

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

**JOSEIGLA PINTO DE OLIVEIRA**

**PREDITORES DE CONVERSÃO DIAGNÓSTICA DO TRANSTORNO  
DEPRESSIVO MAIOR PARA TRANSTORNO BIPOLAR**

Pelotas

2019

**JOSEIGLA PINTO DE OLIVEIRA**

**PREDITORES DE CONVERSÃO DIAGNÓSTICA DO TRANSTORNO  
DEPRESSIVO MAIOR PARA TRANSTORNO BIPOLAR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Pedrotti Moreira

Pelotas

2019

O48f Oliveira, Joseigla Pinto de  
Preditores de conversão diagnóstica do transtorno depressivo maior para transtorno bipolar / Joseigla Pinto de Oliveira. - 2019. 62 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde e Comportamento) -  
Universidade Católica de Pelotas, 2019.  
Orientadora: Fernanda Pedrotti Moreira.

1. Trauma na infância. 2. Transtorno depressivo maior. 3. Conversão. 4. Transtorno bipolar. I. Moreira, Fernanda Pedrotti. II. Título.

CDD 616.8527

Catálogo na fonte: Bibliotecária Jetlin da Silva Maglioni CRB-10/2462

**PREDITORES DE CONVERSÃO DIAGNÓSTICA DO TRANSTORNO  
DEPRESSIVO MAIOR PARA TRANSTORNO BIPOLAR**

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

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

**BANCA EXAMINADORA**

---

Dr.<sup>a</sup> Taiane de Azevedo Cardoso

---

Dr.<sup>a</sup> Amanda Neumann Reyes

---

Dr.<sup>a</sup> Karen Jansen

---

Orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Pedrotti Moreira

## SUMÁRIO

<b>PARTE 1: PROJETO</b> .....	<b>08</b>
<b>Identificação</b> .....	<b>09</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>10</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>13</b>
2.1 Objetivo geral.....	13
2.2 Objetivos específicos.....	13
<b>3. Hipóteses</b> .....	<b>13</b>
<b>4. Revisão de literatura</b> .....	<b>13</b>
4.1 Estratégias de busca.....	13
4.2 Quadros de revisão.....	15
4.3 Fundamentação teórica.....	20
<b>5. Método</b> .....	<b>22</b>
5.1 Delineamento .....	22
5.2 Participantes .....	22
5.3 Definição das variáveis.....	22
5.4 Procedimentos e instrumentos.....	23
5.4.1 <i>Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus (MINI-Plus)</i> .....	23
5.4.2 <i>Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)</i> .....	24
5.5 Aspectos éticos .....	24
5.5.1 Riscos.....	25
5.5.2 Benefícios.....	25
5.6 Processamento e análise de dados.....	25
5.7 Cronograma .....	27
5.8 Orçamento .....	27
<b>Referências</b> .....	<b>28</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>31</b>
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido .....	32
Anexo B: Parecer Consubstanciado do CEP.....	34
Anexo C: <i>Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus (MINI-Plus)</i> .....	37
Anexo D: <i>Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)</i> .....	43
Anexo E: <i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)</i> .....	45



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
APESM	Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental
ASSIST	<i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i>
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CTQ	<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
CID-10	Classificação Internacional de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DSM-III-R/IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
MINI-Plus	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDM	Transtorno depressivo maior
TB	Transtorno Bipolar
UBS	Unidade Básica de Saúde
UCPel	Universidade Católica de Pelotas

**PARTE I**  
**PROJETO**



**Identificação**

**Título:** Efeito das experiências traumáticas na infância sobre a conversão de transtorno depressivo maior para transtorno bipolar

**Mestranda:** Joseigla Pinto de Oliveira

**Orientadora:** Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Fernanda Pedrotti Moreira

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

**Curso:** Mestrado em Saúde e Comportamento

**Linha de pesquisa:** Transtornos de humor

**Data:** Outubro de 2018

## Resumo

**Introdução:** O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica que causa diversos prejuízos na vida do indivíduo. O primeiro episódio identificado costuma ser depressivo e, posteriormente, os sujeitos podem converter para TB após a presença de pelo menos um episódio maníaco ou hipomaníaco. Pouco ainda se sabe sobre os preditores de conversão de transtorno depressivo maior (TDM) para TB. Sabe-se que ser filho de pais com TB e ter sido exposto a traumas na infância pode estar associado com maior risco de transtornos psiquiátricos, entre eles os transtornos de humor. O que não se sabe é o efeito e a interação entre essas variáveis para a conversão de TDM para TB.

**Objetivo:** Investigar a associação entre trauma na infância e conversão diagnóstica de TDM para TB, bem como, verificar o efeito mediador do trauma na relação entre história familiar de TB e a conversão diagnóstica.

**Método:** Trata-se de um estudo longitudinal, aninhado a porta de entrada de um Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental. A amostra foi constituída por adultos, com idades entre 18 e 60 anos, que preencheram critérios diagnósticos para Transtorno Depressivo Maior. O *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) foi ministrado na primeira etapa do estudo para avaliar experiências traumáticas na infância. Enquanto, a *Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus* (MINI-Plus) foi utilizada na primeira e na segunda etapa do estudo, por psicólogos treinados, para o diagnóstico de TDM e TB.

**Resultados esperados:** Espera-se que os resultados deste estudo possam contribuir para a compreensão do efeito entre história familiar de TB e violência traumática na infância para conversão de TDM para TB. Permitindo assim, a possibilidade de planejamento de intervenções mais adequadas.

**Palavras-chave:** Trauma na infância, transtorno depressivo maior, conversão, transtorno bipolar.

## 1. Introdução

O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica e está associado com sintomas cognitivos, físicos e comportamentais (Bosaipo, Borges & Juruena, 2017). Verifica-se que ainda há dificuldades de um diagnóstico precoce de TB, pois, normalmente, são os episódios depressivos que inicialmente são apresentados em sujeitos que posteriormente convertem para TB (Pfennig et al, 2015).

A dicotomia do transtorno depressivo maior (TDM) e do TB é um fator central dentro dos transtornos de humor. Os pacientes são diagnosticados com TDM quando apresentam episódio depressivo único ou recorrente, sem que preencham critérios para episódio de hipomania/mania. Dessa forma, sujeitos diagnosticados previamente com TDM podem converter para TB após a presença de pelo menos um episódio maníaco ou hipomaníaco. A distinção entre esses dois grupos diagnósticos é necessária porque o prognóstico é pior para pacientes com TB em comparação com o TDM (Kessing, Hansen & Andersen, 2004; Kessing, Hansen, Andersen & Angst, 2004).

Eventos traumáticos na infância são frequentemente mais relatados por pacientes bipolares do que por pacientes com TDM (Daruy-Filho, Brietzke, Lafer & Grassi-Oliveira, 2011; Figueiredo, Dell'aglio, Silva, Souza & Argimon, 2013). No caso de pacientes com TB, histórico de maus-tratos na infância são altamente prevalentes e têm sido associados a um início mais precoce do transtorno (Daruy-Filho, Brietzke, Lafer & Grassi-Oliveira, 2011; Maguire, McCusker, Meenagh, Mullolland & Shannon, 2008; Poletti, 2016). A expressão e o curso clínico do TB são possivelmente influenciados pelo trauma precoce e por eventos aversivos significativos da vida (Bosaipo, Borges & Juruena, 2017).

A incidência de TB em pacientes inicialmente identificados como tendo TDM continua a ser pouco estudado. Sabe-se que estressores ambientais ao longo da vida, podem estar associados a conversão para TB (Gilman, Dupuy & Perlis, 2012). Sabe-se também que ser filho de pais com TB e ter sido exposto a traumas na infância pode estar associado com maior risco de transtornos de humor. O que não se sabe é o efeito e a interação entre essas variáveis para a conversão de TDM para TB.

O presente estudo tem como objetivo geral investigar a associação entre trauma na infância e conversão diagnóstica de TDM para TB, bem como, verificar o efeito mediador do trauma na relação entre história familiar de TB e a conversão diagnóstica.

Tendo em vista que a possibilidade de identificar indivíduos que apresentam maior risco para conversão poderia permitir intervenções mais direcionadas, possibilitando assim, a redução desses riscos (Gilman, Dupuy & Perlis, 2012).

## **2. Objetivos**

### **2.1 Geral**

- Investigar a associação entre trauma na infância e conversão diagnóstica de transtorno depressivo maior para transtorno bipolar.

