] Karatoreos IN., McEwen BS. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends in cognitive sciences* 2011, 15(12): 576-584.

[47] King DW, et al. Posttraumatic stress disorder in a national sample of female and male Vietnam veterans: Risk factors, war-zone stressors, and resilience-recovery variables. *J Abnorm Psychol* 1999;108:164–170.

[48] Tugade MM, Fredrickson BL. Resilient individuals use positive emotions to bounce back from negative emotional experiences. *J Pers Soc Psychol* 2004;86:320–333.

[49] Campbell-Sills L, Cohan SL, Stein MB. Relationship of resilience to personality, coping, and psychiatric symptoms in young adults. *Behav Res Ther* 2006; 44:585–599.

[50] Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *Am J Psychiatry* 2004;161:195–216.

[51] Howell, KH. Resilience and psychopathology in children exposed to family violence. *Aggression and Violent Behavior* 2011, 16(6): 562-569.

[52] de Souza MTS, Cerveny CMO. Resiliência psicológica: revisão da literatura e análise da produção científica. *Interamerican Journal of Psychology* 2006, 40(1): 119-126.

[53] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 2000, 157(10):1552–1562.

[54] Collins PY., et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011 475(7354): 27-30.

[55] Mello AF, Juruena MF, Pariente CM, TyrkaAR, Price LH, Carpenter LL, Del Porto JA. Depressão e estresse: existe um endofenótipo?. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007, 29(1): s13-s18.

[56] Yu YW, Tsai SJ, Hong CJ, Chen TJ, Chen MC, Yang CW. Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology.* 2005, 30(9):1719-1723.

[57] Verhoeven FE, Booij L, Kruijt AW, Cerit H, Antypa N, Does W. The effects of MAOA genotype, childhood trauma, and sex on trait and state-dependent aggression. *Brain and behavior.* 2012, 2(6):806-813.

- [58] Haberstick, B.C. et al. MAOA Genotype, Childhood Maltreatment, and Their Interaction in the Etiology of Adult Antisocial Behaviors. *Biol psychiatry* 2014;75:25–30.
- [59] Fan M, Liu B, Jiang T, Jiang X, Zhao H, Zhang J. Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Psychiatric genetics*. 2010, 20(1):1-7.
- [60] Crawford AA, Lewis G, Lewis SJ, Munafò MR. Systematic review and meta-analysis of serotonin transporter genotype and discontinuation from antidepressant treatment. *European Neuropsychopharmacology*. 2013, 23(10):1143-1150.
- [61] Kenna GA, Roder-Hanna N, Leggio L, Zywiak WH, Clifford J, Edwards S, Swift RM. Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2012, 5(19).
- [62] Kiyohara C, Yoshimasu K. Association between major depressive disorder and a functional polymorphism of the 5-hydroxytryptamine (serotonin) transporter gene: a meta-analysis. *Psychiatric genetics*. 2010, 20(2): 49-58.
- [63] Karg K, Burmeister M, Shedden K, Sen S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Archives of general psychiatry*. 2011, 68(5): 444-54.
- [64] Schafer, A; Hawkins J.R. DNA variation and the future of human genetics. *Nature Biotechnology*, 1998, 16: 33-39.
- [65] Kim, S., & Misra, A. (2007). SNP genotyping: technologies and biomedical applications. *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 9, 289-320.
- [66] Frazer, KA., et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007, 449(7164): 851-861.

- [67] Wilson D, da Silva Lobo DS, Tavares H, Gentil V, Vallada H. Family-based association analysis of serotonin genes in pathological gambling disorder: evidence of vulnerability risk in the 5HT-2A receptor gene. *J Mol Neurosci*. 2013;49(3):550-3.
- [68] Corregiari FM, Bernik M, Cordeiro Q, Vallada H. Endophenotypes and serotonergic polymorphisms associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. *Clinics*. 2012;67(4):335-40.
- [69] Miguita K, Cordeiro Q, Shavitt RG, Miguel EC, Vallada H. Association study between genetic monoaminergic polymorphisms and OCD response to clomipramine treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(2B):283-7.
- [70] Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, Ikenaga E, Miguel EC, Vallada H. Association analysis of the catechol-o-methyltransferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder. *Genes Brain Behav*. 2004;3(2):75-9.
- [71] De Carvalho TB, Suman M, Molina FD, Piatto VB, Maniglia JV. Relationship of obstructive sleep apnea syndrome with the 5-HT2A receptor gene in Brazilian patients. *Sleep Breath*. 2013;17(1):57-62.
- [72] Blaya C, Salum GA, Moorjani P, Seganfredo AC, Heldt E, Leistner-Segal S, et al. Panic disorder and serotonergic genes (SLC6A4, HTR1A and HTR2A): Association and interaction with childhood trauma and parenting. *Neurosci Lett*. 2010;485(1):11-5.
- [73] Noronha JA, Schwanke CH, Machado DC, Braga R, Lubianca JM, Sesti FL, et al. Association between T102C polymorphism of serotonin 2A receptor gene and urinary incontinence in older women. *J Investig Med*. 2010;58(1):32-7.
- [74] Schwanke CH, Bittencourt L, Noronha JA, Augustin SA, Jung IE, Cruz IB. Is there an association between T102C polymorphism of the serotonin receptor 2A gene and urinary incontinence? *Braz J Med Biol Res*. 2007;40(10):1315-22.
- [75] Correa H, De Marco L, Boson W, Nicolato R, Teixeira AL, Campo VR, et al. Association study of T102C 5-HT(2A) polymorphism in schizophrenic patients:

diagnosis, psychopathology, and suicidal behavior. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(1):97-101.

[76] Correa H, De Marco L, Boson W, Viana MM, Lima VF, Campi-Azevedo AC, et al. Analysis of T102C 5HT2A polymorphism in Brazilian psychiatric inpatients: relationship with suicidal behavior. *Cell Mol Neurobiol*. 2002;22(5-6):813-7.

[77] do Prado-Lima PA, Chatkin JM, Taufer M, Oliveira G, Silveira E, Neto CA, et al. Polymorphism of 5HT2A serotonin receptor gene is implicated in smoking addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;128B(1):90-3.

[78] Jobim PF, Prado-Lima PA, Schwanke CH, Giugliani R, Cruz IB. The polymorphism of the serotonin-2A receptor T102C is associated with age. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(11):1018-23.

[79] Prado-Lima PS, Cruz IB, Schwanke CH, Netto CA, Licinio J. Human food preferences are associated with a 5-HT(2A) serotonergic receptor polymorphism. *Mol Psychiatry*. 2006;11(10):889-91.

[80] White MJ, Young RM, Morris CP, Lawford BR. Cigarette smoking in young adults: the influence of the HTR2A T102C polymorphism and punishment sensitivity. *Drug Alcohol Depend*. 2011;114(2-3):140-6.

[81] Mergener M, Becker RM, dos Santos AF, dos Santos GA, de Andrade FM. Influence of the interaction between environmental quality and T102C SNP in the HTR2A gene on fibromyalgia susceptibility. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(6):594-602.

[82] Piatto VB, Carvalho TB, De Marchi NS, Molina FD, Maniglia JV. Polymorphisms in the 5-HTR2A gene related to obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(3):348-55.

[83] Salo J, Jokela M, Lehtimäki T, Keltikangas-Järvinen L. Serotonin receptor 2A gene moderates the effect of childhood maternal nurturance on adulthood social attachment. *Genes Brain Behav*. 2011;10(7):702-9.

- [84] Keltikangas-Järvinen L, Jokela M, Hintsanen M, Salo J, Hintsala T, Alatupa S, et al. Does genetic background moderate the association between parental education and school achievement? *Genes Brain Behav.* 2010;9(3):318-24.
- [85] Markoutsaki T, Karantanos T, Gazouli M, Anagnou NP, Karamanolis DG. 5-HT2A receptor gene polymorphisms and irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):514-7.
- [86] Kling A, Seddighzadeh M, Arlestig L, Alfredsson L, Rantapää-Dahlqvist S, Padyukov L. Genetic variations in the serotonin 5-HT2A receptor gene (HTR2A) are associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(8):1111-5.
- [87] Jokela M, Lehtimäki T, Keltikangas-Järvinen L. The influence of urban/rural residency on depressive symptoms is moderated by the serotonin receptor 2A gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B(7):918-22.
- [88] Alfimova MV, Monakhov MV, Abramova LI, Golubev SA, Golimbet VE. Polymorphism of serotonin receptor genes (5-HTR2A) and Dysbindin (DTNBP1) and individual components of short-term verbal memory processes in Schizophrenia. *Neurosci Behav Physiol.* 2010;40(8):934-40.
- [89] Tsunoka T, Kishi T, Kitajima T, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, et al. Association analysis of GRM2 and HTR2A with methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia in the Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(4):639-44.
- [90] Zhang J, Shen Y, He G, Li X, Meng J, Guo S, et al. Lack of association between three serotonin genes and suicidal behavior in Chinese psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):467-71.
- [91] Kim B, Choi EY, Kim CY, Song K, Joo YH. Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(1):61-7.

- [92] Peñas-Lledó EM, Dorado P, Cáceres MC, de la Rubia A, Llerena A. Association between T102C and A-1438G polymorphisms in the serotonin receptor 2A (5-HT_{2A}) gene and schizophrenia: relevance for treatment with antipsychotic drugs. *Clin Chem Lab Med*. 2007;45(7):835-8.
- [93] Choi JH, Zhang SY, Park KW, Cho YS, Oh BH, Lee MM, et al. The association between the T102C polymorphism of the HTR_{2A} serotonin receptor gene and HDL cholesterol level in Koreans. *J Biochem Mol Biol*. 2005;38(2):238-42.
- [94] Petit AC, et al. Converging translational evidence for the involvement of the serotonin 2A receptor gene in major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2014.
- [95] Tan J, et al. Association of the T102C polymorphism in the HTR_{2A} gene with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2014; 165(5): 438-455.
- [96] Pocock SJ. *Clinical Trials: A Practical Approach*. *Biom J* 1985; 27(6): 634.
- [97] American Psychiatric Association. *DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*. Porto Alegre (RS): Artmed; 2002.
- [98] Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiqu* 2000 Set; 22(3): 106-15.
- [99] Del-Ben CM, Vilela AA, Crippa JAS, et. al. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Rev Bras Psiqu* 2001; 23(3): 156-9.
- [100] Kessler RC, Akiskal HS, Angst J, Guyer M, Hirschfeld RM, Merikangas KR et al. Validity of the assessment of bipolar spectrum disorders in the WHO CIDI 3.0. *J Affect Disord* 2006 Dec; 96(3): 259-69.

- [101] Kessler RC, Rubiow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med* 1997; 27(5):1079-89.
- [102] Kessler RC, Merikangas KR, Wang PS. Prevalence, comorbidity, and service utilization for mood disorders in the United States at the beginning of the twenty-first century. *Rev Clin Psychol* 2007; 3: 137-58.
- [103] Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967 Dec; 6(4): 278–96.
- [104] Beck AT, Rush AJ, Emery G. *Terapia Cognitiva da Depressão*; Porto Alegre (RS): Artes Médicas; 1997.
- [105] Gonçalves OF, Machado PP. Cognitive narrative psychotherapy: research foundations. *J Clin Psychol* 1999 Oct; 55(10): 1179-91.
- [106] Barros AJD, Victora CG. Indicador econômico para o Brasil baseado no censo demográfico de 2000. *Rev. Saude Publica* 2005 Aug; 39(4): 523–529.

ARTIGO**5HT_{2A} polymorphism is related with therapy outcomes in depression: a randomized clinical trial**

Loyola LFR¹; Gazal M¹; Severo RF¹; Ferrúa CP¹; Jansen K¹; Souza LDM¹; Silva RA¹; Quevedo LA¹; Krolow R¹; Ghisleni GC¹; Demarco FF²; Nedel F^{1*}

¹ Post-Graduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

² Post-Graduate Program in Dentistry, Federal University of Pelotas, Pelotas, RS, Brazil

*Correspondence to:

Fernanda Nedel

Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento

Rua Gonçalves Chaves, 377 - sala 411 prédio C

CEP: 96015-560 Pelotas - RS - Brasil.

E-mail: fernanda.nedel@gmail.com

Abstract

Depression is a public health problem that affects and disables people worldwide. However studies have shown that not all individuals exposed to hazardous situations develop depression symptoms, and in this sense the concept of resilience has been developed. Given the tremendous disease burden of depression there is a need for improvements in treatment method, where short-term psychotherapy constitutes one of the predominant treatments for this disease. Since depression can be featured as a dysfunction of the serotonergic systems, studies have focused in the *5HT2A* gene, which codes for the 5-HT_{2A} serotonergic receptor. Several polymorphisms have been located in this gene, as the T102C. Therefore this study aimed to evaluate, for the first time, the association between the T102C polymorphism and short-term psychotherapy outcomes in depression in a randomized clinical trial, and correlate this data with resilience. This study included 86 depressed patients, whose depressive symptoms were assessed with the Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) and resilience with the Wagnild and Yong's scale. Individuals experiencing mild to moderate depression were selected to assess the effectiveness of short-term psychotherapy: cognitive behavioral psychotherapy or cognitive narrative psychotherapy. DNA was extracted from peripheral blood leukocytes and analyzed by qPCR. The results showed that short-term psychotherapy reduces HAMD scores and increases resilience scores in post-treatment and 6-month follow-up. In the remission of depression in the 6-month follow-up of short-term psychotherapy, the homozygous C-allele carriers had lower HAMD scores. In addition, the C-allele can impact post-treatment resilience, presenting a positive correlation with depression remission post-treatment ($P=0.035$) and in the 6-month follow-up ($P=0.047$). In sum, we observed that the C-allele homozygosity of the T102C polymorphism is associated with depression remission and that both variables correlate with the gain of resilience, through the treatment with short-term psychotherapy. This finding could represent an important perspective for short-term psychotherapy outcomes and new advances towards therapy genetics.

Keywords: polymorphism, T102C, resilience, major depression, 5HT2A receptor

Introduction

Depression is a major public health problem that affects and disables people worldwide. The World Health Organization (WHO) ranked depression as the fourth leading cause of disability, and projects the rise of this disease to second place in 2020 (Lohoff, 2010). Currently depression affects 350 million globally, and it has been projected that the number of adults with depression will increase by 35% between 2005 and 2050. Therefore it is estimated that 10-25% of the general population will experience depression during the course of life (Lohoff, 2010; Prokofyeva et al., 2013). This pathology is considered a mood disorder that leads to depression episodes, loss of interest and pleasure, presence of sadness, pessimism, low self-esteem, loss of energy, sleep, lack of appetite and concentration (World Health Organization Mental Health, 2012). However studies have shown that not all individuals exposed to hazardous situations develop depression symptoms (World Health Organization Mental Health, 2004). In this sense the concept of resilience has been developed, and defined as the process of adapting well in the face of adversity, trauma, tragedy or significant sources of stress (Mukherjee et al., 2012; O'Hara et al., 2012; Southwick et al., 2014; Stein et al., 2009). Authors have speculated that environmental, genetic, epigenetic and neural mechanisms are associated with different rates of resilience (Feder et al., 2009).

Given the tremendous disease burden, there is a high need for improvements in treatment method and prevention measures for depression (Johnsen and Friberg, 2015). In primary care antidepressant medication and short-term psychotherapy constitutes the predominant treatment for this disease. The short-term psychotherapy is one of the oldest psychological treatments for depression, and therefore has been the focus of a variety of meta-analysis (Abbass et al., 2014; Driessen et al., 2010; Driessen et al., 2015). In this since studies have indicated that short-term psychotherapy is effective in the treatment of depression in adult (Del Grande da Silva et al., 2016; Driessen et al., 2010; Driessen et al., 2015). These reductions have shown to be maintained for 3-month, 6-month and 1 year follow-up. Another important aspect is that individuals treated with short-term psychotherapy present significantly lower post-treatment depression in comparison with individual in waiting lists, with minimal or no treatment (Driessen et al., 2010).