### **2.2 Específicos**

- Verificar se os pacientes que converteram de TDM para TB apresentam maiores escores de trauma na infância;

- Identificar quais subtipos de trauma na infância (abuso emocional, físico e sexual e /ou negligência emocional e física) estão associados ao desfecho;

- Verificar o histórico familiar de transtornos de humor dos pacientes que converteram para TB;

## **3. Hipóteses**

- Os pacientes que converteram de TDM para TB apresentaram maior escore de trauma na infância do que aqueles que não converteram;

- Abuso e negligência emocional serão relacionadas com maior frequência pelos pacientes que converteram de TDM para TB;

- Pacientes que converteram para TB apresentam histórico familiar de transtornos de humor em maior proporção do que aqueles que não converteram.

## **4. Revisão de literatura**

### **4.1 Estratégias de busca**

Número de artigos encontrados de acordo através de busca realizada no *PubMed*, no período de março a setembro de 2018, sem restrições.

- Childhood Trauma →15909
- Bipolar disorder AND childhood trauma → 206
- Conversion of unipolar depression to bipolar disorder →92
- Conversion to bipolar disorder →188
- Conversion of major depressive disorder to bipolar disorder →87

Para enriquecer a busca, foram analisadas as referências dos artigos selecionados. Entre os artigos encontrados, 28 desses foram utilizados no presente estudo e dois livros.

## 4.2 Quadros de revisão

Autor (ano) País Revista	Objetivo	Método	Principais resultados	Comentários
<p>Gilman, S, E et al (2012) EUA <i>J Clin Psychiatry</i></p>	<p>Investigar fatores de risco clínicos e psicossociais entre os indivíduos com transtorno depressivo maior (TDM), indicando diagnóstico de conversão para transtorno bipolar I (TB), durante o período de acompanhamento de três anos do estudo.</p>	<p><b>Delineamento:</b> Estudo de coorte</p> <p><b>Participantes:</b> 6.214 casos de pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior ao longo da vida.</p> <p><b>Instrumentos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Inquérito Epidemiológico Nacional sobre Álcool e Condições Relacionadas (NESARC)</li> <li>-Alcohol Use Disorder and Associated Disabilities Interview Schedule (AUDADIS)</li> <li>-Composite International Diagnostic Interview (CIDI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aproximadamente 1 em cada 20 indivíduos com transtorno depressivo maior fez a transição para transtorno bipolar durante o período de acompanhamento de 3 anos do estudo.</li> <li>- Fatores de risco demográfico para a transição do transtorno depressivo maior para o transtorno bipolar incluiu idade mais jovem, raça / etnia negra e escolaridade menor que o ensino médio.</li> <li>- A psicopatologia prévia estava associada a transição para o transtorno bipolar: história de fobia social e transtorno de ansiedade generalizada.</li> <li>- Estressores ambientais ao longo da vida tais como história de abuso infantil e maus-tratos, foram associados ao maior risco de transição da depressão unipolar para o transtorno bipolar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Foram identificados diversos fatores de risco que para a transição do transtorno depressivo maior para o transtorno bipolar, entre eles fatores demográficos, os clínicos e os ambientais</li> <li>- A capacidade de identificar os indivíduos com depressão unipolar que estão em maior risco para um episódio maníaco e, portanto, subsequente transição para a depressão bipolar, poderia permitir intervenções mais direcionadas, vigilância e, potencialmente, para estudos destinados à prevenção.</li> </ul>

<b>Autor (ano) País Revista</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Método</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Comentários</b>
<p>Jansen K et al (2016)</p> <p><b>Brasil</b></p> <p><i>Acta Psychiatr Scand</i></p>	<p>Avaliar a prevalência de traumas na infância e tipos de traumas em transtornos de humor entre adultos jovens em uma amostra de base populacional. Além disso, foram reunidos dados sobre a história familiar de transtornos de humor para testar a hipótese de que o trauma infantil é um fator mediador para a associação entre história familiar de transtorno de humor e transtorno de humor na vida adulta.</p>	<p><b>Delineamento:</b> estudo transversal</p> <p><b>Participantes:</b> 1560 adultos jovens com idade de 18 a 24 anos, com transtorno bipolar, transtorno depressivo maior e controles pareados sem qualquer transtorno de humor.</p> <p><b>Instrumentos:</b> O trauma na infância foi avaliado usando o <i>Childhood Trauma Questionnaire</i> (CTQ). A implementação de Hicks e Tingley foi empregada para avaliar se o trauma é um mediador do efeito da história familiar no diagnóstico de qualquer transtorno de humor. Também foram utilizados a Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV (SCID) e o Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI).</p>	<p>Todos os tipos de trauma foram associados tanto à depressão maior quanto ao transtorno bipolar, com exceção do abuso sexual, que foi associado apenas ao transtorno bipolar. Além disso, a história familiar de doença psiquiátrica também foi associada ao transtorno de humor na idade adulta e com trauma na infância. Usando a presença de qualquer transtorno de humor como resultado, um terço do efeito de ter qualquer história familiar de transtorno do humor foi mediado por meio de trauma na infância.</p>	<p>Esta investigação fornece suporte adicional, em uma amostra populacional de adultos jovens, da associação entre trauma na infância e transtornos de humor, sendo o abuso sexual especificamente ligado ao transtorno bipolar. A hipótese de que o trauma na infância funcionaria como um mediador parcial da associação entre história familiar de transtorno de humor e transtorno do humor na vida adulta também foi confirmada</p>



<b>Autor (ano) País Revista</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Método</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Comentários</b>
<p data-bbox="264 371 443 448">Watson. S, et al. (2014)</p> <p data-bbox="197 512 510 539"><b>Inglaterra e Nova Zelândia</b></p> <p data-bbox="203 603 504 679"><i>Australian &amp; New Zealand Journal of Psychiatry</i></p>	<p data-bbox="555 360 801 632">Comparar as taxas de trauma infantil em adultos com transtorno bipolar para um grupo controle saudável, e investigar o impacto do trauma na infância no curso clínico do transtorno bipolar</p>	<p data-bbox="936 360 1104 416"><b>Delineamento:</b> Caso controle</p> <p data-bbox="936 451 1104 478"><b>Participantes:</b> 60 pacientes ambulatoriais de ambos os sexos, com idade de 18 a 65 anos, com transtorno bipolar em tratamento para um episódio depressivo e 55 participantes controle de dois centros no nordeste da Inglaterra e Nova Zelândia.</p> <p data-bbox="936 759 1104 786"><b>Instrumentos:</b> Entrevista Clínica Estruturada para DSM-IV (SCID) Escala de Depressão de Hamilton (HDRS-17) Questionário de Trauma na Infância (CTQ) <i>National Adult Reading Teste</i> (NART)</p>	<p data-bbox="1249 360 1653 507">Taxas significativamente maiores de trauma na infância foram observadas em pacientes com transtorno bipolar tipo I e transtorno bipolar tipo II comparado aos controles.</p> <p data-bbox="1249 512 1653 722">A regressão logística, controlando por idade e sexo, identificou a negligência emocional como a única subescala significativa de CTQ associada ao diagnóstico de transtorno bipolar. A história da infância de abuso sexual não foi preditor significativo.</p>	<p data-bbox="1697 360 2042 480">A negligência emocional na infância parece estar significativamente associada ao transtorno bipolar</p> <p data-bbox="1697 512 2042 632">Limitações incluem o tamanho da amostra relativamente pequena, o que potencialmente aumenta o risco de erros.</p>

<b>Autor (ano) País Revista</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Método</b>	<b>Principais resultados</b>	<b>Comentários</b>
<p>Boschloo L, et al. (2014)</p> <p><b>Holanda</b></p> <p><i>PLoS ONE/ journal.pone</i></p>	<p>Examinar o início de sintomas maníacos ou um episódio (hipo) maníaco em pacientes com transtorno depressivo maior. Considerando o impacto de um grande conjunto de fatores de risco em potencial em ambos os resultados.</p>	<p><b>Delineamento:</b> Estudo de coorte</p> <p><b>Participantes:</b> 889 pacientes ambulatoriais, com idade de 18 a 65 anos, com transtorno depressivo maior e sem sintomas maníacos no início do estudo.</p> <p><b>Instrumentos:</b> - <i>Composite International Diagnostic Interview (CIDI)</i> - Questionário de Transtornos do Humor (MDQ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Na amostra de pacientes deprimidos, 15,9% desenvolveram sintomas maníacos e outros 4,7% desenvolveram episódio (hipo) maníaco durante os quatro anos.</li> <li>- A baixa escolaridade previu o início dos sintomas maníacos</li> <li>- O sexo masculino, o trauma na infância e a gravidade dos sintomas depressivos mostraram fortes associações especialmente com o início de episódios (hipo) maníacos</li> <li>- O início dos sintomas maníacos precedeu o início de um episódio (hipo)maníaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A gravidade da depressão é um importante fator de risco para o aparecimento de sintomas maníacos e, principalmente, um episódio (hipo) maníaco.</li> <li>-Fatores de vulnerabilidade incluem fatores sociodemográficos, histórico familiar, história de transtorno depressivo, trauma infantil e eventos no início da vida.</li> <li>- Um dos poucos estudos que testou o trauma como preditor de conversão de transtorno depressivo maior para transtorno bipolar; no entanto, não utilizou um instrumento específico para a avaliação dos subtipos pós trauma.</li> </ul>