One of the main views in the pathophysiology of depression is the monoamine hypothesis, which posits that the imbalance in the monoaminergic neurotransmission lies at the core in the biological approach of depression (Kohler et al., 2016). Therefore depression symptoms are believed to arise from insufficient levels of monoamine neurotransmitters (serotonin – 5-HT, norepinephrine and dopamine) (Fakhoury, 2015; Hamon and Blier, 2013). In this sense, evidences have also suggested that dysfunction in the 5-HT receptors may play a role in the genesis of depression. Among the 5-HT receptors identified to date, the ones that most closely associate with mood disorder are the serotonin 1A (5-HT_{1A}), serotonin 1B (5-HT_{1B}) and serotonin 2A (5-HT_{2A}) receptors (Hamon and Blier, 2013). These receptors, along with SERT, constitute the main therapeutic targets of antidepressant therapies (Fakhoury, 2015).

Since depression can be understood as the interaction of genetic susceptibility and environmental factors, and giving the dysfunction of the serotonergic systems in this pathology, studies have focused in the genetic variants at the gene encoding for the 5-HT_{2A} receptor (Wong and Licinio, 2001). The *5HT2A* gene, which codes for the 5-HT_{2A} receptor (5HT_{2A}R), is located on chromosome 13q14-21. Several polymorphisms have been located in this gene, among which the T102C (or rs6313) single nucleotide polymorphism has been extensively studied for depression. Some studies have suggested that the T102C polymorphism is associated with major depression susceptibility, however others failed to prove these evidences. To the best of our knowledge no study has associated the T102C polymorphism with short-term psychotherapy outcomes in depressed patients, especially in a randomized clinical trial, as well as associating both variables (T102C polymorphism and short-term psychotherapy outcomes) with resilience. In this sense there is a gap in the literature relating resilience with genetic aspects. Additionally, the literature has recently highlighted a new area of research that needs further exploration: the therapygenetics. This area investigates the impact of specific genetic variant on differences in the level of success of psychological therapies (Bakker et al., 2014). Therefore this study aimed to evaluate the association between the T102C polymorphism and short-term psychotherapy outcomes in depression in a randomized clinical trial, and correlate this data with resilience.

Experimental procedure

Study design and participants

This study included 86 patients with major depression. The diagnosis was conducted by trained senior psychology students using the structured diagnostic interview - MINI International Neuropsychiatric Interview according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) diagnostic criteria. Major depression diagnosis was confirmed by the Structured Clinical Interview for DSM (SCID) (Del-Ben et al., 2001; (Sheehan et al., 1998).

Major depression sample selection

Major depression group consisted of 86 individuals experiencing mild to moderate depression selected from a randomized clinical trial performed in young adults aged 18 to 29, to assess the effectiveness of cognitive psychotherapy models in remission of depressive symptoms (Mondin et al., 2014). Evaluations were conducted at baseline, post-treatment and six-month follow-up. Important to note that during the follow-up none of the patients evaluated were making use of psychiatric medication including antidepressants, benzodiazepines or mood stabilizers. Patients were enrolled from June 2010 to June 2012. Post-intervention assessments were conducted from August 2010 to August 2012 and six-month later patients were assessed again to evaluate depressive symptoms and symptoms remission. All ethical procedures established by the National Health Council, resolution number 196, October of 1996 were followed. The project was approved by the ethical committee of the Catholic University of Pelotas, Brazil, under protocol number 2009/24 and all participants signed the informed consent. Detailed information on study design was described in a previous study published by Mondin et al. (Mondin et al., 2014).

Interventions

Senior psychology students conducted the interventions after specific training with experienced professionals on two models of psychotherapy. A pilot study was conducted with older patients in order to ensure appropriate model implementation. The

participants who met the eligibility criteria were randomized using the sealed envelope method, where subjects randomly choose a sealed envelope that contains one of the two models of intervention: Cognitive Behavioral Psychotherapy (CBP) or Cognitive Narrative Psychotherapy (CNP).

Both intervention models consisted in seven weekly structured sessions. All sessions were individual and 1h long. Treatment protocols were created based on manuals developed for both models. The manual for CBP is grounded on Beck et al. theory (Beck et al., 1997) and the manual of CNP was structured based on the proposal of Gonçalves & Machado (Goncalves and Machado, 1999).

Depressive symptoms were assessed with the Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) (Williams, 1988), which was also used in order to measure symptoms severity before and after cognitive psychotherapies and in the six-month follow-up. This instrument has 17 items classified quantitatively according to the intensity of the symptoms. The total score is the sum of all items and the scores can range from 0 to 54. Scores between 0 and 6 indicate absence of depression, scores between 7 and 17 indicate mild depression, scores between 18 and 24 indicate moderate depression, and scores over 24 indicate severe depression.

Resilience was assessed with the Wagnild and Yong's resilience scale, which consists of 14 items clustered in 5 domains: self-reliance, meaning, equanimity, perseverance and existential aloneness. Scores vary from 14 to 98, and higher scores indicate more resilience. This questionnaire was translated and validated to Brazilian Portuguese (Pesce et al., 2005).

Molecular analysis

DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using a standardized salting-out procedure (Lahiri and Nernberger, 1991). The SNP was genotyped using the C_3042197_1_ assay developed by Applied Biosystems. Allelic discrimination analysis was performed on the real-time PCR thermal cycler (7500 Fast Real PCR System; Applied Biosystems) using the software SDSv2.1.1 (Applied Biosystems).

Statistics

All analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Corp., Somers, NY, USA) version 21.0. The study group was tested for the Hardy-Weinberg equilibrium and expected and observed frequencies were compared by χ^2 -test. Allelic frequency compared to socio-demographic characteristic and clinical diagnose were examined via Pearson's χ^2 -tests or Student's *t*-test, as appropriate. Variables with a normal distribution were presented as mean \pm SD or percentage. The correlation between resilience and depression in baseline, post treatment and 6 months follow-up was evaluated by the Spearman's correlation test. The level of significance was set at $P=.05$ for all analyses.

Results

A total of 86 individuals were included in this study, with 56 patients that concluded CBP/CNP psychotherapy and 26 that abandon or did not initiate CBP/CNP psychotherapy. Descriptive characteristics of the study population alleles for T102C are shown in Table 1. As shown the T102C variant was not statistically related to age, gender, alcohol and tobacco use, HAMD and resilience scores in baseline (all $P>.10$). Overall, 24% of the subjects were homozygous carriers of the C-allele, 47% were TT-carriers, and 15% carried the heterozygous genotype. This distribution did not deviate from Hardy-Weinberg equilibrium ($P=.33$).

Table 2 shows that CBP/CNP psychotherapy can increase resilience scores in post treatment ($P=.000$) and 6 month follow-up, and reduce HAMD scores in post treatment ($P=.000$) and 6 month follow-up ($P=.001$).

In relation to the T102C variants and clinical outcomes depression HAMS scores in baseline (CC: 11.3 \pm 3.1; TT/TC: 12.4 \pm 4.1 - $P=.261$), post treatment (CC: 7.1 \pm 5.4; TT/TC: 8.5 \pm 5.5 - $P=.275$) and 6 months follow-up (CC: 7.8 \pm 5.2; TT/TC: 8.2 \pm 5.6 - $P=.750$) and resilience scores in baseline (CC: 98.8 \pm 21.9; TT/TC: 105.5 \pm 20.5 - $P=.186$), post treatment (CC: 120.2 \pm 27.9; TT/TC: 128.8 \pm 25.3 - $P=.247$) and 6 month follow-up (CC: 116.5 \pm 25.5; TT/TC: 124.6 \pm 22.0 - $P=.246$) showed no statistical significance with T102C variants. However as shown in Table 3 in the remission of

depression in the 6 months follow-up of CBP/CNP psychotherapy the homozygosis C-allele carriers had lower HAMD scores.

Based on the results above we correlated the T102C variants and remission in post treatment and 6 months follow-up with resilience scores in post treatment and 6 months follow-up. Table 4 shows that homozygosis C-allele can impact in the post treatment resilience, presenting a positive correlation with depression remission post treatment ($P=.035$) and in the 6 month follow-up ($P=.047$).

Discussion

We observed that the CBP/CNP psychotherapy was efficient in decreasing depression and increasing resilience. When the remission of depression, post CBP/CNP psychotherapy, was correlated with the T102C polymorphism the homozygote C-allele carriers showed lower depression scores. In addition we observed that the C-allele homozygote carriers had a positive correlation between remission of depression, in the post treatment and 6-month follow-up, and resilience in the post treatment.

In agreement with our results the literature has shown that CBP (Fava et al., 1996; Fava et al., 1998) and CNP psychotherapy (Lopes et al., 2014a) are effective in the treatment of depression. One-third of individual receiving CBP psychotherapy maintain treatment gains at follow-up (Lopes et al., 2014a), and depression symptoms continue to ameliorate though an average of 46-month follow-up (Wiles et al., 2016). This improvement in depression symptoms by CBP psychotherapy seems to affect the relapse rate, since patients receiving such treatment are identified as less likely (40%) to relapse during 4-years (Fava et al., 1996) and 6 years (Fava et al., 2004). In addition, at 6 year follow-up individual treated with CBP have been shown to develop fewer new episodes of depression (Fava et al., 1998). In contrast with CBP the CNP psychotherapy is still underresearched, although it is widely practiced. In this sense studies that have compared CBP and CNP treatment showed no significant differences in depression symptoms (Lopes et al., 2014a; Lopes et al., 2014b) between both psychotherapy. Therefore, based in the similarity in depression outcomes using CBP and CNP psychotherapy and in order to obtain a higher sample number, we grouped both CBP and CNP psychotherapy (short-term psychotherapy).

It has been shown that short-term psychotherapy outcomes can be related to genetic variants (Eley et al., 2012; Lester et al., 2012). This knowledge has been of such impact that stimulated the development of a new area of research, the therapygenetic approach. However, most articles in the area have evaluated therapygenetics with anxiety, and a very modest literature has correlated therapygenetics with depression (Bakker et al., 2014). In this sense, to the best of our knowledge this is the first study that associated the T102C polymorphism with short-term psychotherapy outcomes in a randomized clinical trial, associating both variables (T102C polymorphism and short-term psychotherapy outcomes) with depression and resilience.

This polymorphism accounts for a T to C (102) substitution, and does not alter the amino acid sequence. Therefore the 5HT_{2A}R encoded by both allele variants are identical. However it has been hypothesized that the expression of the 5HT_{2A}R could vary according to the presence of C- or T-allele (Polesskaya and Sokolov, 2002), throughout epigenetic DNA modifications in the methylation of cytosine residues within cytosine-guanine dinucleotides (CpG), a process known to prevent gene expression. This could underline the genetic association between this polymorphism with depression, and the controversial results shown for the T102C polymorphism and this pathology. Indeed some studies have shown association between depression and T-allele and other between depression and C-allele.

However, studies of expression of 5HT_{2A} mRNA and proteins in postmortem brains have suggested that the C-allele might be less transcriptionally active than the T-allele (Polesskaya and Sokolov, 2002). This information is important when considering that the activation of the 5HT_{2A}R *in vitro* has shown to attenuate the firing rate of 5-HT neurons, reduce the extracellular 5-HT levels at the nerve terminal and produces a depressive-like behavior. In addition 5HT_{2A}R is down-regulated by different classes of antidepressants in parallel with the improvement of clinical symptoms (Lin et al., 2014). Therefore it seems reasonable to hypothesize that a lower activation of the 5HT_{2A}R could reduce depression symptoms, and therefore the expression of this receptor could be modulated by the T102C polymorphism. In this sense one can believe that the presence of the C-allele could decrease the 5HT_{2A}R expression, and therefore may exert a protective effect towards depression. If these patients develop major depression it could be thought that C-alleles may recuperate more effectively with treatment than T-allele

carriers. Indeed in our study, individual with major depression that presented the C-allele homozygote had a positive correlation between remission of depression, in the post treatment and 6-month follow-up, and resilience in the post treatment.

Although there is a gap in the literature towards therapy genetic and the T102C polymorphism, some progress has been achieved in the association of this polymorphism with antidepressant drug treatment in major depression. In addition, the literature has shown that short-term psychotherapy and medication treatment could present similar effect in chronic depressive symptoms (Hofmann et al., 2012). In this sense, comparing our results related to short-term psychotherapy with antidepressant treatment, a recent meta-analysis identified that the T102C polymorphism could be associated with antidepressant treatment response (Lin et al., 2014), however other failed to find this relation (Niitsu et al., 2013; Qesseveur et al., 2016).

These contradicting results could be explained by the above mentioned, CpG site methylated. It could be speculated that the C-allele creates a repressor site that causes low expression of the C-allele. DNA methylation could nullify the repressor site, thereby increasing the expression of the C-allele mRNA (Polesskaya et al., 2006). In this model the C-allele would be methylated, increasing the expression of the 5HT_{2A}R and depression symptoms and possible hampering the short-term psychotherapy outcomes. However our results show better outcomes in major depression, post short-term psychotherapy outcomes, for C-allele carriers. Therefore it could be hypostasized that the CpG sites created due to the C-allele in these patients are not completely methylated, and therefore do not increase 5HT_{2A}R expression. It is important to notice that the C-allele could be methylated or not methylated under certain environmental or DNA sequence condition (Unternaehrer et al., 2012). Therefore it could be speculate that the short-term psychotherapy could act as an environmental condition that modulates C-allele methylation, possible decreasing CpG methylation, reducing 5HT_{2A}R expression and influencing positively in depression symptoms and gain of resilience post psychotherapy (Figure 1). Since the T-allele does not increase CpG sites this modulation through methylation is not available, justifying the lack of correlation of depression symptoms and resilience in post short-term psychotherapy. In relation to resilience it is possible that alterations in the 5HT_{2A}R expression, due to C-allele methylation, also influences resilience outcomes. Indeed the literature has suggested

that environmental challenges through lifespan can affect brain systems that controls coping outcomes through 5-HT transmission (Puglisi-Allegra and Andolina, 2015).

In sum, we observed that the C-allele homozygosity of the T102C polymorphism is associated with depression remission and that both variables correlate with the gain of resilience, through the treatment with short-term psychotherapy (CBP/CNP). This study engages, for the first time, an association between the T102C polymorphism with short-term psychotherapy outcomes in depressed patients, in a randomized clinical trial, as well as associating both variables (T102C polymorphism and short-term psychotherapy outcomes) with resilience. Representing an important perspective for short-term psychotherapy outcomes and new advances towards therapy genetics.

References

Abbass AA, Kisely SR, Town JM, Leichsenring F, Driessen E, De Maat S, Gerber A, Dekker J, Rabung S, Rusalovska S, Crowe E, Short-term psychodynamic psychotherapies for common mental disorders. The Cochrane database of systematic, 2014, reviews 7: CD004687.

Bakker JM, Lieverse R, Menne-Lothmann C, Viechtbauer W, et al. Therapygenetics in mindfulness-based cognitive therapy: do genes have an impact on therapy-induced change in real-life positive affective experiences? *Translational psychiatry* 4, 2014, e384.

Barros AJD, & Victora, CG, Indicador econômico para o Brasil baseado no censo demográfico de 2000. *Revista de Saúde Pública*, 2006, 39: 523–529.

Beck AT, Rush AJ, & Emery, G, *Terapia cognitiva da depressão*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.

Del-Bem CM, Vilela AA, Crippa JAS, Hallak JEC, et al; Confiabilidade da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV—Versão Clínica traduzida para o português. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2001, 23(3): 156–159.

Del Grande da Silva G, Wiener CD, Barbosa LP, Goncalves Araujo JM, Molina ML, et al; Pro-inflammatory cytokines and psychotherapy in depression: Results from a randomized clinical trial. *Journal of psychiatric research* 2016, 75: 57-64.