Autor (ano) País Revista	Objetivo	Método	Principais resultados	Comentários
<p>Musliner KL, Østergaard SD (2018)</p> <p><b>Dinamarca</b></p> <p><i>Acta Psychiatrica Scandinavica</i></p>	<p>Identificar preditores de conversão diagnóstica de depressão unipolar para transtorno bipolar</p>	<p><b>Delineamento:</b> Estudo de coorte prospectiva</p> <p><b>Participantes:</b> 91 587 indivíduos diagnosticados com depressão unipolar em hospital psiquiátrico dinamarqueses entre 1995 e 2016.</p> <p><b>Captação da amostra:</b> os pacientes foram captados através de dados extraídos do Sistema de Registro Civil Dinamarquês (DCRS) e a Central Dinamarquesa de Pesquisa Psiquiátrica Registro (DPCRR). Foram identificados todos os indivíduos que receberam o primeiro diagnóstico de depressão unipolar em um hospital psiquiátrico na Dinamarca</p> <p><b>Instrumentos:</b> Estudo de base documental. Não deixou claro quais os instrumentos que foram utilizados</p>	<p>Dos 91 587 casos, 3910 indivíduos com depressão unipolar desenvolveram transtorno bipolar, 3092 morreram e o restante foi administrativamente censurado devido à emigração ou fim de acompanhamento.</p> <p>A incidência cumulativa de conversão foi ligeiramente maior nas mulheres em comparação aos homens.</p> <p>O mais forte preditor de conversão de depressão unipolar para Transtorno bipolar foi história parental de transtorno bipolar.</p> <p>Pacientes com uma apresentação severa de depressão (depressão grave, depressão recorrente, depressão psicótica, abuso de álcool comórbido e necessidade de tratamento com internação) correm maior risco de conversão para TB.</p>	<p>Os resultados sugerem que a conversão diagnóstica de depressão unipolar para transtorno bipolar é predita por depressão grave, sintomatologia psicótica e história parental de transtorno bipolar.</p> <p>Limitações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Dados diagnósticos da atenção primária não estavam disponíveis neste estudo.</li> <li>-Os diagnósticos são feitos em um cenário clínico do mundo real e são potencialmente sujeitos a vieses.</li> <li>-Nem todos os diagnósticos no Registro Central Dinamarquês de Pesquisa Dinamarquesa foram validados, mas a validade de ambos os diagnósticos de depressão e TB tem se mostrado alta.</li> </ul>

### 4.3 Fundamentação teórica

Eventos estressores traumáticos podem ser definidos como eventos intensamente perturbadores em que a pessoa esteve envolvida direta ou indiretamente em situações consideradas catastróficas pelo indivíduo ou ameaçadoras à vida (Friedman, Resick, Bryant & Brewin, 2011). O trauma na infância pode caracterizar-se tanto como abuso físico, sexual ou emocional, quanto por negligência física e emocional (Benedetti et al, 2014).

Eventos estressores traumáticos na infância estão associados a prejuízos psicológicos e a transtornos mentais, entre eles os transtornos do humor (Figueiredo et al, 2013). De acordo com a literatura, existe associação entre a história de trauma na infância e diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM) na vida adulta (Kuhlman, Maercker, Bachem, Simmen & Burri, 2013; Bifulco, Moran, Baines, Bunn & Stanford, 2002). Em relação ao transtorno bipolar (TB), a literatura sugere que a vivência de traumas graves durante a infância pode precipitar a expressão de TB em jovens geneticamente vulneráveis, como também agravar o curso do transtorno (Bücker et al, 2013; Goldberg & Garno, 2009).

O surgimento e a evolução do TB são possivelmente influenciados pelo trauma precoce, por eventos aversivos significativos da vida e pelo uso indevido de álcool e outras drogas (Bosaipo, Borges & Juruena, 2017). Sabe-se ainda que a negligência emocional na infância parece estar significativamente associada ao transtorno bipolar (Watson et al, 2015). O risco de exposição a traumas e a outros estressores graves pode ser alto entre as pessoas que sofrem de TB (Fu-I et al, 2010). Esses indivíduos costumam ter vivenciado com muita frequência na infância, abusos e/ou negligência, sendo que o histórico de abuso físico ou sexual está associado ao início precoce do transtorno (Fu-I et al, 2007). Além disso, a literatura refere que o histórico de doença psiquiátrica na família está associado ao transtorno de humor na idade adulta, assim como com o trauma na infância (Jansen et al, 2016). As crianças cujo os pais têm TB apresentam, de modo geral, um risco 2,7 vezes maior de desenvolver qualquer transtorno mental do que aqueles com pais sem o transtorno (Weersing & Weisz, 2002; Kazdin, 2000).

A literatura apresenta como risco elevado para a conversão de TDM para o TB, diversos fatores demográficos, clínicos e ambientais (Gilman, Dupuy & Perlis, 2012). A

gravidade da depressão é um importante fator de risco para o aparecimento de sintomas e episódios (hipo) maníacos (Boschloo et al, 2014). Estudos evidenciam que estressores ambientais ao longo da vida, tais como história de abuso sexual na infância, também podem prever a conversão de TDM para TB (Gilman, Dupuy & Perlis, 2012). Nos últimos anos, alguns fatores de risco para a conversão para o TB foram evidenciados, como histórico familiar de TB (Duffy, Alda, Hajek, Sherry & Grof, 2010; Musliner & Ostergaard, 2018) e de transtornos de abuso de substâncias (Ratheesh et al, 2015), sintomas depressivos leves durante a infância e episódios depressivos maiores recorrentes na adolescência (Duffy, Alda, Hajek, Sherry & Grof, 2010), transtornos por uso de álcool (Ratheesh et al, 2015), variação no padrão do sono (Duffy, Alda, Hajek, Sherry & Grof, 2010; Pfenning et al, 2015) bem como, tentativas de suicídio, sentimentos de inutilidade, culpa, e perda completa de prazer (Pfenning et al, 2015), além de sintomas maníacos sub-limiais (Ratheesh et al, 2015).

Na última década, os transtornos do humor têm sido amplamente estudados e caracterizados por terem alta taxa de prevalência e severas consequências globais na vida do indivíduo (Figueiredo et al, 2013). Estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que o TB atinge aproximadamente 30 milhões de pessoas em todo o mundo, estando entre as maiores causas de incapacidade (Bosaipo, Borges & Juruena, 2017).

Torna-se necessário trabalhos adicionais para aumentar ainda mais a previsão do TB entre os casos de TDM e determinar se as intervenções direcionadas a esses fatores podem reduzir o risco de TB (Gilman, Dupuy & Perlis, 2012). Uma vez que os tratamentos para o TDM e para o TB são diferentes, um diagnóstico preciso é fundamental para a indicação correta do tratamento e determinação do prognóstico do paciente (Bosaipo, Borges & Juruena, 2017). Portanto, a conversão diagnóstica de TDM para TB tem implicações para a escolha do tratamento e para o prognóstico (Ostergaard et al, 2014). Nesse sentido, a identificação de sujeitos com TDM que estão em maior risco para um episódio maníaco e, portanto, subsequente transição para TB, poderia permitir intervenções mais direcionadas, vigilância e estudos destinados à prevenção (Gilman, Dupuy & Perlis, 2012).

## **5. MÉTODO**

### **5.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo longitudinal, aninhado a um estudo maior intitulado “Prevalência e fatores de risco para conversão de diagnóstico de transtorno depressivo maior para transtorno bipolar em uma amostra clínica”. Este estudo se deu em duas fases. A primeira fase foi realizada no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental (APESM) da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) entre os anos de 2012 e 2015. Na segunda fase, realizada entre os anos de 2017 e 2018, os pacientes que haviam sido diagnosticados com transtorno depressivo maior na primeira fase (n=585), foram convidados novamente a participarem do estudo.

### **5.2 Participantes**

Os pacientes do estudo são adultos com idade de 18 a 60 anos, diagnosticados com TDM para primeira fase do estudo. O diagnóstico de TDM foi considerado através da *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI-Plus), sendo considerada a presença de episódio depressivo atual e/ou passado e ausência de episódio maníaco e/ou hipomaníaco atual e/ou passado.

A captação da amostra foi realizada por conveniência, através da divulgação do estudo na rede de saúde do município, tais como Unidades Básicas de Saúde (UBS), Centros de Atenção Psicossociais (CAPS), outros serviços de atenção à saúde do município, além de escolas e meios de comunicação da cidade.

### **5.3 Definição das variáveis**

Sexo: masculino/feminino – dicotômica

Idade em anos completos – discreta

Escolaridade: em anos de estudo concluídos – discreta

Trabalho: sim/não – dicotômica

Filhos: sim/não – dicotômica

Situação conjugal: Com/sem companheiro – nominal

Uso de psicofarmacos: sim/não – dicotômico

Tratamento psicológico prévio: sim/não – dicotômico

Tratamento psiquiátrico prévio: sim/não – dicotômico

Histórico de internação psiquiátrica: sim/não – dicotômico

Histórico familiar de transtornos de humor: sim/não – dicotômico

Vivências de trauma na infância: escore total do *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)* – discreta

Escore de vivências traumáticas de acordo com os cinco subtipos de trauma na infância: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física: cinco variáveis discretas

Com/sem vivências traumáticas na infância: Classificado pelo tercil mais alto do CTQ – dicotômica

Conversão de TDM para TB: Módulo D da *MINI-Plus* para avaliação de Episódio maníaco/hipomaníaco na segunda fase do estudo – dicotômico

#### **5.4 Procedimentos e Instrumentos**

Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram novamente avaliados por psicólogos, devidamente treinados, quanto ao manuseio dos seguintes instrumentos: *Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus (MINI-Plus)* e *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)*. Além disso, foi aplicado um questionário para obtenção de dados sociodemográficos e clínicos.

##### **5.4.1 *Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus (MINI-Plus)***

A MINI é uma entrevista diagnóstica padronizada breve (15-30 minutos), compatível com os critérios do DSM-III-R/IV e da CID-10. É destinada à utilização na prática clínica e na pesquisa em atenção primária e em psiquiatria. 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. 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 (Amorim, 2000).

#### **5.4.2 *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)***

Esta escala foi adaptada para o Brasil por Grassi-Oliveira, Stein & Pezzi (2006). É instrumento autoaplicável e avalia história de abuso e/ou negligência durante a infância. É composto por 28 itens que verificam cinco componentes traumáticos, incluindo o abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física. Os itens são pontuados em uma escala *Likert* de 5 pontos, sendo 1 = nunca, 2 = poucas vezes, 3 = às vezes, 4 = muitas vezes e 5 = sempre. A pontuação total do CTQ leva em consideração a frequência das diversas formas de abuso e/ou negligência<sup>2</sup>, sendo que, quanto maior o escore no CTQ maior a frequência de vivências traumáticas na infância. Para o modelo de mediação o escore total do CTQ será classificado pelo tercil mais alto, sendo este grupo considerada a presença de vivências traumáticas na infância.

#### **5.5 Aspectos éticos**

Os sujeitos foram informados sobre os objetivos da pesquisa e aqueles que aceitaram participar do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012. O sigilo quanto à identidade dos participantes foi preservado. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UCPel, sob o protocolo de número 502.604.



### **5.5.1 Riscos**

A presente proposta apresentou riscos mínimos à saúde dos participantes. Aqueles participantes que foram diagnosticados com TB foram encaminhados para tratamento no serviço de saúde mais adequado para sua situação (CAPS, UBS, outros locais da rede de saúde do município). Aqueles que apresentaram risco de suicídio foram encaminhados ao CAPS pertencente ao seu território. Imediatamente, após a detecção do risco de suicídio, um familiar foi chamado para conduzir o participante ao local de atendimento. Neste momento, o familiar foi instruído sobre como proceder, conforme o Manual Prevenção do Suicídio do Ministério da Saúde (Benedetti et al, 2014).

### **5.5.2 Benefícios**

Os participantes do estudo obtiveram diagnóstico clínico especializado, realizado por profissionais devidamente treinados. Os encaminhamentos visaram agilizar a alocação adequada de pessoas que apresentam transtornos mentais. Além disso, Pelotas é uma cidade com altas prevalências de transtornos mentais, incluindo transtorno depressivo maior e transtorno bipolar. Baseado no fato de que no transtorno bipolar o risco de recorrência e os prejuízos aumentam a cada novo episódio e que quando diagnosticado e tratado tardiamente, tende a ter piores desfechos, torna-se necessário o diagnóstico acurado.

## **5.6 Processamento e análise dos dados**

A Coleta de dados era realizada através do aplicativo *Open Data Kit em tablets*. Os questionários eletrônicos permitem que as perguntas sejam apresentadas de forma clara, bastante similar ao formato em papel, diminuindo com isso a possibilidade de erros no momento do preenchimento. Além disso, exige que o entrevistador preencha todas as questões pertinentes, evitando a perda de dados.

Para o tratamento estatístico dos dados, será utilizado o programa SPSS 22, no qual a análise inicial terá por objetivo descrever a prevalência de conversão de TDM para TB, bem como, caracterizar a amostra do estudo. Para análise bruta dos dados, as variáveis independentes (clínicas e sociodemográficas), bem como a história familiar de

transtornos de humor serão avaliadas como preditoras de conversão através do teste Qui-Quadrado. Enquanto o teste  $t$  será utilizado para verificar diferenças nos escores do CTQ entre os pacientes que converteram em relação aos que não converteram.

Para a análise ajustada, todas as variáveis com  $p < 0,20$  na análise bruta serão incluídas em um modelo de regressão de Poisson para controle de possíveis fatores de confusão na relação entre trauma na infância e conversão de TDM para TB. Serão consideradas associações estatisticamente significativas quando  $p < 0,05$ .

Por fim, avaliaremos se o trauma era um mediador do efeito entre a história familiar de transtornos de humor e a conversão de TDM para TB. Como usaremos o trauma, a história familiar e a conversão como variáveis dicotômicas, não conseguimos utilizar o método original de Baron e Kenny, utilizaremos a implementação de Hicks e Tingley da abordagem geral publicada por Imai, Keele & Tingley (2010) com *bootstrapping* para gerar erros padrão devido à falta de linearidade da distribuição de efeitos de mediação causal.

### 5.7 Cronograma

ATIVIDADES	2018											2019										
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Elaboração do projeto	X	X	X	X	X	X	X															
Qualificação do projeto								X														
Processamento e análise de dados									X	X	X	X	X									
Redação do artigo														X	X	X	X	X	X	X		
Defesa																					X	

### 5.8 Orçamento (n=585)

MATERIAL DE CONSUMO		
ITENS	VALOR INDIVIDUAL	VALOR TOTAL
6 Tablets	R\$ 790,00	R\$ 4.740,00
Impressão de folhas	R\$0,50	R\$ 585,00
Outros materiais: canetas e folhas	R\$ 12,00	R\$ 120,00
<b>TOTAL</b>		<b>R\$ 5.445,00</b>

Projeto com recursos da FAPERGS e CNPq.

## Referências

Amorim, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo. 2000; v. 22, n. 3, p. 106-115.

Benedetti, F., Bollettini, I., Radaelli D., Poletti S., Locatelli, C., Falini, A., Smeraldi, E., Colombo, C. Adverse childhood experiences influence white matter microstructure in patients with bipolar disorder, *Psychol. Med.* 2014, 44: 3069-3082.

Bifulco A, Moran PM, Baines R, Bunn A, Stanford K. Exploring psychological abuse in childhood: II. Association with other abuse and adult clinical depression. *Bull Menninger Clin.* 2002; 66: 241–58.

Bosaipo N B, Borges V F, Juruena M F. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. *Medicina Ribeirão Preto.* 2017; 50: 72-84.

Boschloo L, Spijker A T, Hoencamp E, Kupka R, Nolen W A, Schoevers R A, Penninx B W J H. Predictors of the Onset of Manic Symptoms and a (Hypo)Manic Episode in Patients with Major Depressive Disorder. *PLoS ONE.* 2014; 9(9).

Bücker J, Kozicky J, Torres IJ, Kauer-Sant'anna M, Silveira LE, Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. The impact of childhood trauma on cognitive functioning in patients recently recovered from a first manic episode: Data from the Systematic Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Journal of Affective Disorders.* 2013; 148: 424–430.

Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., Grassi-Oliveira, R., Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder, *Acta Psychiatr. Scand.* 2011; 124: 427-434.