Driessen E, Cuijpers P, de Maat SC, Abbass AA, de Jonghe F, Dekker JJ, The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Clinical psychology review*.2006, 30: 25-36.

Driessen E, Hegelmaier LM, Abbass AA; et al; The efficacy of short-term psychodynamic psychotherapy for depression: A meta-analysis update. *Clinical psychology review*. 2005, 42: 1-15.

Eley TC, Hudson JL, Creswell C, Tropeano M, Lester KJ, Cooper P, Farmer A, Lewis CM, Lyneham H.J, Rapee RM, Uher R, Zavos HM, Collier DA. Therapygenetics: the 5HTTLPR and response to psychological therapy. *Molecular psychiatry*.2012, 17: 236-237.

Fakhoury M. Revisiting the Serotonin Hypothesis: Implications for Major Depressive Disorders. *Molecular neurobiology*.2015.

Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Rafanelli C, Canestrari R. Four-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *The American journal of psychiatry*.1996, 153: 945-947.

Fava GA, Rafanelli C, Grandi S, Canestrari R, Morphy MA. Six-year outcome for cognitive behavioral treatment of residual symptoms in major depression. *The American journal of psychiatry*.1998, 155: 1443-1445.

Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression. *The American journal of psychiatry*.2004, 161: 1872-1876.

Feder A, Nestler EJ, Charney DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nature reviews. Neuroscience*.2009, 10: 446-457.

Goncalves OF, Machado PP. Cognitive narrative psychotherapy: research foundations. *Journal of clinical psychology*.1999, 55: 1179-1191.

Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*.2013, 45: 54-63.

Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive therapy and research*.2012, 36: 427-440.

Johnsen TJ, Friberg O. The effects of cognitive behavioral therapy as an anti-depressive treatment is falling: A meta-analysis. *Psychological bulletin*.2015, 141: 747-768.

Kohler S, Cierpinsky K, Kronenberg G, Adli M. The serotonergic system in the neurobiology of depression: Relevance for novel antidepressants. *Journal of psychopharmacology*.2016, 30: 13-22.

Lahiri DK, Nurnberger JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*.1991, 19:5444.

Lester KJ, Hudson JL, Tropeano M, Creswell C, Collier DA, Farmer A, Lyneham HJ, Rapee RM, Eley TC. Neurotrophic gene polymorphisms and response to psychological therapy. *Translational psychiatry*.2012, 2, e108.

Lin JY, Jiang MY, Kan ZM, Chu Y. Influence of 5-HTR2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*.2014, 168: 430-438.

Lohoff FW, Berrettini WH. Genetics of mood disorders. In: Charney, DS., editor. *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford University Press,2008, 1504.

Lohoff FW. Overview of the genetics of major depressive disorder. *Current psychiatry reports*.2010, 12: 539-546.

Lopes RT, Goncalves MM, Fassnacht DB, Machado PP, Sousa I. Long-term effects of psychotherapy on moderate depression: a comparative study of narrative therapy and cognitive-behavioral therapy. *Journal of affective disorders*.2014, 167: 64-73.

Lopes RT, Goncalves MM, Machado PP, Sinai D, Bento T, Salgado J. Narrative therapy vs. cognitive-behavioral therapy for moderate depression: empirical evidence from a controlled clinical trial. *Psychotherapy research : journal of the Society for Psychotherapy Research*.2014b, 24: 662-674.

Mondin TC, de Azevedo Cardoso T, Jansen K, Coiro Spessato B, de Mattos Souza LD, da Silva RA. Effects of cognitive psychotherapy on the biological rhythm of patients with depression. *Journal of affective disorders*.2014, 155: 142-148.

Mukherje S, Kim S, Gibbons LE, Nho K, Risacher SL, Glymour MM, Habeck C, Lee GJ, Mormino E, Ertekin-Taner N, Montine TJ, Decarli C, Saykin AJ, Crane PK, Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. Genetic architecture of resilience of executive functioning. *Brain imaging and behavior*.2012, 6: 621-633.

Niitsu T, Fabbri C, Bentini F, Serretti A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*.2013, 45: 183-194.

O'Hara R, Marcus, P, Thompson WK, Flurnoy J, Vahia I, Lin X, Hallmayer J, Depp C, Jeste DV. 5-HTTLPR short allele, resilience, and successful aging in older adults. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*.2012, 20: 452-456.

Pesce RP, Assis SG, Avanci JQ, Santos NC, Malaquias JV, Carvalhaes R. [Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the resilience scale]. *Cadernos de saude publica*.2005, 21: 436-448.

Polesskaya OO, Aston C, Sokolov BP. Allele C-specific methylation of the 5-HT2A receptor gene: evidence for correlation with its expression and expression of DNA methylase DNMT1. *Journal of neuroscience research*.2006, 83: 362-373.

Polesskaya OO, Sokolov BP. Differential expression of the "C" and "T" alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *Journal of neuroscience research*.2002. 67: 812-822.

Prokofyeva E, Martins SS, Younes N, Surkan PJ, Melchior M. The role of family history in mental health service utilization for major depression. *Journal of affective disorders*.2013, 151: 461-466.

Puglisi-Allegra S, Andolina D. Serotonin and stress coping. *Behavioural brain research*.2015, 277: 58-67.

Qesseveur G, Petit AC, Nguyen HT, Dahan L, Colle R, Rotenberg S, Seif I, Robert P, David D, Guilloux JP, Gardier AM, Verstuyft C, Becquemont L, Corruble E, Guiard BP. Genetic dysfunction of serotonin 2A receptor hampers response to antidepressant drugs: A translational approach. *Neuropharmacology*.2016, 105: 142-153.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.1998.

Southwick SM, Bonanno GA, Masten AS, Panter-Brick C, Yehuda R. Resilience definitions, theory, and challenges: interdisciplinary perspectives. *European journal of psychotraumatology* 5.2014.

Stein MB, Campbell-Sills L, Gelernter J. Genetic variation in 5HTTLPR is associated with emotional resilience. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*.2009, 150B, 900-906.

Unternaehrer E, Luers P, Mill J, Dempster E, Meyer AH, Staehli S, Lieb R, Hellhammer DH, Meinschmidt G. Dynamic changes in DNA methylation of stress-associated genes (OXTR, BDNF) after acute psychosocial stress. *Translational psychiatry* 2, e150.2012.

World Health Organization. "Promoting mental health: concepts, emerging evidence, practice: summary report/a report from the World Health Organization, Department of Mental Health and Substance Abuse in collaboration with the Victorian Health Promotion Foundation and the University of Melbourne." (2004).

World Health Organization Mental Health:
<http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf?ua=1>accessed in 8/12/2014.

Wiles NJ, Thomas L, Turner N, Garfield K, Kounali D, Campbell J, Kessler D, Kuyken W, Lewis G, Morrison J, Williams C, Peters TJ, Hollinghurst S. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for treatment-resistant depression in primary care: follow-up of the CoBaIT randomised controlled trial. *The lancet. Psychiatry*.2016, 3: 137-144.

Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*.1998, 45: 742-747.

Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nature reviews. Neuroscience* 2, 343-351,2001.

Legend

Figure 1 – Scheme representing the possible correlation between the T102C polymorphism variants with remission of depression and resilience post short-term psychotherapy.

Tables

Table 1 – Clinical and socio-demographic variables according to T102C alleles in baseline.

Variables	Genotype		p-value
	CC	TT/TC	
Age (Years)	24.0 ± 3.3	23.7 ± 3.3	.644
Gender (%)			
Male	2 (10.5%)	17 (89.5%)	.056
Female	22 (32.8%)	45 (76.2%)	
Alcohol use (%)			
Yes	0 (0.0%)	1 (100%)	.505
No	17 (30.7%)	38 (69.1%)	
Tobacco use (%)			
Yes	3 (27.3%)	8 (72.7%)	.704
No	13 (33.3%)	26 (66.7%)	
HAMD scores Baseline	11.3 ± 3.1	12.4 ± 4.1	.261
Resilience scores Baseline	98.8 ± 21.9	105.5 ± 20.5	.186

Displayed as mean±SD or/and percentage. Differences were evaluated by Student *t test*, and χ^2 , as appropriated. *p* values ≤ 0.05 were considered significant. HAMD – Hamilton Depression Scale D.

Table 2 – Clinical outcomes in depression and resilience in patients that concluded CBP/CNP psychotherapy.

Phenotypes	Number	Mean	P-value
HAMD scores baseline	56	11.8 ± 3.8	
HAMD scores post treatment	56	5.7 ± 4.7	.000
HAMD scores 6 month follow-up	51	8.3 ± 6.8	.001
Resilience scores baseline	56	106.0 ± 20.8	
Resilience scores post treatment	56	125.9 ± 26.3	.000
Resilience scores 6 month follow-up	51	121.9 ± 23.3	.000

Displayed as mean±SD. Differences were evaluated by Student t test and p values ≤ 0.05 were considered significant.

Table 3 – T102C polymorphism in 5HT_{2A}R relation with remission of depression in post treatment and six-month follow-up.

Phenotypes	Genotypes	Number	Mean	P-value
Remission of depression post treatment	CC	21	4.9 ± 6.0	.466
	TT/TC	40	6.0 ± 5.2	
Remission of depression 6 months follow-up	CC	19	3.3 ± 4.7	.021*
	TT/TC	38	6.5 ± 4.9	

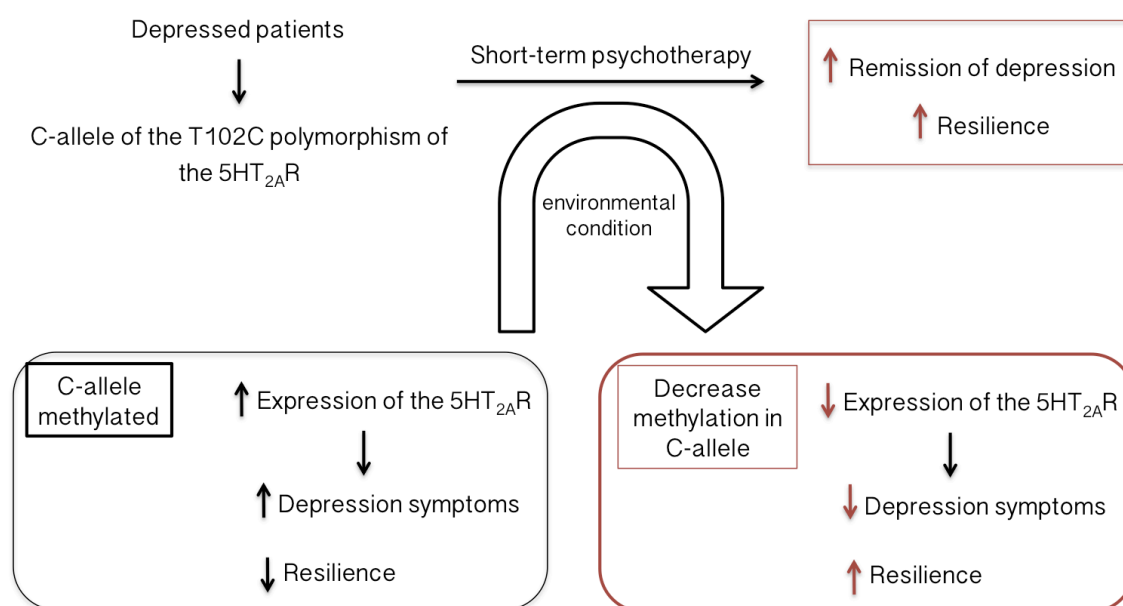
Displayed as mean±SD. Differences were evaluated by Student t test and p values ≤ 0.05 were considered significant.

Table 4 – Correlation between the T102C polymorphism variants with remission of depression in post treatment and 6 moth follow-up and resilience.

Genotypes	CC									TT/TC								
	Resilience baseline			Resilience post treatment			Resilience 6 month follow-up			Resilience baseline			Resilience post treatment			Resilience 6 month follow-up		
	n	Spearman's rho	P value	n	Spearman's rho	P value	n	Spearman's rho	P value	n	Spearman's rho	P value	n	Spearman's rho	P value	n	Spearman's rho	P value
Resilience scores baseline	24			19	0.720	.001*	17	0.718	.001*	62			37	0.446	.006*	34	0.506	.002*
HAMD baseline	24	0.068	.751	19	0.229	.346	17	0.116	.658	62	-0.451	.000*	37	-0.179	.288	34	-0.212	.229
Remission of depression post treatment	21	0.066	.777	19	0.485	.035*	17	0.387	.124	40	-0.082	.617	37	0.317	.056	34	0.055	.757
Remission of depression 6 month follow-up	19	0.091	.710	17	0.488	.047*	17	0.478	.052	38	0.015	.931	35	-0.038	.829	34	0.388	.023

Figure

Figure 1



CONCLUSÃO

Em suma, observou-se que o alelo-C em homozigose no polimorfismo T102C está associado com a remissão da depressão e que ambas as variáveis correlacionam com o ganho de resiliência, após o tratamento com psicoterapia breve. Este estudo traz pela primeira vez, uma associação entre o polimorfismo T102C com os resultados clínicos da psicoterapia breve em paciente deprimidos, bem como a associação entre essas duas variáveis (polimorfismo T102C e resultados da psicoterapia breve) com a resiliência. Estes achados podem representar uma importante perspectiva para os desfechos obtidos com a psicoterapia breve, assim como novos avanços para a área de terapia genética.

ANEXOS

Anexo A – Termo de consentimento livre e esclarecido referente ao projeto intitulado: Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico.

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 testar modelos de tratamento para pessoas com transtornos de humor. Para medir alterações bioquímicas prévias e pós-intervenção, será coletado sangue das pessoas com indicativo de transtornos de humor. Assim, será possível entender melhor modificações de algumas substâncias em consequência do tratamento.

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?

Você pode se beneficiar pelo tratamento proposto pela equipe de pesquisa que lhe é oferecido sem nenhum custo e de forma rápida. Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados aos transtornos de humor, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas. Ao saber melhor quais substâncias estão relacionadas à melhora dos transtornos, um tratamento médico mais direcionado pode ser esperado no futuro.

Quais são os meus direitos?

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

DECLARAÇÃO:

Eu,declaro
que:

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

Nome completo do paciente: _____

Assinatura _____ do _____ Paciente:

Data: __ / __ / _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Para maiores informações entre em contato com Karen Jansen pelos telefones: 81186112 – 21288404 ou Rita Silva pelo telefone: 21288328 – 84178817

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 B – Termo de consentimento livre e esclarecido referente ao projeto intitulado: Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências.



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS - UCPEL
CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“PESQUISA SOBRE TEMPERAMENTO E TRANSTORNOS PSIQUICOS DE JOVENS ADULTOS DE 18 A 35 ANOS DA CIDADE DE PELOTAS”

Este estudo está sendo realizado com adultos de 18 a 35 anos e pretende avaliar as relações do temperamento/comportamento com as características psicológicas, psiquiátricas, sociais e neurobiológicas.

Iniciaremos as entrevistas em agosto de 2010 e pretendemos finalizá-las 2011.

Se você aceitar fazer parte deste estudo, irá responder a um questionário que será aplicado por entrevistadores e precisará tirar sangue.

Os dados fornecidos por você durante a aplicação do questionário será utilizado posteriormente para análise, produção de artigos científicos científica e relatórios (para a coordenação dos serviços de saúde e CNPq). Entretanto, a equipe envolvida na pesquisa garante que a sua identidade permanecerá em sigilo, respeitando a sua privacidade. Esta pesquisa não apresenta qualquer risco importante a sua saúde. O único inconveniente que o participante pode ter é formar um pequeno hematoma (mancha roxa) no braço, em função da coleta do sangue.