Duffy A, Alda M, Hajek T, Sherry SB, Grof P. Early stages in the development of bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2010: 127-135.

Figueiredo Â L, Dell'aglio J C, Silva T L, Souza L D M & Argimon I I L. Trauma infantil e sua associação com transtornos do humor na vida adulta: uma revisão sistemática. *Psicologia em Revista.* 2013; 19: 480-496.

Friedman, M., Resick, P. A., Bryant, R. & Brewin, C. Considering PTSD for DSM-5. *Depression and Anxiety.* 2011, 28: 750-769.

Fu-I L, Boarati MA, et al. Transtorno bipolar na infância e na adolescência. São Paulo: Elsevier, 2010.

Fu-I L, coord. Transtorno bipolar na infância e adolescência. São Paulo: Segmento Farma, 2007.

Gilman S E, Dupuy J M, Perlis R H. Prospective, population-based study of the transition from major depressive disorder to bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(6): 829–836.

Gilman SE, Dupuy JM, Perlis RH. Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2012, 73(6):829-36.

Goldberg JF, Garno JL. Age at onset of bipolar disorder and risk for comorbid borderline personality disorder. *Bipolar Disorders*. 2009; 11: 205–8.

Grassi-Oliveira, R; Stein, L; Pezzi, J. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, 2006; v. 40, n. 2, p. 249-255.

Imai K, Keele L, Tingley D. A general approach to causal mediation analysis. *Psychol Methods*, 2010; 15:309-334.

Jansen K , Cardoso T A , Fries GR , Branco J C , RA Silva , Kauer-Sant'Anna M , Kapczinski F , Magalhães P V. Childhood trauma, family history, and their association with mood disorders in early adulthood. *Acta Psychiatr Scand*. 2016; 134 (4): 281-6.

Kazdin AE. Developing a research agenda for child and adolescent psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(9):829-35.

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders -a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109:339-344.

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry*. 2004; 185: 372-377.

Kuhlman KR, Maercker A, Bachem R, Simmen K, Burri A. Developmental and contextual factors in the role of severe childhood trauma in geriatric depression: The sample case of former indentured child laborers. *Child Abuse & Neglect*. 2013; 37: 969–78.

Maguire C, McCusker CG, Meenagh C, Mulholland C, Shannon C. Effects of trauma on bipolar disorder: the mediational role of interpersonal difficulties and alcohol dependence. *Bipolar Disord*. 2008; 10: 293-302.

Musliner K L, Østergaard S D. Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2018: 1–11.

Ostergaard SD, Straszek S, Petrides G, Skadhede S, Jensen SOW, Munk-Jorgensen P, Nielsen J. Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014; 16: 180–189.

Pfennig A, Ritter PS, Höfler M, Lieb, R, Bauer, M & Wittchen, H-U, Beesdo-Baum, K. Symptom characteristics of depressive episodes prior to the onset of mania or hypomania. *Acta Psychiatr Scand.* 2015.

Poletti,S., Vai, B., Smeraldi, E., Cavallaro, R., Colombo, C., Benedetti, F. Adverse childhood experiences influence the detrimental effect of bipolar disorder and schizophrenia on cortico-limbic grey matter volumes, *J. Affect. Disord.* 2016 189: 290-297.

Ratheesh A, Cotton SM, Betts JK, et al. Prospective progression from high-prevalence disorders to bipolar disorder: Exploring characteristics of pre-illness stages. *J Affect Disord.* 2015; 183(1):45-48.

Watson. S, et al. Childhood trauma in bipolar disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2015 48(6).

Weersing VR, Weisz JR. Mechanisms of action in youth psychotherapy. *J Child Psychol Psychiatry.* 2002; 43(1):3-29.

## **ANEXOS**

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

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****Informações sobre o estudo ao participante**

*Este documento informativo 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 nele contido.*

**Qual é o objetivo da pesquisa?**

Conhecer aspectos da saúde e funcionalidade da população que procurou o Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel entre os anos de 2012 e 2015. Uma nova avaliação psicológica será realizada e investigará a possível presença de transtornos mentais ao longo destes anos.

**Como o estudo será realizado?**

Será realizada uma avaliação psicológica na qual um psicólogo qualificado fará perguntas ligadas à saúde e comportamento. Quando necessário o participante receberá um encaminhamento para atendimento na rede de atenção em saúde da cidade de Pelotas.

**Quais são os riscos em participar?**

Os riscos ao participar serão mínimos, uma vez que a entrevista será realizada por profissionais capacitados para o atendimento.

**Item importante!**

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.

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

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados aos transtornos, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas. Além disso, você participará de uma avaliação com psicólogos capacitados e se necessário, um encaminhamento será realizado para o serviço de saúde mental da cidade.

**Quais são meus direitos?**

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



**DECLARAÇÃO**

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informe o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que 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.

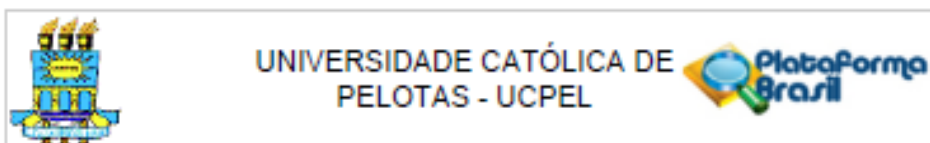
Para maiores informações entre em contato com Thaíse Campos Mondin pelos telefones: 81320896/ 21288404

**Nome do participante:** \_\_\_\_\_

**Assinatura do participante:** \_\_\_\_\_

**Assinatura pesquisador responsável:** \_\_\_\_\_

Coordenadores do projeto: Prof. Dr Ricardo Azevedo da Silva/ Prof. Dr. Luciano Dias de Mattos Souza e Prof. Dr. Karen Jansen. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento

**Anexo B:** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Perfil da saúde mental e funcionalidade cognitiva dos pacientes do Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental

**Pesquisador:** Luciano Dias de Mattos Souza

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 25614113.7.0000.5339

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE PELOTENSE DE ASSISTENCIA E CULTURA (SPAC)

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

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.879.902

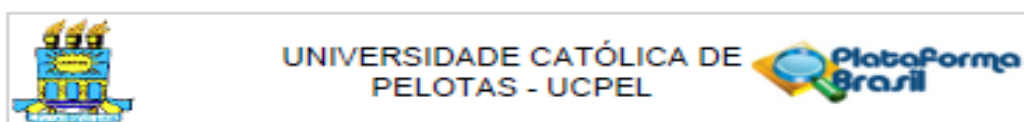
**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de uma emenda referente ao projeto "Perfil da saúde mental e funcionalidade cognitiva dos pacientes do Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental"

**Objetivo da Pesquisa:**

- Verificar a incidência de tentativas de suicídio em uma amostra ambulatorial de adultos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior (TDM);
- Identificar os fatores de risco clínicos e sócio demográficos para tentativa de suicídio em uma amostra clínica de pacientes diagnosticados com TDM;
- Verificar a incidência de suicídio consumado em uma amostra ambulatorial de adultos diagnosticados com TDM;
- Observar o curso clínico de pacientes diagnosticados com TDM que apresentaram tentativa de suicídio;
- Avaliar os fatores de riscos relacionados a conversão diagnóstica;
- Verificar a prevalência do espectro bipolar;

Endereço: Rua Felix de Cunha, 412  
 Bairro: Centro CEP: 96.010-000  
 UF: RS Município: PELOTAS  
 Telefone: (53)2128-8025 Fax: (53)2128-8298 E-mail: cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 1.079.902

- verificar características relacionadas ao transtorno e espectro bipolar em pacientes primeiramente diagnosticados com TDM
- Identificar traços de personalidade dos sujeitos com TDM que converteram para transtorno bipolar

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequados

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Aprovar

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Adequados

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

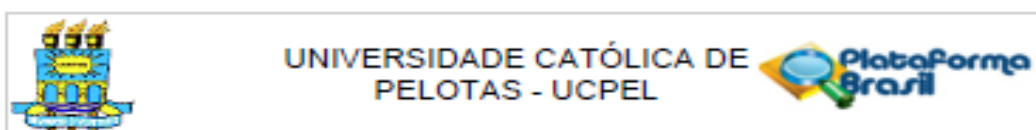
Aprovar

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_819220_ET.pdf	21/12/2016 16:19:01		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	21/12/2016 16:16:26	Luciano Dias de Mattos Souza	Aceito
Outros	cartaCEP.pdf	12/12/2016 18:10:38	Luciano Dias de Mattos Souza	Aceito
Outros	carta.pdf	08/12/2016 17:51:41	Luciano Dias de Mattos Souza	Aceito
Outros	Gabriele Cordenonzi Ghisleni.pdf	12/12/2013 12:18:17		Aceito
Outros	Karen Jansen.pdf	12/12/2013 12:18:00		Aceito
Outros	Jean Pierre Oses.pdf	12/12/2013 12:17:39		Aceito
Outros	Ricardo Azevedo da Silva.pdf	12/12/2013 12:16:46		Aceito