Será coletado sangue (15ml) para que possamos dosar hormônios, que podem influenciar a presença de sintomas relacionados com o temperamento/comportamento dos participantes da pesquisa. Além disso será coletado 3 ml de saliva, por profissionais treinados. Posteriormente, as amostra de sangue e saliva serão examinados para determinar variações bioquímicas e hormonais. Ao final desse trabalho todos os dados que possam vincular seu nome serão inutilizados, para que os resultados possam eventualmente ser utilizados em pesquisas futuras sobre o mesmo assunto.

Este estudo pode trazer vários benefícios. Ainda que em longo prazo, poderemos saber diferenciar variantes bioquímicas e hormonais que possam aumentar a predisposição a sintomas relacionados a comportamento/temperamento. Essas descobertas ajudarão o desenvolvimento do conhecimento científico, que poderá eventualmente beneficiar você ou outras famílias.

Os participantes que forem diagnosticados com algum transtorno psicológico/psiquiátrico serão encaminhados para o Ambulatório do Campus da Saúde da UCPEL.

Você é livre para abandonar o estudo em qualquer momento, sem prejuízos ou danos.

Em caso de dúvidas sobre o estudo, maiores informações poderão ser obtidas com os pesquisadores e coordenadores do projeto: através dos números (53) 2128-8328 Laboratório do Mestrado; - (53) 8403-8723 (Jerônimo Branco); (53) 8122-8378 (Ricardo Silva); – (53) 9156-8075 (Jean Osés).

Declaração do Participante

Eu, _____, declaro que após tomar conhecimento destas informações, aceito participar da presente pesquisa. Além disso, declaro ter recebido uma cópia deste consentimento e que uma cópia assinada por mim será mantida pela equipe da pesquisa.

Participante: _____

Declaração de Entrevistador

Eu, _____, declaro ter explicado sobre a natureza deste estudo, assim como também me coloquei a disposição do(a) entrevistado(a) para esclarecer as suas dúvidas.

Anexo C – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da UCPel referente ao projeto intitulado: Transtornos de Humor: Epidemiologia, Fatores Neuroquímicos e Psicossociais no Tratamento Psicoterapêutico.



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: 2009/24

Título do projeto: *"Transtorno de humor: Epidemiologia, fatores neuroquímicos e psicossociais no tratamento psicoterapêutico"*

Investigador(a) principal: Ricardo Azevedo da Silva

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UCPel, em reunião datada de 18 de junho de 2009, ata nº 05.

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, 20 de julho de 2009


Prof. Dr. Ricardo Tavares Pinheiro
Coordenador CEP/UCPel

Anexo D – Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da UCPel referente ao projeto intitulado: Estudo do Temperamento e Transtornos Psiquiátricos na interface entre Psiquiatria, Psicologia e Neurociências.



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: 2010/15

Título do projeto: *“Estudo do temperamento e transtornos psiquiátricos na interface entre psiquiatria, psicologia e neurociências”*

Investigador(a) principal: Ricardo Azevedo da Silva

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UCPel, em reunião datada de 29 de julho de 2010, ata n.º 05.

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, 30 de julho de 2010

Prof. Ricardo Tavares Pinheiro
Coordenador CEP/UCPel

Anexo E – Entrevista diagnóstica Mini International Neuropsychiatric Interview

De acordo com Amorim P. (2000) [73].

Rev Bras Psiquiatr 2000;22(3):106-15

artigos originais

Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais

Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a
short structured diagnostic psychiatric interview

Patrícia Amorim*

Faculdade Pitié-Salpêtrière da Universidade de Paris VI, França e Núcleo de Atenção Psicossocial (NAPS) Novo Mundo, Goiânia

Resumo **Objetivos:** O MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10, que é destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria, e pode ser utilizada por clínicos após um treinamento rápido (de 1 a 3 horas). A versão Plus do MINI, mais detalhada, gera diagnósticos positivos dos principais transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV. Este artigo apresenta os resultados de quatro estudos de validação do instrumento, realizados na Europa e nos EUA.

Métodos: Os estudos 1 (França) e 2 (EUA) testaram a confiabilidade – entre avaliadores e teste-reteste – da versão DSM-III-R do MINI (n=84, sendo 42 pacientes psiquiátricos de cada centro) e sua validade com relação ao CIDI (n=346, sendo 296 pacientes psiquiátricos e 50 controles) e ao SCID-P (n=370, sendo 308 pacientes psiquiátricos e 62 controles), respectivamente. O estudo 3 testou a validade de diagnósticos gerados por clínicos gerais usando o MINI (DSM-IV) com relação aos diagnósticos clínicos habituais de psiquiatras, em 409 pacientes de centros de atenção primária de quatro países (França, Espanha, Itália e Reino Unido). O estudo 4 testou a confiabilidade entre avaliadores (n=20 pacientes psiquiátricos) e a validade dos módulos *Transtornos Psicóticos, Depressão e Mania* do MINI Plus - DSM IV (n=104 pacientes psiquiátricos) com relação a dois critérios de referência: diagnósticos do CIDI e diagnósticos clínicos de psiquiatras. Análises quantitativas (índices de concordância e de validade) e qualitativas (razões de discordância) foram realizadas.

Resultados: Os índices de confiabilidade do MINI (estudos 1 e 2) e do MINI Plus (estudo 4) foram globalmente satisfatórios. Comparados a vários critérios de referência (CIDI, SCID-P, opinião de peritos), em diferentes contextos (unidades psiquiátricas e centros de atenção primária), o MINI e o MINI Plus mostraram qualidades psicométricas similares às de outras entrevistas diagnósticas padronizadas mais complexas, permitindo uma redução de 50% ou mais no tempo da avaliação. Análises qualitativas identificaram dificuldades e erros diagnósticos ligados aos casos, métodos de avaliação e critérios de diagnósticos estudados. Modificações foram introduzidas para corrigir os problemas identificados e otimizar as propriedades psicométricas do MINI e do MINI Plus.

Conclusões: O MINI e sua versão Plus são adaptados ao contexto clínico e à avaliação de pacientes mais graves, e representam uma alternativa econômica para a seleção de pacientes, segundo critérios internacionais, em estudos clínicos e epidemiológicos. O MINI já está disponível em aproximadamente 30 idiomas, incluindo a versão brasileira. As perspectivas atuais de adaptação e aplicação transcultural do instrumento são discutidas.

Descritores Entrevistas diagnósticas padronizadas. Diagnósticos psiquiátricos. MINI.

Abstract **Objectives:** The MINI is a short (15-30 minutes) structured diagnostic interview compatible with DSM-III-R/IV and ICD-10 criteria. It was designed for the clinical practice and research in psychiatric and primary care

Recebido em 5/4/2000. Aceito em 28/6/2000.

Fonte de financiamento: Smithkline Beecham Pharmaceutical Company (n° SB-1902), do CNAM (Caisse Nationale Assurance Maladie, França: n° 701061) e do INSERM (Institut National de Santé et Recherche Médicale, França: n° 94CN27). Auxílio: bolsa de doutorado no exterior n° 1320/94-14 da CAPES.

Conflito de interesse inexistente.

*Cópias e outras informações sobre a família MINI estão disponíveis na internet (www.medical-outcomes.com). Cópias da versão brasileira do MINI 5.0 (DSM-IV) podem ser obtidas com a autora.

settings. Clinicians learn how to use it after a short training (1-3 hours). The MINI Plus is a more detailed version that helps mainly with the diagnosis of Psychotic and Mood DSM-IV Disorders. Here are presented the results of 4 MINI validation studies conducted in Europe and the U.S.

Methods: The studies 1 (France) and 2 (U.S.) tested the DSM-III-R MINI reliability (inter-rater and test-retest; n=84, 42 psychiatric patients from each center) and its validity comparing with the CIDI (n=346, 296 psychiatric patients and 50 controls) and the SCID-P (n=370, 308 psychiatric patients and 62 controls), respectively. The study 3 tested the validity of general practitioners' diagnoses using the MINI (DSM-IV) compared with expert psychiatrists' diagnoses for 409 patients of primary care centers in four countries (France, Spain, Italy and United Kingdom). The study 4 tested inter-rater reliability (n=20 psychiatric patients) and the Psychotic Disorders, Depression and Mania modules validity of the Mini Plus – DSM-IV (n=104 psychiatric patients) compared with two standard criteria: CIDI and expert psychiatrists' diagnoses. Quantitative (indexes of agreement and validity) and qualitative (sources of discrepancies) analyses were performed.

Results: The MINI (studies 1 e 2) and MINI Plus (study 4) reliability were overall satisfactory. Compared to various diagnostic standard criteria (CIDI, SCID-P, expert opinion) in different settings (psychiatric and primary care centers), MINI and the MINI Plus showed the same psychometric properties seen in more complex structured diagnostic interviews, reducing in more than 50% the assessment time. Qualitative analyses identified diagnostic difficulties and bias related to cases, assessment methods and diagnostic criteria. Modifications were introduced to correct any identified problem and improve the psychometric properties of the MINI/MINI Plus.

Conclusions: MINI and its Plus version are adjusted to the clinical setting and for the assessment of severe cases. They represent an economic alternative for selecting patients, according to international criteria, in clinical trials and epidemiologic studies. The MINI DSM-IV 5.0 is available in almost 30 languages, including a Brazilian version. Current perspectives of the interview cross-cultural adjustments and application are discussed.

Keywords Structured diagnostic interviews. Psychiatric diagnosis. MINI.

Introdução

Os instrumentos diagnósticos padronizados mais amplamente utilizados em psiquiatria – PSE¹ (Present State Examination), SCAN² (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry), SADS³ (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia), DIS⁴ (Diagnostic Interview Schedule), CIDI⁵ (Composite International Diagnostic Interview) e SCID⁶ (Structured Clinical Interview for DSM-III-R) – foram elaborados para permitir a coleta precisa e exaustiva de dados clínicos e de diagnósticos no contexto da pesquisa. Entretanto, sua utilização na prática clínica é limitada pela necessidade de um treinamento extensivo dos utilizadores e pela longa duração das entrevistas (de 1h30 a 3h). Mais recentemente, alguns questionários breves também foram desenvolvidos para a triagem dos transtornos mentais em atenção primária: o PRIME-MD⁷ (The Primary Care Evaluation on Mental Disorders) e o SDDS-PC⁸ (The Symptom Driven Diagnostic System for Primary Care). O interesse pela utilização desses instrumentos em psiquiatria é todavia pequeno, já que os diagnósticos explorados se restringem aos transtornos depressivos e ansiosos, os mais frequentes em cuidados primários.

Um questionário diagnóstico mais simples e breve que aqueles tipicamente destinados à pesquisa e mais abrangente que os instrumentos de triagem constituiria uma alternativa mais econômica para a seleção de pacientes em ensaios clínicos e poderia ser utilizado na prática clínica em psiquiatria. O MINI⁹ foi desenvolvido por pesquisadores do Hospital Pitié-Salpêtrière de Paris e da Universidade da Flórida para responder a esses

objetivos. O MINI é um questionário breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R¹⁰/IV¹¹ e da CID-10¹² (versões distintas), que pode ser utilizado por clínicos após um treinamento rápido (de 1h a 3h).

Esse artigo descreve as características do MINI, apresenta os resultados de quatro estudos de validação do instrumento e discute as perspectivas atuais de sua adaptação e aplicação transcultural.

Características do MINI

O MINI é organizado por módulos diagnósticos independentes, elaborados de forma a otimizar a sensibilidade do instrumento, a despeito de um possível aumento de falso-positivos. Para permitir a redução da duração da entrevista são utilizadas as seguintes estratégias:

- a prioridade é a exploração dos transtornos atuais, de forma a guiar o clínico na escolha da terapêutica mais adaptada;
- a cotação das questões é dicotômica (SIM/NÃO);
- para todas as seções diagnósticas (exceto a seção transtornos psicóticos), uma ou duas questões de entrada que exploram critérios obrigatórios permitem excluir o diagnóstico em caso de respostas negativas;
- a disfunção induzida pelos transtornos e a exclusão de causas somáticas e/ou tóxicas dos sintomas não são sistematicamente exploradas;
- os algoritmos são integrados à estrutura do questionário, permitindo estabelecer ou excluir os diagnósticos ao longo da entrevista.

Duas versões do MINI foram desenvolvidas para responder aos objetivos diagnósticos específicos de diferentes contextos de utilização:

1) destinado principalmente à utilização em cuidados primários e em ensaios clínicos, o MINI compreende 19 módulos que exploram 17 transtornos do eixo I do DSM-IV, o risco de suicídio e o transtorno da personalidade anti-social. Ao contrário dos outros módulos que geram diagnósticos positivos, o módulo *Síndrome psicótica* explora os sintomas do critério A da esquizofrenia, com o intuito de excluir a existência provável de um transtorno psicótico. A título ilustrativo, o módulo *Episódio depressivo maior* da versão brasileira do MINI 5.0 é apresentada no Anexo;

2) destinado à avaliação aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida, na clínica e na pesquisa em psiquiatria, o MINI Plus explora sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia (data do início e duração dos transtornos, número de episódios) de 23 categorias diagnósticas do DSM-IV. O módulo *Transtornos psicóticos*¹³ gera o diagnóstico positivo de 7 subtipos de psicoses: (1) transtorno psicótico decorrente de uma condição médica geral e/ou induzido por substâncias, (2) esquizofrenia, (3) transtorno esquizofreniforme, (4) transtorno esquizoafetivo, (5) transtorno psicótico breve, (6) transtorno delirante e (7) transtorno psicótico sem especificação.

Em estudos focados em transtornos específicos (a esquizofrenia, por exemplo), é possível utilizar o(s) módulo(s) diagnóstico(s) mais detalhado(s) correspondente(s) ao MINI Plus, juntamente com módulos mais curtos do MINI para excluir outros diagnósticos (abuso/dependência do álcool, por exemplo).

Outros instrumentos da família MINI incluem: o MINI Screen (autoquestionário para a utilização em atenção primária), o MINI Kid (versão para a avaliação diagnóstica de crianças e adolescentes) e o MINI Outcomes (MINI informatizado associado a um programa de registro do seguimento terapêutico, disponível na internet: www.medical-outcomes.com).

Estudos de validação do MINI

Métodos

Na ausência de um "gold standard" em psiquiatria, a estratégia habitual de validação de métodos de diagnóstico consiste em testar a confiabilidade entre métodos. Estabelecer a validade de procedimento (procedural validity)¹⁴ de um questionário diagnóstico significa demonstrar a existência de uma boa concordância entre os diagnósticos que ele gera e aqueles gerados por outro método diagnóstico conhecido, tomado como critério de referência. A escolha dessa referência constitui novamente um problema, já que tanto o método clínico tradicional quanto os questionários padronizados têm limitações bem documentadas,¹⁵⁻¹⁸ e que uma boa concordância diagnóstica pode, em parte, corresponder a erros similares dos métodos de avaliação comparados. Para amenizar os vieses das comparações de pares, após uma avaliação retrospectiva única, duas estratégias foram sugeridas para testar a validade de um novo procedimento diagnóstico: compará-lo a diferentes critérios de referência¹⁸ e compará-lo ao Best Estimate Diagnosis¹⁹ ou LEAD

Standard²⁰ (diagnósticos consensuais de peritos, baseados na totalidade dos dados clínicos longitudinais disponíveis).

Essas sugestões foram consideradas no processo de validação do MINI e de sua versão Plus. Nos quatro estudos de validação apresentados no presente trabalho, o MINI/MINI Plus foram comparados com questionários padronizados com características distintas, amplamente utilizados em estudos internacionais – o CIDI (estudos 1 e 4) e o SCID-P (estudo 2) – e com a opinião de psiquiatras (estudos 3 e 4). Além disso, foram realizadas tanto análises quantitativas quanto qualitativas, inclusive pelo procedimento do LEAD Standard (estudo 4), para permitir o estudo das fontes de erros ligados aos casos, aos métodos e aos critérios de diagnóstico estudados.