Endereço: Rua Felix de Cunha, 412  
 Bairro: Centro CEP: 96.010-000  
 UF: RS Município: PELOTAS  
 Telefone: (53)2128-8023 Fax: (53)2128-8298 E-mail: cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 1.079.902

Outros	Luciano Dias de Mattos Souza.pdf	12/12/2013 12:16:22		Aceito
Outros	42-Rua02.pdf	12/12/2013 12:14:43		Aceito
Outros	44-Rua01B.pdf	12/12/2013 12:14:20		Aceito
Outros	43-Rua01A.pdf	12/12/2013 12:13:48		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de consentimento APESM 2014.pdf	12/12/2013 12:12:46		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO CEP 2014 Perfil da saúde mental e funcionalidade cognitiva dos pacientes do Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental.pdf	12/12/2013 12:12:16		Aceito
Outros	Orçamento.pdf	09/12/2013 09:54:30		Aceito
Outros	01 Teste MoCA Brasil (2).pdf	09/12/2013 09:38:58		Aceito
Outros	Carta do local APESM.pdf	09/12/2013 09:06:24		Aceito
Outros	Carta de apresentação.pdf	09/12/2013 09:06:02		Aceito
Folha de Rosto	Folha de rosto.pdf	09/12/2013 09:04:34		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PELOTAS, 22 de Dezembro de 2016

Assinado por:  
Luclana de Avila Quevedo  
(Coordenador)

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412  
Bairro: Centro CEP: 96.010-000  
UF: RS Município: PELOTAS  
Telefone: (53)2128-8025 Fax: (53)2128-8098 E-mail: cep@ucpel.tche.br

**Anexo C: Mini International Neuropsychiatric Interview na versão Plus (MINI Plus)**

# **M.I.N.I. PLUS +**

## **Mini International Neuropsychiatric Interview**

**Brazilian version 5.0.0**

**DSM-IV-TR**

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

**D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan**  
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

*Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim*  
*Correção: Cláudio Drews Jr.*

© 1992, 1994, 1998 Sheehan DV & Lecrubier Y.

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

## A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (p. 348)

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

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

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

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

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

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

A3 Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:

		Episódio Atual		Episódio Passado	
a	Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (VARIACÃO DE $\pm$ 5% AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, $\pm$ 3,5 KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	NÃO	SIM 5
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 6
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 7
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 8
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM 9

SE A3a = SIM: PEDIR UM EXEMPLO.  
O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE?  NÃO  SIM

	<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>			
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	SIM	NÃO	11
A4	HÁ 3 OU MAIS RESPOSTAS "SIM" EM A3 (OU 4 RESPOSTAS POSITIVAS, SE A1a OU A2a É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO PASSADO OU SE A1b OU A2b É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL)?	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	
VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO DE DUAS SEMANAS.						
SE A4 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A3a - A3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A5	Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas?	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	12
SE A5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A6	Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação ?			→ NÃO	SIM	13
UM LUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO ?						
SE A6 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 E A6 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						
A7 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começaram ? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começaram? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO ? ( FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).</i>						
<b>A7 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO 14</b>						
SE A7 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 A6 E A7 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.						

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

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

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

	NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior devido a condição médica geral (p. 394)</i>		
Atual		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

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

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior induzido por substância (p. 397)</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

CRONOLOGIA

- A11 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou um período de 2 semanas ou mais, esses problemas de depressão?  Idade 15
- A12 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de depressão teve, que duraram pelo menos 2 semanas?  16
- A13 Há um histórico familiar de Transtorno Bipolar ou algum parente já foi tratado com estabilizador de humor?  16b

### D. EPISÓDIO (HIPO) MANIACO (p. 355/362)

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

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

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18)
- 2) MÓDULO A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MANIACO)
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M25)
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUINTE USUAL.

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

- D1 a Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia ou cheio(a) de si que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas a sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual?  NÃO  SIM 1  
(NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ALCOOL.)

SE(OA) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO(A)" OU "CHEIO(A) DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEQUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou produtivo ou impulsivo(a).

- SE D1a = SIM:
- b Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?  NÃO  SIM 2
- D2 a Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família? Você ou outras pessoas achou/acharam que você estava mais irritável ou hiperativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável?  NÃO  SIM 3  
(NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ALCOOL.)
- SE D2a = SIM:
- b Sente-se, continuamente irritável atualmente?  NÃO  SIM 4
- D1a OU D2a SÃO COTADAS "SIM" ?  NÃO  SIM

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

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

	Episódio Atual		Episódio Passado		
a Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante? SE SIM, PRONTO UM EXEMPLO. O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE? <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	5
b Tinha menos necessidade de dormir do que costume (por ex., sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono)?	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	6
c Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a)?	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	7
d Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los?	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	8
e Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando?	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	9
	Episódio Atual		Episódio Passado		
f Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa?	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	<input type="checkbox"/> NÃO	<input type="checkbox"/> SIM	10



- g** Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você)? NÃO SIM NÃO SIM 11
- D3 (SUMÁRIO): HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3 OU 4 SE D3a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D3b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL)? NÃO SIM NÃO SIM
- VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO.
- SE D3 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D3a - D3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.
- D4 a** Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começaram?  Não  Sim
- b** Teve alguma doença física logo antes desses problemas começaram?  Não  Sim
- NO JULGAMENTO DO CLÍNICO. O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA (HIPO)MANIA? ( FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).*
- D4 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?** NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO 12
- SE D4 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D3 e D4 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.
- D5** Esses problemas duraram pelo menos uma semana E o (s) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais OU necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? NÃO SIM NÃO SIM 13  
COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO
- D6** COTAR SIM PARA EPISÓDIO HIPOMANIACO SE:  
D3 (SUMÁRIO) = SIM E D4 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO  
E D5 = NÃO, E NENHUMA IDEIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM D3a.  
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.
- |                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| NÃO                         | SIM                      |
| <i>EPISÓDIO HIPOMANIACO</i> |                          |
| Atual                       | <input type="checkbox"/> |
| Passado                     | <input type="checkbox"/> |
- D7** COTAR SIM PARA EPISÓDIO MANIACO SE:  
D3 (SUMÁRIO) = SIM E D4 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO  
E D5 = SIM OU UMA IDEIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM D3a.  
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.
- |                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| NÃO                     | SIM                      |
| <i>EPISÓDIO MANIACO</i> |                          |
| Atual                   | <input type="checkbox"/> |
| Passado                 | <input type="checkbox"/> |
- D8** COTAR SIM SE:  
D3 (SUMÁRIO) E D4b E D5 = SIM E D4 (SUMÁRIO) = NÃO  
ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.
- |   |                          |
|---|--------------------------|
| NÃO   | SIM                      |
| <i>Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral</i> |                          |
| Atual   | <input type="checkbox"/> |
| Passado   | <input type="checkbox"/> |

D9 COTAR **SIM** SE:  
**D3 (SUMARIO) E D4a E D5 = SIM E D4 (SUMARIO) = NÃO**  
 ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

**NÃO** **SIM**

*Episódio (Hipo) Maníaco  
 induzido por substância*  
 Atual   
 Passado

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

#### SUBTIPOS

##### Ciclagem Rápida

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

**NÃO** **SIM**<sup>14</sup>

*Ciclagem Rápida  
 (p. 416)*

##### Episódio Misto

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

**NÃO** **SIM**<sup>15</sup>

*Episódio Misto  
 (p. 360)*

##### Padrão Sazonal

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

**NÃO** **SIM**<sup>16</sup>

*Padrão Sazonal  
 (p. 415)*

##### Com remissão completa entre episódios

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

**NÃO** **SIM**<sup>17</sup>

*Com remissão completa  
 entre episódios  
 (p. 403)*

#### ASSINALAR A OPÇÃO QUE SE APLICA

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

#### GRAVIDADE

X1 Leve   
 X2 Moderado   
 X3 Severo sem aspectos psicóticos   
 X4 Severo com aspectos psicóticos   
 X5 Em remissão parcial   
 X6 Em remissão completa

#### CRONOLOGIA

D10 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou esses problemas de euforia / irritabilidade excessiva de que falamos ?  idade 18

D11 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de euforia / irritabilidade excessiva já teve?  19

**Anexo D: *Childhood Trauma Questionnaire***

→ As afirmações abaixo se referem a algumas experiências de quando você era criança ou adolescente.

Embora estas afirmações sejam de natureza pessoal, por favor, responda o mais sinceramente possível. Para cada afirmação, utilize a escala abaixo para melhor descrever o que você acha que ocorreu enquanto crescia.

**(0) nunca      (1) poucas vezes      (2) às vezes      (3) muitas vezes      (4) sempre**

Enquanto eu crescia...

- |  |                     |
|--|---------------------|
| 1. Eu não tive o suficiente para comer.  | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.  | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo “estúpido (a)”, “preguiçoso (a)” ou “feio (a)”. | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.                               | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.                              | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 6. Eu tive que usar roupas sujas.  | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 7. Eu me senti amado (a).  | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.  | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.            | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.   | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.                               | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.                                       | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.  | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.                              | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 15. Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.  | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 16. Eu tive uma ótima infância.  | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.                                     | (0) (1) (2) (3) (4) |
| 18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.  | (0) (1) (2) (3) (4) |

19. As pessoas da minha família se sentiam unidas. (0) (1) (2) (3) (4)
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual. (0) (1) (2) (3) (4)
21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual. (0) (1) (2) (3) (4)
22. Eu tive a melhor família do mundo. (0) (1) (2) (3) (4)
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo. (0) (1) (2) (3) (4)
24. Alguém me molestou. (0) (1) (2) (3) (4)
25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente. (0) (1) (2) (3) (4)
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei. (0) (1) (2) (3) (4)
27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente. (0) (1) (2) (3) (4)
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio. (0) (1) (2) (3) (4)

**Anexo E: Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)**

1 - Na tua vida, qual (is) dessas substâncias tu já usou? (SOMENTE USO NÃO-MÉDICO)	NÃO	SIM
a. Derivados do tabaco (cigarros, charuto, cachimbo, fumo de corda...)	0	1
b. Bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, destilados como pinga, uísque, vodka, vermouths...)	0	1
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1
d.1 Crack (pedra)	0	1
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy (bolinhas, rebites...)	0	1
f. Inalantes (cola de sapateiro, cheirinho-da-loló, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir: diazepam, lorazepam, lorax, dienpax, rohypnol).	0	1
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1
j. Outras, Especificar: _____	0	1

2 – Durante os últimos três meses, com que frequência tu utilizou essa (s) substância (s) que mencionou?	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todo dia
a. Derivados do tabaco	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
d.1 Crack (pedra)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy	0	1	2	3	4
f. Inalantes (cola de sapateiro, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir)	0	1	2	3	4
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

3 – Durante os últimos três meses, com que frequência tiveste um forte desejo ou urgência em consumir a (s) substância (s)? (vezes quase todo dia)	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todo dia
a. Derivados do tabaco	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
d.1 Crack (pedra)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy	0	1	2	3	4
f. Inalantes (cola de sapateiro, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir)	0	1	2	3	4
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

4 – Durante os três últimos meses, com que frequência o seu consumo de substância (s) resultou em problema de saúde, social, legal ou financeiro?	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todo dia
a. Derivados do tabaco	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
d.1 Crack (pedra)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy	0	1	2	3	4
f. Inalantes (cola de sapateiro, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir)	0	1	2	3	4
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

5 – Durante os últimos três meses, com que frequência por causa do teu uso de substância (s) tu deixas de fazer coisas que eram normalmente esperadas por ti?	Nunca	1 ou 2 vezes	Mensalmente	Semanalmente	Diariamente ou quase todo dia
a. Derivados do tabaco	0	1	2	3	4
b. Bebidas alcoólicas	0	1	2	3	4
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2	3	4
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2	3	4
d.1 Crack (pedra)	0	1	2	3	4
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy	0	1	2	3	4
f. Inalantes (cola de sapateiro, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2	3	4
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir)	0	1	2	3	4
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2	3	4
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2	3	4
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2	3	4

6 – Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com teu uso de substância (s)?	NÃO, nunca	SIM, mas não nos últimos 3 meses	SIM, nos últimos 3 meses
a. Derivados do tabaco	0	1	2
b. Bebidas alcoólicas	0	1	2
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2
d.1 Crack (pedra)	0	1	2
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy	0	1	2
f. Inalantes (cola de sapateiro, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir)	0	1	2
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2



7 – Alguma vez tu já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de substância(s)?	NÃO, nunca	SIM, mas não nos últimos 3 meses	SIM, nos últimos 3 meses
a. Derivados do tabaco	0	1	2
b. Bebidas alcoólicas	0	1	2
c. Maconha (baseado, erva, haxixe...)	0	1	2
d. Cocaína (pó, branquinha, nuvem...)	0	1	2
d.1 Crack (pedra)	0	1	2
e. Estimulantes como anfetaminas ou ecstasy	0	1	2
f. Inalantes (cola de sapateiro, tinta, gasolina, éter, lança-perfume, benzina...)	0	1	2
g. Hipnóticos/sedativos (remédios para dormir)	0	1	2
h. Drogas alucinógenas (como LSD, ácido, chá-de-lírio, cogumelos...)	0	1	2
i. Opióides (heroína, morfina, metadona, codeína...)	0	1	2
j. Outras, Especificar: _____	0	1	2

8 – Alguma vez tu já usaste substância(s) por injeção? (Apenas uso não-médico)	NÃO, nunca	SIM, mas não nos últimos 3 meses	SIM, nos últimos 3 meses
	0	1	2

8. Com que idade (em anos) tu experimentaste alguma substância (incluindo álcool e tabaco) pela primeira vez? \_\_\_ \_\_ *anos*

**PARTE II**

**ARTIGO**



## **PREDICTORS OF CONVERSION FROM MAJOR DEPRESSIVE DISORDER TO BIPOLAR DISORDER**

**Joseigla Pinto de Oliveira<sup>1</sup>, Karen Jansen, PhD,<sup>1</sup> Taiane de Azevedo Cardoso, PhD,<sup>2</sup> Thaíse Campos Mondin, PhD,<sup>3</sup> Luciano Dias de Mattos Souza, PhD,<sup>1</sup> Ricardo Azevedo da Silva, PhD,<sup>1</sup> Fernanda Pedrotti Moreira, PhD<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Health and Behavior, Universidade Católica de Pelotas (UCPEL), Pelotas, RS, Brazil

<sup>2</sup>Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

<sup>3</sup>Pro-rectory of Student Affairs, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas, RS, Brazil

**\*Corresponding author:**

Fernanda Pedrotti Moreira

Rua Gonçalves Chaves, 373, sala 416 C, Centro

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil

CEP 96015-560

Phone number (53) 21288404

[fepedrotti@gmail.com](mailto:fepedrotti@gmail.com)

### Abstract

**Background:** Subjects previously diagnosed with major depressive disorder (MDD) may present diagnostic conversion to bipolar disorder (BD), and identify risk factors is important. Our objective is to investigate the risk factors associated with diagnostic conversion from MDD) to BD as well as childhood trauma as potential distinguishing factors between MDD and BD. **Methods:** A prospective cohort study conducted in two phases, in the city of Pelotas, RS, with aged 18 and 60 years old with MDD in the first phase. All participants were re-evaluated three years after. Sociodemographic and clinical data were collected in both phases. Substance abuse was assessed using the Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test. The diagnosis of MDD and BD was conducted through the Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus. The Childhood Trauma Questionnaire was used to evaluate traumatic events in childhood. **Results:** 565 subjects with MDD and 127 with BD were evaluated in the first phase of the study. In this phase subjects with BD showed higher medians than those with MDD in the total CTQ score. In the second phase, conversion rate from MDD to BD was 12.4%. Demographic risk factors for a change from MDD to BD included female, younger age, low schooling level and use of illicit substances. Childhood trauma is not considered risk factor for conversion. **Limitations:** The results of the convenience sampling could not be generalized. **Conclusion:** Our findings can contribute to the prevention, identification, and prognosis of subjects at risk of diagnostic conversion to BD.

**Keywords:** Childhood trauma, major depressive disorder, conversion, bipolar disorder

## 1. Introduction

In the last decade, mood disorders have been widely investigated and characterized due to the high prevalence and severe global consequences in the individual's life (Figueiredo, Dell'aglio, Silva, Souza & Argimon, 2013). Subjects are diagnosed with major depressive disorder (MDD) when they experience a single episode or recurrent episodes, without meeting lifelong criteria for hypomania/mania. When present, these criteria refer to bipolar disorder (BD). An early diagnosis of BD is still controversial since depressive episodes typically precede the onset of hypomania/mania episodes (Pfennig *et al.*, 2015). Subjects previously diagnosed with MDD may present diagnostic conversion to BD after the occurrence of at least one manic or hypomanic episode. A distinction between MDD and BD should be made as the treatment and prognosis of both disorders differ substantially (Kessing, Hansen & Andersen, 2004; Kessing, Hansen, Andersen & Angst, 2004).