Estudos 1 e 2: comparação do MINI ao CIDI e ao SCID-P

Dois estudos paralelos foram realizados para testar a confiabilidade da versão DSM-III-R do MINI e sua validade com relação ao CIDI (França)^{21,22} e ao SCID-P (EUA).²³

População e recrutamento. Para obter uma representação adequada dos principais transtornos mentais, o estudo visava incluir, em cada centro, 60 casos de episódio depressivo maior, 30 de episódio maníaco, 60 de transtornos ansiosos, 50 de transtornos psicóticos, 50 de abuso/dependência de álcool e/ou drogas e 50 sujeitos não apresentando transtornos psiquiátricos *a priori*. A distribuição dos sujeitos nos grupos diagnósticos de inclusão era feita com base nos diagnósticos do CIDI (França) e do SCID (EUA). Foram recrutados pacientes com idade entre 18 e 65 anos, que se apresentaram consecutivamente em serviços psiquiátricos ou médicos (grupo controle) e que consentiram em participar do estudo. Aqueles que apresentavam demência, retardo mental ou problemas de linguagem foram excluídos.

Investigadores e treinamento. Seis investigadores (3 psiquiatras e 2 psicólogos) participaram do estudo francês, todos com experiência no uso do CIDI em estudo anterior.²⁴ Dezesesseis investigadores (10 psiquiatras, 4 assistentes de pesquisa e 2 estudantes de medicina) participaram do estudo americano. Os investigadores franceses foram treinados no uso do MINI e do CIDI e os americanos no uso do MINI e do SCID-P. Para melhorar a confiabilidade entre centros e investigadores, uma das investigadoras de Paris (E.W.) treinou os americanos no uso do CIDI e foi treinada no uso do SCID, na Flórida, e, de volta à França, treinou os franceses no uso do SCID.

Coleta de dados. O mesmo investigador aplicou o MINI seguido do CIDI (sujeitos franceses) ou do SCID-P (sujeitos americanos), durante a mesma entrevista. O CIDI e o SCID-P foram aplicados em 40 pacientes em cada centro, em ordem diferente para cada metade da amostra. Para testar a confiabilidade do MINI, 42 pacientes de cada centro foram examinados simultaneamente por dois investigadores (confiabilidade entre avaliadores) e reexaminados por um terceiro investigador 24 a 48 horas depois (confiabilidade teste-reteste).

Análise de dados. A confiabilidade do MINI foi estimada pelo coeficiente kappa. A concordância diagnóstica (kappa) e as propriedades psicométricas do MINI (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo [VPP], valor preditivo nega-

tivo [VPN] e eficiência – % de pacientes entrevistados corretamente classificados) com relação aos questionários de referência (CIDI ou SCID-P) foram calculadas para cada um dos 17 transtornos do eixo I do DSM-III-R explorados. Para examinar em detalhe os problemas ligados ao diagnóstico das psicoses e as possibilidades de otimização dos questionários, foram realizadas análises específicas da concordância e das razões de discordância entre o MINI e o CIDI para o diagnóstico dos transtornos psicóticos e do humor.²² Nenhum estudo prévio havia analisado, sistematicamente, as causas de discordância diagnóstica entre questionários padronizados baseados na mesma criteriologia, na avaliação de pacientes psicóticos.

Estudo 3: comparação dos diagnósticos do MINI e de psiquiatras em centros de atenção primária

Centros e população. Esse estudo visava testar a concordância entre diagnósticos gerados por clínicos gerais usando o MINI (DSM-IV) e diagnósticos clínicos habituais de psiquiatras, em centros de atenção primária de quatro países (França, Espanha, Itália e Reino Unido). Aproximadamente 10 clínicos gerais em cada país concordaram em avaliar em torno de 10 pacientes. Todos os pacientes deveriam ter pelo menos 18 anos de idade. Aqueles que apresentavam demência, retardo mental ou doenças físicas graves foram excluídos.

Procedimentos. Para obter uma representação adequada dos principais transtornos mentais em serviços de atenção primária, o objetivo era selecionar um número elevado de prováveis casos. Para isso, todos os pacientes responderam o General Health Questionnaire²³ (GHQ-12) e a maioria dos que apresentavam baixos escores foram excluídos. Os pacientes selecionados para as entrevistas diagnósticas aprofundadas responderam ao MINI (11 módulos correspondendo aos transtornos mais comuns em cuidados primários), aplicado por clínicos gerais, e foram reavaliados por um psiquiatra após 1 a 3 dias. Para os propósitos desse estudo, o MINI (que foi desenvolvido simultaneamente em inglês e francês) foi traduzido (e retrotraduzido) para o espanhol e o italiano.

Diagnósticos de referência. A referência foi a opinião de peritos, todos psiquiatras conhecidos no meio científico em seus respectivos países. Os diagnósticos DSM-IV dos psiquiatras foram estabelecidos segundo os procedimentos clínicos habituais (questões abertas e múltiplas fontes de informação).

Análise de dados. A concordância diagnóstica (kappa) e as propriedades psicométricas (sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos [VPP] e negativos [VPN]) do MINI, aplicado por clínicos gerais, com relação aos diagnósticos clínicos dos psiquiatras (referência), foram calculadas para os diagnósticos de episódio depressivo maior, distímia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico com agorafobia e fobia social).

Estudo 4: comparação do MINI Plus ao CIDI e à opinião de psiquiatras para a identificação de transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV

Esse estudo^{13,26} tinha por objetivos:

- 1) testar a validade dos módulos *Transtornos psicóticos*, *Depressão* e *Mania* do MINI Plus (gerando o diagnóstico de síndrome

me psicótica (critério A da esquizofrenia) e de 7 subtipos de transtornos psicóticos e 5 subtipos de transtornos do humor do DSM-IV) com relação a dois critérios de referência: diagnósticos do CIDI e diagnósticos clínicos de psiquiatras;

- 2) examinar os problemas ligados ao diagnóstico das psicoses e as possibilidades de otimização dos procedimentos de avaliação.

População e recrutamento. Foram selecionados pacientes com idades entre 18 e 65 anos, que se apresentaram consecutivamente em serviços psiquiátricos e aceitaram participar do estudo, com exceção daqueles que apresentavam demência, retardo mental e/ou problemas de linguagem. Tendo como base o diagnóstico clínico principal dos psiquiatras, o recrutamento visou incluir:

- 50 pacientes apresentando transtornos psicóticos (transtorno psicótico decorrente de uma condição médica geral e/ou induzido por substâncias, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno esquizoafetivo, transtorno psicótico breve, transtorno delirante e transtorno psicótico sem especificação);
- e 50 pacientes apresentando outros transtornos psiquiátricos (em particular transtornos do humor).

Investigadores e psiquiatras. Seis investigadores (5 psiquiatras e 1 enfermeira psiquiátrica) com boa experiência clínica e 12 psiquiatras clínicos com vários anos de exercício participaram do estudo. Todos foram treinados nos critérios do DSM-IV. Os investigadores participaram de um treinamento de 5 dias no uso do MINI e do CIDI, que incluía a apresentação dos instrumentos e exercícios de cotação de vinhetas, de entrevistas em vídeo e com jogos de papéis. O treinamento nos critérios do DSM-IV e no uso dos questionários padronizados foi ministrado pela investigadora principal (P.A).

Coleta de dados. O mesmo investigador aplicou o MINI Plus (17 seções diagnósticas) e, em seguida, as seções *Depressão*, *Mania* e *Psicose* do CIDI, durante a mesma entrevista. No intervalo máximo de uma semana, diagnósticos clínicos independentes foram estabelecidos pelos psiquiatras, após discussão com um perito nos critérios do DSM-IV, cujo objetivo era traduzir os diagnósticos intuitivos dos psiquiatras em diagnósticos DSM-IV, sem interferir no seu raciocínio diagnóstico, para reduzir a variância de critérios de diagnóstico e melhorar a confiabilidade dos diagnósticos clínicos. Um subgrupo de 20 pacientes foi examinado simultaneamente por 2 investigadores, para testar a confiabilidade do MINI Plus.

Análise de dados. A confiabilidade do MINI Plus foi estimada pelo coeficiente kappa para a identificação de sintomas psicóticos e das seguintes categorias diagnósticas: *Transtornos psicóticos*, *Transtornos do humor*, *Transtornos ansiosos*, *Transtornos induzidos por uso de substâncias*.

No estudo da confiabilidade entre métodos, três comparações foram realizadas: MINI Plus vs CIDI (referência), MINI Plus vs psiquiatras (referência) e CIDI vs psiquiatras (referência). Análises quantitativas e qualitativas foram realizadas para examinar a concordância (kappa), as propriedades psicométricas (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e eficiência) do(s) método(s) testado(s), os níveis de

discordância (critérios sintomatológicos, temporais, de gravidade, de exclusão) e as razões de discordância (fatores ligados ao procedimento experimental e às características dos métodos de avaliação e/ou dos critérios do DSM-IV) para os diagnósticos de transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV (categorias gerais e específicas). Modificações foram propostas para otimizar os métodos diagnósticos e o impacto de algumas delas foi testado.

“*Best Estimate Diagnosis (BED)*”. O procedimento BED¹⁹ foi utilizado no intuito de aprofundar o estudo dos casos para os quais o diagnóstico principal do psiquiatra discordava dos diagnósticos gerados tanto pelo MINI Plus, quanto pelo CIDI (transtornos atuais: n=53; transtornos ao longo da vida: n=46). Para esses pacientes, foram elaborados prontuários resumindo todos os dados clínicos e diagnósticos disponíveis (informações provenientes do MINI Plus, do CIDI, dos psiquiatras e dados do prontuário médico recolhidos para esse fim), os quais foram analisados conjuntamente por dois psiquiatras experimentados que formularam uma conclusão diagnóstica consensual final para cada caso. Uma análise qualitativa das fontes de problemas encontrados para estabelecer o BED foi realizada, visando identificar melhor as dificuldades diagnósticas ligadas aos casos, métodos de avaliação e critérios do DSM-IV.

Resultados

Estudos 1 e 2: comparação do MINI ao CIDI e ao SCID-P

Características da população. Completaram os estudos 636 sujeitos (EUA: 330; França: 306). Como 40 sujeitos de cada centro participaram dos dois estudos, um total de 346 (296 psiquiátricos e 50 controles) foram incluídos na comparação MINI vs CIDI e 370 (308 psiquiátricos e 62 controles) foram incluídos na comparação MINI vs SCID-P. Em cada centro, os sujeitos avaliados se distribuíram igualmente por gênero. A média de idade foi de 42,2 (SD 15,1) anos para o centro francês e de 44,8 (SD 15,1) anos para o centro americano.

Duração das entrevistas. Em média, a aplicação do MINI demandou um quarto do tempo de aplicação do CIDI (21±SD 7,7 minutos vs 92±SD 29,8 minutos) e a metade do tempo de aplicação do SCID-P (18,7±SD 11,6 minutos vs 43±SD 30,6 minutos).

Confiabilidade do MINI. A concordância entre avaliadores e teste-reteste foi $\geq 0,75$ para todos os diagnósticos, exceto para episódio maníaco atual (0,35).

MINI vs CIDI. Como mostra a Tabela 1, a concordância (kappa) foi superior a 0,50 para todos os diagnósticos explorados, exceto para fobia específica e para transtorno de ansiedade generalizada. Os índices psicométricos do MINI foram satisfatórios para a maioria dos diagnósticos: sensibilidade $\geq 0,70$ (exceto para transtorno de pânico, agorafobia, fobia específica e bulimia nervosa); especificidade $\geq 0,70$; VPV $\geq 0,88$; VPP $\geq 0,60$ (exceto para os diagnósticos atuais de transtorno de ansiedade generalizada e fobia social e para o diagnóstico de bulimia nervosa ao longo da vida); eficiência $\geq 0,81$ (exceto para os diagnósticos atuais de transtorno de ansiedade generalizada e fobia social).

Para os transtornos psicóticos e do humor, os valores do kappa

e a sensibilidade do MINI foram superiores a 0,65, exceto para a identificação de alucinações atuais. A especificidade e os VPV foram elevados ($\geq 0,80$) e os VPP variaram de 0,62 a 0,89. A eficiência (proporção de classificação correta) foi elevada ($\geq 0,88$), sobretudo devido à boa concordância para a identificação dos “não casos”. Divergências em nível de data do episódio (do humor/psicótico) mais recente explicavam 40% das discordâncias para os diagnósticos atuais de episódio maníaco e síndrome psicótica (critério A da esquizofrenia) e 25% das discordâncias para o diagnóstico de transtorno psicótico atual. Das discordâncias para episódio maníaco ao longo da vida, 53% implicavam disparidades no que se refere à gravidade do episódio explorado: o MINI (que explora prioritariamente os episódios atuais) tendia a identificar como hipomaníacos indivíduos classificados como maníacos pelo CIDI (que explora prioritariamente o episódio mais grave ao longo da vida). A metade das discordâncias para os transtornos psicóticos ao longo da vida estava ligada às diferenças dos algoritmos dos questionários. Os erros mais frequentes eram do CIDI, cujos algoritmos geram um número restrito de diagnósticos de transtornos psicóticos e não permitem a identificação de casos atípicos (pacientes respondendo parcialmente aos critérios para uma categoria diagnóstica específica). As modificações de algoritmos testadas melhoraram os índices de validade do MINI e do CIDI.

MINI vs SCID-P. Como mostra o Tabela 1, a concordância (kappa) foi superior a 0,50 para todos os diagnósticos explorados, exceto para a dependência de drogas atual. Os índices psicométricos do MINI foram satisfatórios: sensibilidade $\geq 0,70$ (exceto para distímia, transtorno obsessivo-compulsivo e dependência de drogas atual); especificidade e VPV $\geq 0,85$; VPP $\geq 0,60$ (exceto para os diagnósticos atuais de distímia, transtorno psicótico e dependência de drogas e para os diagnósticos atuais e ao longo da vida de fobia específica e fobia social); eficiência $\geq 0,83$.

Estudo 3: comparação dos diagnósticos do MINI e de psiquiatras em centros de atenção primária

Características da população. Completaram o estudo 409 pacientes (± 100 de cada país), dos quais 62% eram mulheres e 61% preenchiam os critérios para pelo menos um dos onze diagnósticos explorados. Os transtornos mais frequentes foram episódio depressivo maior (39,4%), transtorno de ansiedade generalizada (25,7%) e fobia social (10,5%).

Concordância com os psiquiatras. Uma concordância entre os diagnósticos MINI gerados por clínicos gerais e os diagnósticos clínicos dos psiquiatras foi observada em 85% dos casos. Como mostra a Tabela 2, a concordância foi satisfatória para os transtornos mais comuns: episódio depressivo maior (0,68), transtorno de ansiedade generalizada (0,62) e fobia social (0,66), enquanto kappas menores foram observados para distímia (0,41) e transtorno de pânico com agorafobia (0,48).

Estudo 4: Comparação do MINI Plus ao CIDI e à opinião de psiquiatras para a identificação de Transtornos Psicóticos e do Humor do DSM-IV

Características da população. 104 pacientes psiquiátricos participaram do estudo, cuja média de idade era de 40±SD

Tabela 1 - Estudos 1 e 2: comparação dos diagnósticos psiquiátricos (DSM-III-R) gerados pelo MINI àqueles gerados pelo CIDI e pelo SCID-P (critérios de referência).

Diagnósticos	Comparação	Casos (n) segundo a referência	kappa	Sens	Espec	VPP	VPN	Efic
Episódio depressivo maior	MINI x CIDI	173 / 343	0,73	0,94	0,79	0,82	0,93	0,85
	MINI x SCID	169 / 370	0,84	0,96	0,88	0,87	0,97	0,91
Distímia	MINI x CIDI	6 / 370	0,52	0,67	0,99	0,45	0,99	0,98
	MINI x SCID	21 / 342	0,65	0,86	0,96	0,56	0,99	0,95
Episódio maniaco atual	MINI x CIDI	38 / 370	0,67	0,82	0,95	0,63	0,98	0,93
	MINI x SCID	56 / 343	0,63	0,77	0,92	0,64	0,95	0,88
Episódio maniaco ao longo da vida	MINI x CIDI	74 / 370	0,73	0,81	0,94	0,76	0,95	0,90
	MINI x SCID	57 / 346	0,68	0,67	0,97	0,81	0,94	0,91
Transtorno de pânico atual	MINI x CIDI	88 / 370	0,76	0,84	0,93	0,80	0,95	0,90
	MINI x SCID	119 / 370	0,80	0,88	0,93	0,85	0,94	0,91
Transtorno de pânico ao longo da vida	MINI x CIDI	58 / 346	0,58	0,59	0,95	0,71	0,92	0,85
	MINI x SCID	87 / 370	0,67	0,85	0,88	0,69	0,95	0,86
Agorafobia atual	MINI x CIDI	109 / 370	0,73	0,82	0,92	0,81	0,92	0,88
	MINI x SCID	58 / 346	0,54	0,72	0,88	0,55	0,94	0,72
Agorafobia ao longo da vida	MINI x CIDI	47 / 370	0,51	0,81	0,86	0,46	0,97	0,83
	MINI x SCID	53 / 370	0,60	0,81	0,90	0,57	0,97	0,87
Fobia social atual	MINI x CIDI	65 / 346	0,43	0,46	0,93	0,60	0,88	0,81
	MINI x SCID	32 / 370	0,50	0,78	0,90	0,43	0,98	0,90
Fobia social ao longo da vida	MINI x CIDI	37 / 370	0,55	0,70	0,93	0,52	0,97	0,90
	MINI x SCID	48 / 345	0,36	0,88	0,72	0,34	0,97	0,66
Transtorno de ansiedade generalizada	MINI x CIDI	100 / 370	0,70	0,91	0,86	0,71	0,96	0,86
	MINI x SCID	21 / 370	0,63	0,62	0,98	0,68	0,98	0,96
Transtorno obsessivo-compulsivo	MINI x CIDI	93 / 346	0,82	0,83	0,97	0,91	0,94	0,93
	MINI x SCID	40 / 370	0,67	0,80	0,95	0,64	0,98	0,93
Dependência de drogas atual	MINI x CIDI	62 / 346	0,81	0,89	0,95	0,81	0,97	0,94
	MINI x SCID	33 / 370	0,43	0,45	0,96	0,50	0,95	0,90
Dependência de drogas ao longo da vida	MINI x CIDI	62 / 370	0,64	0,77	0,92	0,65	0,95	0,88
	MINI x SCID	10 / 370	0,90	0,90	1,00	0,90	1,00	0,99
Anorexia nervosa	MINI x CIDI	24 / 346	0,53	0,63	0,96	0,52	0,97	0,93
	MINI x SCID	12 / 370	0,78	0,92	0,99	0,69	1,00	0,98
Bulimia nervosa ao longo da vida	MINI x CIDI	59 / 370	0,78	0,85	0,96	0,82	0,97	0,93
	MINI x SCID	44 / 303	0,72	0,89	0,93	0,67	0,98	0,91
Transtorno de estresse pós-traumático	MINI x CIDI*	37 / 370	0,53	0,84	0,89	0,46	0,98	0,88
	MINI x SCID	67 / 303	0,71	0,87	0,90	0,72	0,96	0,88
Transtorno psicótico atual	MINI x CIDI*	82 / 370	0,76	0,88	0,92	0,77	0,96	0,91
	MINI x SCID	41 / 305	0,68	0,90	0,91	0,62	0,98	0,90
Transtorno psicótico ao longo da vida	MINI x CIDI*	64 / 306	0,75	0,94	0,90	0,71	0,98	0,90
	MINI x SCID	52 / 305	0,76	0,87	0,94	0,75	0,98	0,92
Síndrome psicótica atual	MINI x CIDI*	50 / 305	0,68	0,72	0,96	0,77	0,94	0,91
	MINI x SCID	30 / 305	0,44	0,37	0,98	0,73	0,93	0,92
Síndrome psicótica ao longo da vida	MINI x CIDI*	84 / 306	0,82	0,87	0,95	0,87	0,95	0,92
	MINI x SCID	76 / 306	0,82	0,84	0,96	0,89	0,95	0,93
Sintomas psicóticos atuais	MINI x CIDI*	54 / 306	0,72	0,68	0,98	0,86	0,93	0,92
	MINI x SCID							

SENS = sensibilidade; ESPEC = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; EFIC = eficiência
*Dados apenas da amostra francesa

Tabela 2 - Estudo 3: comparação dos diagnósticos psiquiátricos gerados por clínicos gerais usando o MINI (DSM-IV), aos diagnósticos clínicos de psiquiatras (critério de referência), em centros de atenção primária (n=409).

Diagnósticos	kappa	Sens	Espec	VPP	VPN
Episódio depressivo maior	0,68	0,86	0,84	0,75	0,92
Distímia	0,41	0,41	0,96	0,54	0,93
Transtorno de ansiedade Generalizada	0,62	0,67	0,92	0,79	0,97
Transtorno de pânico com agorafobia	0,48	0,44	0,97	0,70	0,90
Fobia social	0,66	0,83	0,95	0,58	0,99

SENS = sensibilidade; ESPEC = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo

z11,4 anos e dos quais 49% eram mulheres, 51% apresentavam transtorno psicótico (diagnóstico de inclusão dos psiquiatras) e 61% foram recrutados em unidades de hospitalização (enfermarias ou hospital-dia).

Duração das entrevistas. A média de duração da aplicação completa do MINI Plus (17 seções) foi de 29±SD 9,8 minutos contra 39±SD 16,9 minutos para a aplicação das seções de depressão, mania e psicose do CIDI.

Confiabilidade do MINI Plus. A concordância entre avaliadores foi satisfatória tanto para as categorias diagnósticas (0,86 a 1) quanto para os sintomas psicóticos (0,62 a 0,95) examinados, exceto para o comportamento desorganizado (0,31).

MINI Plus vs CIDI (referência). Como mostra a Tabela 3 a concordância foi superior a 0,51 para os diagnósticos avaliados, exceto para os transtornos psicóticos atuais (0,49) e a esquizofrenia atual (0,45).

Os índices psicométricos do MINI Plus foram comparáveis aos de outros questionários padronizados mais longos: sensibilidade $\geq 0,64$ (exceto para o transtorno depressivo maior atual); especificidade $\geq 0,71$; VPN $\geq 0,84$; VPP $\geq 0,60$, exceto para os diagnósticos atuais de esquizofrenia (0,44), transtornos psicóticos (0,44) e transtornos do humor (0,53); eficiência $\geq 0,76$. As discordâncias situavam-se principalmente no que se refere à avaliação da cronologia dos transtornos – data do episódio (psicótico/do humor) mais recente (transtornos atuais) e diagnóstico diferencial entre transtornos psicóticos e do humor (transtornos ao longo da vida) – e dos algoritmos para os transtornos psicóticos. Tendo em conta as fontes de erro iden-

tificadas, as seguintes proposições objetivas foram feitas para melhorar a validade dos questionários:

MINI Plus: (a) aumento do peso do julgamento clínico do entrevistador para a avaliação da sintomatologia psicótica e dos critérios de exclusão; (b) exploração dos episódios psicóticos antes dos episódios do humor; (c) exploração da cronologia dos transtornos psicóticos e do humor com relação a eventos de vida marcantes; (d) consideração da existência e duração de um tratamento antipsicótico para estabelecer a gravidade e a duração total da psicose (critérios B e C da esquizofrenia); (e) introdução da noção de diagnóstico provisório, em caso de dúvida.

Algoritmos do CIDI: (a) em presença de um transtorno psicótico ao longo da vida, consideração da existência de sintomas psicóticos observados durante a entrevista para estabelecer o diagnóstico de transtorno psicótico atual; (b) introdução da categoria de transtorno psicótico sem especificação para permitir a identificação de pacientes psicóticos que preenchem parcialmente os critérios de diagnóstico para esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme e transtorno esquizoafetivo.

MINI Plus e CIDI vs diagnósticos clínicos dos psiquiatras (referência). Como mostra a Tabela 3, a concordância foi modesta (MINI Plus: 0,30 a 0,61; CIDI: 0,20 a 0,48), mas comparável àquela observada em estudos similares. Os questionários identificaram menos transtornos psicóticos e mais transtornos do humor que os psiquiatras. O MINI Plus mostrou-se mais sensível que o CIDI para identificar os transtornos atuais e os transtornos psicóticos diagnosticados pelos psiquiatras, a especificidade dos dois questionários sendo satisfatória. A proporção de classificação correta (eficiência) variou de 0,68 a

0,88 para o MINI e de 0,65 a 0,86 para o CIDI.

Para os transtornos psicóticos, as discordâncias decorriam sobretudo de vieses das informações fornecidas pelos pacientes, envolvendo múltiplos critérios ao mesmo tempo: tendência a negar ou minimizar a psicose ou ainda a apresentá-la como um estado depressivo. Para os transtornos do humor, as razões de discordância eram heterogêneas: os erros dos questionários no que se refere ao diagnóstico diferencial entre transtornos psicóticos e do humor eram frequentes; os psiquiatras subexploravam os sintomas afetivos e, diferentemente dos questionários, utilizavam uma estratégia diagnóstica hierárquica. A sensibilidade das versões modificadas do MINI Plus e do CIDI para o diagnóstico de esquizofrenia e de transtornos psicóticos (categoria ampla) foi 10% a 30% mais elevada que a sensibilidade das versões originais dos questionários, confirmando o interesse das modificações propostas. Também a utilização de questionários padronizados breves, de forma complementar aos procedimentos clínicos habituais, poderia reduzir os erros diagnósticos dos psiquiatras decorrentes da exploração incompleta da sintomatologia.

"Best Estimate Diagnosis". Foi difícil ou impossível estabelecer o BED para aproximadamente dois terços dos casos discordantes de esquizofrenia, transtorno depressivo maior e transtorno bipolar, os quais implicavam mais frequentemente divergências em relação ao diagnóstico diferencial entre categorias ou subcategorias dos transtornos. As dificuldades encontradas para estabelecer o BED estavam ligadas à complexidade dos casos, à insuficiência dos dados disponíveis provenientes dos questionários e das fontes clínicas (psiquiatras e prontuário médico), mas também aos problemas práticos de aplicação das de-

Tabela 3 - Estudo 4: comparação dos diagnósticos de síndrome psicótica, transtornos psicóticos e do humor do DSM-IV gerados pelo MINI Plus (MP), pelo CIDI e por psiquiatras (PQ).

Diagnósticos	Comparação a referência (*)	Casos (n) segundo	kappa	Sens	Espec	VPP	VPN	Efic
Síndrome psicótica ao longo da vida	MP x CIDI+	57 / 104	0,88	0,95	0,94	0,95	0,94	0,94
	MP x PQ+	50 / 95	0,30	0,32	0,96	0,87	0,65	0,85
	CIDI x PQ+	50 / 95	0,23	0,23	0,98	0,91	0,62	0,80
Esquizofrenia atual	MP x CIDI+	11 / 101	0,45	0,64	0,90	0,44	0,95	0,87
	MP x PQ+	44 / 101	0,30	0,32	0,96	0,87	0,65	0,68
	CIDI x PQ+	44 / 101	0,23	0,23	0,98	0,91	0,62	0,65
Esquizofrenia ao longo da vida	MP x CIDI+	55 / 103	0,64	0,68	0,93	0,77	0,90	0,86
	MP x PQ+	45 / 103	0,35	0,40	0,93	0,82	0,67	0,70
	CIDI x PQ+	45 / 103	0,42	0,47	0,93	0,84	0,69	0,73
Transtorno psicótico atual	MP x CIDI+	14 / 102	0,49	0,86	0,83	0,44	0,97	0,83
	MP x PQ+	50 / 102	0,39	0,46	0,92	0,85	0,64	0,70
	CIDI x PQ+	50 / 102	0,20	0,24	0,96	0,86	0,57	0,61
Transtorno psicótico ao longo da vida	MP x CIDI+	35 / 104	0,51	0,83	0,72	0,60	0,89	0,76
	MP x PQ+	54 / 104	0,43	0,67	0,76	0,75	0,69	0,71
	CIDI x PQ+	54 / 104	0,45	0,55	0,90	0,86	0,65	0,72
Transtorno depressivo maior atual	MP x CIDI+	19 / 104	0,58	0,58	0,95	0,73	0,91	0,88
	MP x PQ+	17 / 104	0,56	0,59	0,94	0,67	0,92	0,88
	CIDI x PQ+	17 / 104	0,46	0,59	0,90	0,53	0,92	0,75
Transtorno depressivo maior ao longo da vida	MP x CIDI+	34 / 104	0,52	0,68	0,84	0,68	0,84	0,79
	MP x PQ+	27 / 104	0,42	0,67	0,79	0,53	0,87	0,76
	CIDI x PQ+	27 / 104	0,47	0,70	0,80	0,56	0,89	0,78
Transtorno bipolar ao longo da vida	MP x CIDI+	13 / 99	0,67	0,92	0,91	0,60	0,99	0,91
	MP x PQ+	9 / 99	0,33	0,67	0,84	0,30	0,96	0,83
	CIDI x PQ+	9 / 99	0,29	0,44	0,90	0,31	0,94	0,86
Transtorno do humor atual	MP x CIDI+	24 / 101	0,51	0,75	0,82	0,53	0,91	0,80
	MP x PQ+	31 / 101	0,61	0,74	0,87	0,72	0,88	0,83
	CIDI x PQ+	31 / 101	0,48	0,55	0,90	0,71	0,82	0,79
Transtorno do humor ao longo da vida	MP x CIDI+	50 / 102	0,61	0,90	0,71	0,75	0,88	0,80
	MP x PQ+	44 / 102	0,41	0,84	0,59	0,61	0,83	0,70
	CIDI x PQ+	44 / 102	0,45	0,75	0,71	0,66	0,79	0,72

SENS = sensibilidade; ESPEC = especificidade; VPP = valor preditivo positivo; VPN = valor preditivo negativo; EFIC = eficiência

finições categoriais do DSM-IV em vários casos.

Esse estudo evidencia:

- (a) a necessidade de considerar informações longitudinais provenientes de múltiplas fontes para melhorar a validade da avaliação diagnóstica dos transtornos psicóticos e do humor;
- (b) os limites da validade discriminante dos critérios do DSM-IV, em particular para separar esquizofrenia com sintomas negativos proeminentes e transtorno depressivo maior com aspectos psicóticos; transtornos esquizoafetivo e bipolar; transtornos do Humor e da personalidade.

Conclusão

Informações mais detalhadas sobre os estudos de validação são apresentadas em outros artigos.^{9,21-23,26} Artigos referentes ao estudo 4 estão em curso de publicação.

Considerando os dados da literatura, os resultados referentes à confiabilidade e à validade do MINI são globalmente satisfatórios. O MINI apresenta qualidades psicométricas comparáveis às de outros questionários diagnósticos padronizados mais longos e complexos, permitindo a avaliação rápida (15-30 minutos) dos principais transtornos do eixo I do DSM-III/IV. Comparado ao CIDI e ao SCID-P, o MINI mostrou-se globalmente hiperinclusivo para gerar diagnósticos. Entretanto, a análise das razões de discordância mostrou que parte dos resultados falso-positivos (sobretudo para os transtornos psicóticos) decorria, de fato, da reduzida sensibilidade do instrumento de referência (sobretudo o CIDI) ou ainda de diferenças entre os questionários no que se refere às regras diagnósticas de inclusão (p.ex., divergências quanto à duração total das perturbações exigida para o diagnóstico do transtorno de ansiedade generalizada e da dependência de substâncias) ou de exclusão (ao contrário do MINI, o CIDI e o SCID-P excluem o diagnóstico de fobia social e fobia específica para pacientes apresentando transtorno psicótico). Para uma redução de 50% ou mais no tempo de avaliação, com relação aos questionários longos, a sensibilidade e a especificidade do MINI foram bastante satisfatórias.

O estudo 4 evidenciou, em consonância com a literatura, a reduzida sensibilidade dos questionários padronizados para o diagnóstico dos transtornos psicóticos. Dentro desses limites, o MINI Plus se mostrou mais sensível que o CIDI para identificar os casos (sobretudo atuais) de psicose diagnosticados pelos psiquiatras, sem prejuízo da especificidade. Esse melhor desempenho do MINI Plus está intimamente ligada aos objetivos e características do instrumento: brevidade, simplicidade, prioridade dada à exploração de transtornos atuais e algoritmos abrangentes, permitindo a identificação de casos típicos e atípicos de transtornos psicóticos. Além disso, algumas das modificações já integradas ao instrumento favorecem a sensibilidade e a validade do instrumento. O MINI Plus é o único questionário padronizado de aplicação rápida atualmente disponível para a avaliação dos transtornos psicóticos. Ele é assim melhor adaptado ao contexto clínico e à avaliação de pacientes mais graves, e representa uma alternativa econômica para a seleção de pacientes, segundo critérios internacionais, em estudos clínicos e epidemiológicos.

Os estudos descritos apresentaram limitações. O número reduzido de "casos" para alguns diagnósticos pode ter contribuído para o aumento dos falso-positivos. Por outro lado, a apli-

cação do MINI e dos questionários diagnósticos tomados como referência – CIDI (estudos 1 e 4) e SCID-P (estudo 2) – pelo mesmo investigador e no curso da mesma entrevista, pode ter favorecido a concordância diagnóstica.

Progressos e perspectivas de desenvolvimento do MINI

Com base nos resultados dos estudos de validação, modificações foram introduzidas para corrigir as insuficiências identificadas e otimizar as propriedades psicométricas do MINI e do MINI Plus.

O MINI foi o primeiro questionário diagnóstico padronizado a ser atualizado para a exploração dos novos critérios do DSM-IV. Uma versão DSM-IV informatizada do MINI já está disponível (www.medical-outcomes.com). A versão do MINI, compatível com os critérios da CID-10, existe atualmente em inglês e francês e a elaboração da versão brasileira está em curso pela autora deste trabalho.

O eixo atual do desenvolvimento do MINI é sua adaptação e aplicação transcultural. Um projeto de colaboração internacional para a tradução do MINI Screen e das versões DSM-IV do MINI e do MINI Plus em 30 idiomas está em fase de conclusão. Todas as versões do instrumento estarão disponíveis gratuitamente na internet (www.medical-outcomes.com). Atualmente, o MINI está sendo amplamente utilizado para a seleção de pacientes em ensaios psicofarmacológicos multicêntricos e outros protocolos clínicos, em psiquiatria e em atenção primária, na Europa, nos EUA e também no Brasil.

Os trabalhos de adaptação (tradução e validação) e aplicação do instrumento em países de língua portuguesa são coordenados pela autora do presente estudo. A versão portuguesa, traduzida e retrotraduzida para o francês por um grupo de psiquiatras bilíngües, é atualmente objeto de um estudo multicêntrico (Lisboa, Porto, Coimbra e Faro) de validação com relação à opinião de psiquiatras, em centros de atenção primária. Para o desenvolvimento da versão brasileira do MINI, a metodologia combina procedimentos epidemiológicos e antropológicos, de forma a otimizar a sensibilidade cultural do instrumento. Uma versão DSM-IV preliminar (4.4) do MINI foi traduzida para o português e sua aplicabilidade (reações dos pacientes ao questionário, identificação de problemas técnicos e/ou de compreensão) foi testada num estudo envolvendo 32 pacientes psiquiátricos em São Paulo, Goiânia e Salvador. Vinte desses pacientes, apresentando transtornos psicóticos e/ou do humor, passaram ainda por uma entrevista livre (método etnográfico) que buscou identificar seus modelos de compreensão da doença, de forma a considerá-los na formulação das questões e instruções de aplicação da versão brasileira do MINI. Os resultados desses dois estudos estão em curso de análise. A tradução brasileira da versão mais atual (5.0) do MINI DSM-IV já foi realizada pela autora do presente trabalho.

As próximas etapas de adaptação do MINI ao contexto brasileiro incluem: (a) retrotradução da versão do MINI DSM-IV (5.0) e tradução/retrotradução do MINI Plus DSM-IV (5.0) e do MINI CIM-10 por profissionais de saúde mental e antropólogos, tendo em conta as informações dos estudos acima citados; (b) implementação de estudos multicêntricos de va-

lidação da versão brasileira do MINI em psiquiatria e em centros de atenção primária. Procedimentos para a viabilização técnica e o financiamento desse projeto estão em curso.

Aplicações potenciais do MINI

Pesquisa: o MINI pode ser utilizado para a seleção rápida de populações homogêneas em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos ou ainda para a avaliação breve de critérios diagnósticos em estudos longitudinais.

Prática clínica: o MINI foi concebido como um "exame complementar" para permitir a coleta sistemática de informações necessárias ao estabelecimento ou à confirmação de hipóteses diagnósticas, segundo critérios precisos. O instrumento pode ser utilizado para melhorar a precisão do diagnóstico e a adequação

da escolha terapêutica em atenção primária e em psiquiatria.

Gestão de programas de saúde: o MINI pode ser utilizado para gerar uma base de dados clínicos e diagnósticos útil para o planejamento e a otimização de programas de atenção em saúde mental.

Ensino: no contexto da formação, o MINI pode ser utilizado para capacitar estudantes e profissionais de saúde na utilização das novas classificações internacionais e técnicas de avaliação diagnóstica dos transtornos mentais.

Agradecimentos

A Miguel Roberto Jorge (Unifesp/EPM), pela leitura crítica da versão preliminar desse trabalho e pelas valiosas sugestões para aprimorá-lo.

Referências

1. Wing JK, Cooper JE, Sartorius N. The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms: An Instructional Manual for the PSE and Catego Program. New York/ Cambridge: University Press; 1974.
2. World Health Organisation [WHO]. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN). Geneva: WHO; 1992.
3. Endicott J, Spitzer RL. A Diagnostic Interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1978;35:837-44.
4. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institut of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: Its History, Characteristics and Validity. Arch Gen Psychiatry 1981;38:381-9.
5. World Health Organisation [WHO]. The Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Authorized Core Version 1.0. Geneva:WHO; 1990.
6. Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. Structured Clinical Interview for DSM-III-R - Patient Version (SCID-P, 4/1/88). New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute; 1988.
7. Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K. The PRIME-MD 1000 study: validation of a new system for diagnosing mental disorders in primary care. McLean VA. Present at the Seventh Annual NIMH International Research Conference on Mental Health Problems in the General Health Section; september 21; 1993.
8. Broadhead WE, Leon AC, Weissman MM, Barret JE, Blacklow RS, Gilbert TT et al. Development and validation of the SDDS-PC screen for multiple mental disorders in primary care. Arch Fam Med 1995;4:211-9.
9. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998;59(suppl 20):22-33.
10. American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed (DSM-III-R). Washington (DC): APA; 1987.
11. American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed (DSM-IV). Washington (DC): APA; 1994.
12. World Health Organisation [WHO]. The International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva: WHO; 1992.
13. Amorim P. Le Processus Diagnostique des Troubles Psychotiques. Approche Standardisée et Approche Clinique [dissertation]. Paris (France): Université de Paris VI; 1998.
14. Spitzer RL, Williams JBW. Classification of mental disorders. In: Comprehensive Textbook of Psychiatry/IV 4th ed. Kaplan & Sadoch, eds. Baltimore/London: Williams & Wilkins Company; 1985. vol 1. p. 591-613.
15. Brockington IF, Meltzer HY. Documenting an episode of psychiatric illness: need for multiple information sources, multiple raters, and narrative. Schizophr Bull 1982;8(3):485-92.
16. Rogler LH, Malgady RG, Tryon WW. Evaluation of mental health issues of memory in the diagnostic interview schedule. J Nerv Ment Dis 1992;180:215-22.
17. Fenning S, Bromet EJ, Jandorf L, Schwartz JE, Lavelle J, Ram R. Eliciting Psychotic Symptoms Using a Semi-Structured Diagnostic Interview. The Importance of Collateral Sources of Information in a First-Administration Sample. J Nerv Ment Dis 1994;181:20-6.
18. Wittchen HU, Semler G, Von Zerssen D. A Comparison of two diagnostic methods: clinical ICD vs DSM-III and research diagnostic criteria using the diagnostic interview schedule (Version 2). Arch Gen Psychiatry 1985;42:677-84.
19. Leckman JF, Sholomskas D, Thompson WD, Belanger A, Weissman MM. Best estimate of lifetime psychiatric diagnosis. Arch Gen Psychiatry 1982;39:879-83.
20. Spitzer RL. Psychiatric diagnosis: are clinicians still necessary? Compr Psychiatry 1983;24(5):399-411.
21. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K et al. The Mini international neuropsychiatric interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. Eur Psychiatry 1997;12:224-31.
22. Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-III-R psychotic disorders: procedural validity of the mini international neuropsychiatric interview (MINI). Concordance and causes for discordances with the CIDI. Eur Psychiatry 1998;13:26-34.
23. Sheehan D, Lecrubier Y, Sheehan KH, Janavs J, Weiller E, Keskiner A et al. The validity of the mini international neuropsychiatric interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. Eur Psychiatry 1997;12:232-41.
24. Sartorius N, Üstün TB, Korten A, Cooper JE, Van Drimmelen J. Progress toward achieving a common language in psychiatry, II: Results from the International field trial of the ICD-10 Diagnostic Criteria for Mental and Behavioral Disorders. Am J Psychiatry 1995;152(10):1427-37.
25. Goldberg D, Williams P. A Users Guide to the General Health Questionnaire: GHQ. Windsor: NFER-NELSON; 1988.
26. Amorim P. Critérios do DSM-IV: problemas e possibilidades de melhora da validade do diagnóstico de esquizofrenia gerado por métodos padronizados e clínicos de avaliação. In: Associação Brasileira de Psiquiatria, editors. Cidadania e direito à saúde mental. Coletânea Symposium, Série Medicina & Saúde. São Paulo: Fróntis Editorial; 1998. p. 123-34.

Correspondência

Patrícia Amorim
Rua R-11 n° 371 apto. 601
74120-030 Goiânia, GO
Tel.: (0xx62) 524-1802
Fax: (0xx62) 285 43 60
E-mail: p.amorim@persogo.com.br

Anexo: Módulo *Episódio Depressivo Maior* da versão brasileira do MINI 5.0. (DSM-IV)*

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

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1				
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO ↓	SIM	2				
A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ?		NÃO	SIM					
A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:							
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg) <small>COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO</small>	NÃO	SIM	3				
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4				
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5				
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6				
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7				
f	Teve dificuldade para concentrar-se ou tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8				
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	9				
A4	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS «SIM» EM A3? (ou 4 se A1 <u>OU</u> A2 = “NÃO”)	<table border="1"> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL</td> </tr> </table>			NÃO	SIM	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL	
NÃO	SIM							
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL								
SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL :								
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	↓	NÃO	SIM	10			
b	Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM	11				
A5b É COTADA SIM ?		<table border="1"> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO</td> </tr> </table>			NÃO	SIM	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO	
NÃO	SIM							
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO								

* © 1992, 1994, 1998 Sheehan, Lecrubier et al. Tradução: P. Amorim

Anexo F – Entrevista clínica estruturada para os transtornos do eixo I do DSM-IV (SCID).

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW
SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS
A. EPISÓDIOS DE HUMOR

A. EPISÓDIOS DE HUMOR

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

Agora eu vou lhe fazer mais algumas perguntas sobre o seu humor.

NOTA: Critério B (isto é., não preenche critérios para um Episódio Misto) foi omitido da SCID.

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.

- | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <p>A1 No mês passado...
...houve um período em que você se sentia deprimido ou triste a maior parte do dia, quase todos os dias? (Como era isso?)</p> <p>SE SIM: Quanto tempo isso durou? (Pelo menos 2 semanas?)</p> | <p>(1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.</p> | <p>? - + A1</p> |
| <p>A2 ...e quanto a perder o interesse ou o prazer em coisas das quais você geralmente gostava?</p> <p>SE SIM: Isso era quase todos os dias? Quanto tempo durou? (Pelo menos 2 semanas?)</p> | <p>(2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros)</p> | <p>? - + A2</p> |

Se **nem A1 ou A2** for codificado como “+” durante o mês atual, avalie Episódio Depressivo Maior, perguntando as questões A1 e A2 novamente, procurando por episódios ao longo da vida, e começando com “Você já teve...”
SE PELO MENOS UM PERÍODO DEPRESSIVO PASSADO: Você já esteve mais do que uma vez assim? Qual desses períodos foi o pior?
Se **nem A1 ou A2** já foi codificado como “+”, vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

PARA AS SEGUINTEs QUESTÕES,
FOCALIZE NO PIOR PERÍODO DE 2 SEMANAS:

Durante [PERÍODO DE 2 SEMANAS]...

- | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <p>A3 ...você perdeu ou ganhou peso? (Quanto? Você estava tentando emagrecer?)</p> <p>SE NÃO: Como estava o seu apetite? (E em comparação ao seu apetite habitual? Você teve que se forçar a comer? Comia (mais/menos) que o seu normal? Isso ocorria quase todos os dias?)</p> | <p>(3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados.</p> | <p>? - + A3</p> |
| <p>A4 ...como estava o seu sono? (Dificuldade em pegar no sono, despertar frequente, dificuldade em se manter dormindo, acordar cedo demais,</p> | <p>(4) insônia ou hipersonia quase todos os dias</p> | <p>? - + A4</p> |

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

5

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW

SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS

A. EPISÓDIOS DE HUMOR

OU dormir demais? Quantas horas por noite, comparado com o seu habitual? Isso ocorria quase todos os dias?

A5 ...você estava tão agitado ou impaciente que era incapaz de ficar quieto? (Era tão intenso que as pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

SE NÃO: E quanto ao contrário - falar ou mover-se mais lentamente do que o seu normal? (Era tão intenso que as outras pessoas percebiam? O que elas percebiam? Isso ocorria quase todos os dias?)

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

A7 ...como você se sentia sobre você mesmo? (Inútil? Quase todos os dias?)

SE NÃO: E quanto a se sentir culpado a respeito de coisas que você fez ou deixou de fazer? (Quase todos os dias?)

A8 ...você teve dificuldades em pensar ou em se concentrar? (Com que tipo de coisas isso interferia? Quase todos os dias?)

SE NÃO: Era difícil tomar decisões sobre coisas cotidianas?

A9 ...as coisas estavam tão ruins que você pensava muito na morte, ou que seria melhor morrer? E quanto a pensar em se matar?

SE SIM: Você fez alguma coisa para se matar?

(5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento) ? - + **A5**

NOTA: CONSIDERAR TAMBÉM O COMPORTAMENTO DURANTE A ENTREVISTA.

(6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias ? - + **A6**

(7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente) ? - + **A7**

NOTA: CODIFIQUE COMO “-” SE APENAS BAIXA AUTO-ESTIMA.

(8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros) ? - + **A8**

(9) pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio ? - + **A9**

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

Se **A10** for codificado como “-” (isto é, menos que cinco são codificados como “+”) pergunte o seguinte se não souber:

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

Já houve outras vezes em que você estava deprimido e teve alguns destes sintomas sobre os quais acabamos de conversar?

Se "sim", volte para **A1**, pág. 04, e pergunte sobre aquele episódio.
Se "não", vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

- A11** **SE NÃO ESTIVER CLARO:** A depressão atrapalhou o seu trabalho, os cuidados com a sua casa ou o seu relacionamento com as outras pessoas?
- C.** Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo. ? - + **A11**

Se **A11** for codificado como "-" (isto é, os sintomas não são clinicamente significativos) pergunte o seguinte, se ainda não souber:

Já houve outras vezes em que você estava deprimido e isso atrapalhou sua vida?

Se "sim", volte para **A1**, pág. 04, e pergunte sobre aquele episódio.
Se "não", vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

- A12** Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?
- Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio?
- SE SIM:** Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando?
- Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga?
- D.** Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo). ? - + **A12**

Se houver alguma indicação de que a depressão possa ser secundária (isto é, devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou substância), vá para pág. 18 e retorne aqui para codificar como "-" ou "+".

Condições médicas gerais etiológicamente relacionadas com depressão maior incluem doença neurológica degenerativa (por ex., mal de Parkinson), doença cerebrovascular (por ex., AVC), condições metabólicas (por ex., deficiência de vitamina B₁₂), condições endócrinas (por ex., hiper- e hipotireoidismo, hiper- e hipoadrenalismo), infecções virais ou outras (por ex., hepatite, mononucleose, HIV), e certos tipos de câncer (por ex., carcinoma de pâncreas)

Substâncias etiológicamente relacionadas com depressão maior incluem álcool, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos. Medicações incluem anti-hipertensivos, contraceptivos orais, corticosteróides, esteróides anabólicos, agentes antineoplásicos, analgésicos, anticolinérgicos, medicações cardíacas.

Se **A12** for codificado como "-" (isto é, o transtorno de humor é devido a substância ou condição médica geral), pergunte o seguinte:

Já houve outras vezes em que você estava deprimido e isso não era por causa de [CONDIÇÃO MÉDICA GERAL / USO DE SUBSTÂNCIA]?

Se "sim", volte para **A1**, pág. 04, e pergunte sobre aquele episódio.
Se "não", vá para **A16**, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

- A13** **SE NÃO SOUBER:** Isso começou logo após alguém que lhe era próximo Ter morrido?
- E.** Os sintomas não são melhor explicados por Luto, ou seja, após a morte de um ente querido, os sintomas persistem por mais de ? - +

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW

SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS

A. EPISÓDIOS DE HUMOR

2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

A13

Se A13 for codificado como “-” (isto é, o transtorno de humor é melhor explicado por Luto), pergunte o seguinte:

Já houve outras vezes em que você estava deprimido e isso não era devido à perda de um ente querido?

Se “sim”, volte para A1, pág. 04, e pergunte sobre aquele episódio.

Se “não”, vá para A16, pág. 08 (*Episódio Maníaco*).

A14 SE NÃO SOUBER: Você teve (SINTOMAS CODIFICADOS COMO “+” ACIMA) no último mês?

CRITÉRIOS A, C, D e E SÃO CODIFICADOS COMO “+”
(FAÇA O DIAGNÓSTICO DE EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR)

? - + A14

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

Número total de Episódios Depressivos Maiores, incluindo o atual (CODIFIQUE 99 se muito numerosos ou se desconhecido)

A15

EPISÓDIO MANÍACO

CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO MANÍACO

NOTA: Critério C (isto é, não preenche critérios para um Episódio Misto) foi omitido da SCID.

A16 Já houve um período em que você estava se sentindo tão bem ou alegre, que as outras pessoas acharam que você não estava no seu

A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável...

? - + A16

(?): Informação Inadequada

(-): Ausente (ou sub-limiar)

(+: Presente)

8

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW
SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS
A. EPISÓDIOS DE HUMOR

normal, ou você estava tão alegre que teve problemas por isso? (Alguém disse que você estava acelerado? Era mais do que apenas se sentir bem?)

Como era isso?

SE NÃO: E Quanto a um período em que você estava tão irritado, que você gritava com as pessoas, ou começava brigas ou discussões? (Você se percebia gritando com pessoas as quais você nem conhecia?)

Se **A16** for codificado como “-” (isto é, nunca houve qualquer episódio de humor elevado ou irritável), vá para **A45**, pág. 15 (*Transtorno Distímico*).

A17 Quanto tempo durou? (Pelo menos 1 semana? ...durando pelo menos 1 semana (ou qualquer duração, se a hospitalização é necessária). **? - + A17**
 Você teve que ser internado?)

Se **A17** for codificado como “-” (isto é, duração menor que uma semana), vá para **A30**, pág. 12 (*Episódio Hipomaniaco*).

Você esteve mais de uma vez assim? Em qual vez você esteve mais [eufórico / irritado / PALAVRAS DO PACIENTE]?

PARA OS ITENS A18-A27 NAS PÁG. 09-11 FOCALIZE NO EPISÓDIO MAIS EXTREMO.

SE NÃO SOUBER: Durante este período, quando você esteve mais [PALAVRAS DO PACIENTE para euforia ou irritabilidade]?

Durante [PERÍODO DE PIORES SINTOMAS MANÍACOS]...

B. Durante o período de perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram (quatro, se o humor é

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

9

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW
SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS
A. EPISÓDIOS DE HUMOR

apenas irritável) e estiveram presentes em um grau significativo:

A18	...como você se sentia a respeito de si mesmo? (Mais confiante em si mesmo do que o habitual? Algum poder ou habilidade especial?)	(1) auto-estima inflada ou grandiosidade	? - +	A18
A19	...você precisava de menos sono do que o habitual? SE SIM: Ainda assim se sentia descansado?	(2) necessidade de sono diminuída (por ex., sente-se repousado depois de apenas 3 horas de sono)	? - +	A19
A20	...você estava mais falante do que o normal? (As pessoas tinham dificuldade de interromper ou entender você? As pessoas tinham dificuldades de dizer uma palavra?)	(3) mais falante do que o habitual ou pressão por falar	? - +	A20
A21	...os seus pensamentos passavam rápido pela sua cabeça?	(4) fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão alterados	? - +	A21
A22	...você se distraía facilmente com as coisas à sua volta ou tinha dificuldades em se concentrar?	(5) distratibilidade (isto é, a atenção é desviada com excessiva facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)	? - +	A22
A23	...como você passava o seu tempo? (Trabalho, amigos, passatempos? Você estava tão ativo que seus amigos ou familiares ficaram preocupados com você?) SE NÃO HOUVER AUMENTO DE ATIVIDADE: Você estava fisicamente irri-quieto? (Quanto isto era desagradável?)	(6) aumento da atividade dirigida a objetivos (socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora	? - +	A23
A24	...você fez alguma coisa que poderia ter causado problemas para você ou para sua família? (Comprar coisas das quais não precisava? Qualquer comportamento sexual que não era normal para você? Dirigir de maneira imprudente?)	(7) envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para conseqüências dolorosas (por ex., envolvimento em surtos incontinentes de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos)	? - +	A24
A25	PELO MENOS TRÊS DE B(1)-B(7) SÃO CODIFICADOS COMO “+” (OU 4, SE O HUMOR FOR APENAS IRRITÁVEL E NÃO ELEVADO)		? - +	A25

Se **A25** for codificado como “-” (isto é, menos que 3 são codificados como “+”), pergunte o seguinte:

Já houve outras vezes em que você estava [eufórico/irritado / PALAVRAS DO PACIENTE] e teve algum destes sintomas sobre os quais acabamos de conversar?

Se “sim”, volte para **A16**, pág. 08, e pergunte sobre aquele episódio.

Se “não”, vá para **A45**, pág. 15 (*Transtorno Distímico*).

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

10

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW
SCID-CV

Del Ben, CM, Zuardi AW, Vilela JAA, Crippa JAS
A. EPISÓDIOS DE HUMOR

- A26** **SE NÃO SOUBER:** Naquele período, você teve problemas graves na sua casa ou no trabalho (escola), por que você estava [SINTOMAS], ou precisou ser internado?
- D.** A perturbação do humor é suficientemente severa para causar prejuízo acentuado no funcionamento ocupacional, nas atividades sociais ou relacionamentos costumeiros com outros, ou para exigir a hospitalização, como um meio de evitar danos a si mesmo e a outros, ou existem aspectos psicóticos.
- ? - + **A26**

Se **A26** for codificado como “-” (isto é, não suficientemente grave), pergunte o seguinte:

Já houve outras vezes em que você estava [eufórico/irritado / PALAVRAS DO PACIENTE] e teve problemas com as pessoas ou foi hospitalizado?

Se “sim”, volte para **A16**, pág. 08, e pergunte sobre aquele episódio.

Se “não”, vá para **A39**, pág. 13 (*Critério C para Episódio Hipomaniaco*).

- A27** Um pouco antes disso começar, você estava fisicamente doente?
- Um pouco antes disso começar, você estava tomando algum remédio?
- SE SIM:** Houve alguma mudança na quantidade que você estava tomando?
- Um pouco antes disso começar, você estava bebendo ou usando alguma droga?
- Se houver alguma indicação de que a mania possa ser secundária (isto é, devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma condição médica geral ou substância), vá para pág. 18 e retorne aqui para codificar como “-” ou “+”.**
- E.** Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral.
- Nota:** Episódios maniatiformes que são claramente causados por tratamento antidepressivo somático (por ex., medicação, ECT, fototerapia) não devem ser incluídos no diagnóstico de Transtorno Bipolar I, e sim Transtornos de Humor induzidos por Substância.
- Condições médicas gerais etiológicamente relacionadas com episódios maníacos incluem doença neurológica degenerativa (por ex., doença de Huntington, esclerose múltipla), doença cerebrovascular (por ex., AVC), condições metabólicas (por ex., deficiência de vitamina B₁₂, doença de Wilson), condições endócrinas (por ex., hipertireoidismo), infecções virais ou outras, e certos tipos de câncer (por ex., neoplasias cerebrais).
- Substâncias etiológicamente relacionadas com
- ? - + **A27**

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

11

episódios maníacos incluem álcool, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inalantes, opióides, fenciclidina, sedativos, hipnóticos, ansiolíticos. Medicamentos incluem medicações psicotrópicas (por ex., antidepressivos), corticosteróides, esteróides anabólicos, isoniazida, medicação antiparkinsoniana (por ex., levodopa), e descongestionantes simpaticomiméticos.

Se **A27** for codificado como “-” (isto é, a mania é devido a uma substância ou condição médica geral), pergunte o seguinte: Já houve outras vezes em que você estava [eufórico/irritado / PALAVRAS DO PACIENTE] e não estava [fisicamente doente / tomando remédios / usando SUBSTÂNCIA]?
Se “sim”, volte para **A16**, pág. 08, e pergunte sobre aquele episódio.
Se “não”, vá para **A45**, pág. 15 (*Transtorno Distímico*).

A28	SE NÃO SOUBER: Você teve [SINTOMAS CODIFICADOS COMO “+” ACIMA] no último mês?	CRITÉRIOS A, C, D e E SÃO CODIFICADOS COMO “+” (FAÇA O DIAGNÓSTICO DE EPISÓDIO MANÍACO)	? - +	A28
A29	Por quantas vezes diferentes você esteve [EUFÓRICO / PALAVRAS DO PACIENTE] e teve [SINTOMAS MANÍACOS RECONHECIDOS] por pelo menos 1 semana (ou foi internado)?	Número total de Episódios Maníacos, incluindo o atual (CODIFIQUE 99 se muito numerosos ou desconhecido)	_____	A29

VOCÊ TERMINOU A AVALIAÇÃO DE EPISÓDIOS DE HUMOR. VÁ PARA O MÓDULO B (SINTOMAS PSICÓTICOS E ASSOCIADOS), **B1** (PÁG. 23)

EPISÓDIO HIPOMANÍACO

CRITÉRIOS PARA EPISÓDIO HIPOMANÍACO

A30	SE NÃO SOUBER: Quando você esteve [eufórico/irritado / PALAVRAS DO PACIENTE], isto durou pelo menos 4 dias? Você já esteve por mais de uma vez assim? (Em qual vez você esteve mais [eufórico/irritado / PALAVRAS DO PACIENTE])? PARA OS ITENS A31-A37 NAS PÁG. 12-13, FOCALIZE NO EPISÓDIO MAIS EXTREMO.	A. Um período distinto de humor persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durando todo o tempo ao longo de pelo menos 4 dias, nitidamente diferente do humor habitual não-deprimido.	? - +	A30
	Durante [PERÍODO MAIS EXTREMO DE SINTOMAS HIPOMANÍACOS]...	B. Durante o período da perturbação do humor, três (ou mais) dos seguintes sintomas persistiram (quatro se o humor é apenas irritável) e estiveram presentes em um grau significativo:		
A31	...como você se sentia a respeito de si mesmo?	(1) auto-estima inflada ou grandiosidade	? - +	A31

(?): Informação Inadequada (-): Ausente (ou sub-limiar) (+): Presente

Anexo G – Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D)

Hamilton Depression Scale (HAM-D)

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

- (0) Ausente
- (1) Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido
- (2) Sentimentos relatados espontaneamente com palavras
- (3) Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
- (4) Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente

2. SENTIMENTOS DE CULPA

- (0) Ausente
- (1) Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros
- (2) Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações
- (3) A doença atual é um castigo
- (4) Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras

3. SUICÍDIO

- (0) Ausente
- (1) Sente que a vida não vale a pena
- (2) Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte
- (3) Idéias ou gestos suicidas
- (4) Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4)

4. INSÔNIA INICIAL

- (0) Sem dificuldades para conciliar o sono
- (1) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora
- (2) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- (0) Sem dificuldades
- (1) O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite
- (2) Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto p/ urinar)

6. INSÔNIA TARDIA

- (0) Sem dificuldades
- (1) Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- (2) Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama

7. TRABALHO E ATIVIDADES

- (0) Sem dificuldades
- (1) Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos
- (2) Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade)
- (3) Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo)
- (4) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda

8. RETARDO (*lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída*)

- (0) Pensamento e fala normal
- (1) Leve retardo à entrevista
- (2) Retardo óbvio à entrevista

- (3) Entrevista difícil
- (4) Estupor completo

9. AGITAÇÃO

- (0) Nenhuma
- (1) Inquietude
- (2) Brinca com as mãos, com os cabelos, etc
- (3) Mexe-se, não consegue sentar quieto
- (4) Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

- (0) Sem dificuldade
- (1) Tensão e irritabilidade subjetivas
- (2) Preocupação com trivialidades
- (3) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala
- (4) Medos expressos sem serem inquiridos

11. ANSIEDADE SOMÁTICA - Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

- *Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;*
- *Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;*
- *Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese*

- (0) Ausente
- (1) Leve
- (2) Moderada
- (3) Grave
- (4) Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS

- (0) Nenhum

(1) Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen

(2) Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

(0) Nenhum

(1) Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.

Perda de energia e cansaço

(2) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido (marcar 2)

14. SINTOMAS GENITAIS (*Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais*)

(0) Ausentes

(1) Leves

(2) Intensos

15. HIPOCONDRIA

(0) Ausente

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

(2) Preocupação com a saúde

(3) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc

(4) Idéias delirantes hipocondríacas

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

- A - Quando avaliada pela história clínica

(0) Sem perda de peso

(1) Provável perda de peso associada à moléstia atual

(2) Perda de peso definida (de acordo com o paciente)

(3) Não avaliada

- B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

(0) Menos de 0,5 Kg de perda por semana

(1) Mais de 0,5 Kg de perda por semana

(2) Mais de 1 Kg de perda por semana

(3) Não avaliada

17. CONSCIÊNCIA

(0) Reconhece que está deprimido e doente

(1) Reconhece a doença, mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc

(2) Nega estar doente

(8) Não está doente