Diagnostic conversion to BD in subjects initially diagnosed with MDD remains underexamined. Some demographic, clinical, and environmental predicting factors have been reported in the literature (Gilman, Dupuy & Perlis, 2012). However, a recent meta-analysis conducted with 31 studies found no consistency between these predictors, probably due to variations in methodology across studies (Kessing *et al.*, 2017). Among the demographic risk factors, being female seemed to be more associated with BD development (Musliner & Østergaard, 2018; Ratheesh, Cotton, Betts, *et al.*, 2015). For the clinical risk factors, studies have reported suicide attempt, feelings of worthlessness, guilt, and complete loss of interest or pleasure (Pfennig *et al.*, 2015). Evidence has also showed that illicit drug abuse (Musliner K L, Østergaard, 2018) and environmental stressors over the life course, such as a history of sexual abuse in childhood, may predict diagnostic conversion from MDD to BD (Gilman, Dupuy & Perlis, 2012).

Traumatic events in childhood are more frequently reported by BD subjects than by those with depression, which is often associated with an early onset of BD (Daruy-Filho, Brietzke, Lafer & Grassi-Oliveira, 2011; Figueiredo *et al.*, 2013; Maguire, McCusker, Meenagh, Mulholland & Shannon, 2008; Poletti, Vai, Smeraldi, Cavallaro, Colombo & Benedetti, 2016). However, there is a lack of studies associating trauma in childhood and diagnostic conversion to BD. Therefore, additional studies are needed to increase predictive capacity for diagnostic conversion from MDD to BD,

considering that treatment for both disorders are different (Gilman *et al.*, 2012; Ostergaard *et al.*, 2014). Thus, the identification of potential risk factors for the development of BD in patients with MDD may allow for more targeted interventions and further prevention studies.

Thus, the present study aimed at analyzing the risk factors associated with the diagnostic conversion from MDD to BD, as well as traumatic events in childhood as potential distinguishing factors between MDD and BD.

## 2. Methods

This prospective cohort study was conducted in two phases, in the city of Pelotas, RS, Brazil. The sample was selected by convenience in the municipality health system, such as Basic Health Units, Psychosocial Care Centers, health care services, schools and in the local media.

The first phase was carried out at the Mental Health Research and Extension Outpatient Clinic of the Universidade Católica de Pelotas (UCPel) between 2012 and 2015 (n = 925). The study sample included individuals between the ages of 18 and 60 years. The second phase was conducted between 2017 and 2018. All subjects diagnosed with MDD in the first phase (n=585) were invited to participate again in the study in order to verify the diagnostic conversion to BD. This study was approved by the Research Ethics Committee of the UCPel under the protocol number 502.604.

In the first phase, the sociodemographic (sex, age, skin color, schooling and occupation) and clinical data (family history of BD, history of psychiatric hospitalization, age of first depressive episode, substance use and childhood trauma) were collected. The socioeconomic status was assessed using the Brazilian Association of Research Institutions (ABEP, 2008). The diagnosis of MDD and BD for subjects was conducted using the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus) (Amorim, 2000). Patients were diagnosed with MDD when full criteria for a current and/or past depressive episode have been met, and the presence of a current and/or past manic and/or hypomanic episode was ruled out. The Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was used to evaluate traumatic events in childhood. This screening tool adaptation into Brazilian Portuguese was performed by Grassi-Oliveira, Stein & Pezzi (2006). Substance abuse was assessed using the Alcohol, Smoking and Substance

Involvement Screening Test (ASSIST) (Henrique *et al.*, 2004). For the present study, the use of illicit substances was grouped into a single variable.

In the second phase, the MINI-Plus, a structured and standardized diagnostic interview, was used to evaluate the diagnostic conversion from MDD to BD. The interview was conducted by trained psychologists.

Data collection was performed using the Open Data Kit (ODK). Web-based questionnaires are easy to complete and understand. Questions are as close as possible to a paper format, thus reducing the possibility of errors during completion. In addition, they require the interviewer to fill in all relevant questions, avoiding the loss of data.

The statistical analysis was performed using the SPSS version 22.0 for Windows (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA). The first analysis aimed to describe the prevalence of conversion from MDD to BD, as well as to characterize the study sample. For the crude data analysis, the categorical independent variables were evaluated as predictors of conversion using the Chi-Square test. The Mann Whitney test was used to compare data between groups, regarding traumatic events in childhood since the variable was not normally distributed in the Gaussian curve. Finally, a multivariate analysis was conducted using Poisson Regression to control the presence of confounding factors. All variables associated with the diagnostic conversion ( $p < 0.200$ ) in the crude analysis were considered potential confounders. P values lower than 0.05 were considered statistically significant.

### **3. Results**

In the Mental Health Research and Extension Outpatient Clinic of the UCPel, 925 patients were evaluated. Among these, 605 patients were diagnosed with MDD and 142 with BD. The other 178 patients did not present mood disorders or were using illicit psychoactive substances and/or reported a current suicidal plan. Moreover, the subjects who did not complete the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) in the first phase of the study were not included. Finally, data from 565 subjects diagnosed with MDD and 127 with BD were included in the first phase of the study.

Subjects with MDD and BD showed similar characteristics with regard to sex ( $p=0.587$ ), skin color ( $p=0.118$ ), schooling ( $p=0.876$ ) and current occupation ( $p=1.000$ ).

However, the mean age was higher among subjects with MDD compared to those with BD [MDD: 35 (27-46) vs. BD: 29 (23-36);  $p < 0.001$ ].

For the traumatic events in childhood, in the first phase of the study, the subjects with BD had higher median CTQ scores than those with MDD [BD: 44 (37-62) vs. MDD: 42 (33-55)  $p = 0.019$ ], as well as in the domain 'emotional abuse' [BD: 12 (8-16) vs. MDD: 10 (7-14);  $p = 0.003$ ] and 'sexual abuse' [BD: 5 (5-8) vs. MDD: 5 (5-6);  $p = 0.050$ ]. The total CTQ score and their domains were not associated with the age of the subjects, nor the skin color, therefore did not enter the adjusted analysis model.

In the second phase of the study, all subjects with MDD were eligible to participate in the study. Among these, 97 subjects were not located or refused to participate and 468 were clinically reevaluated. In this sample, prevalence of conversion from MDD to BD occurred in about 12.4% ( $n = 58$ ) of the subjects. The sociodemographic characteristics and the risk factors for diagnostic conversion are displayed in Table 1.

Demographic risk factors for conversion from MDD to BD included female ( $p = 0.032$ ), younger age ( $p = 0.030$ ), non-white skin color ( $p = 0.038$ ), and less years of study ( $p = 0.041$ ). Regarding the clinical characteristics, it was observed that an early onset of the first depressive episode was considered a risk factor for the diagnostic conversion ( $p = 0.036$ ). Besides, the disorder caused by the use of illicit psychoactive substance was also a risk factor for conversion ( $p = 0.024$ ).

Table 2 shows the results of the adjusted analysis for diagnostic conversion. The probability for conversion to BD was 3.5 (95% CI: 1.13-11.04) higher in female patients. In addition, age ( $p = 0.044$ ), schooling (0.023), age of first depressive episode ( $p = 0.038$ ) and abuse/dependence of some illicit substance ( $p = 0.009$ ) remained significantly associated with conversion to BD.

#### **4. Discussion**

This study investigated the factors risk with the diagnostic conversion of MDD to BD. We found that the diagnostic conversion rate from MDD to BD was 12.4%. In addition, the risk of conversion was higher among younger females, with low schooling and illicit substance use. Regarding the traumatic events in childhood, our findings showed that, although the subjects with BD had higher scores than those with MDD, the

difference between groups was not statistically significant, indicating that the traumatic events in childhood were not predictive factors for a diagnostic conversion.

In the present study, the diagnostic conversion rate from MDD to BD was 12.4%, three years following the MDD diagnosis. Our findings are in agreement with the results of a recent meta-analysis performed by Ratheesh *et al.*, (2017) in which almost 25% of the individuals with depression developed BD approximately 15 years later, with a higher risk of a change in the first 5 years and a conversion rate of 4% per year.

Demographic risk factors for the transition from MDD to BD included female and lower level of schooling. Skin color was related to increased risk in the crude analysis, but the result did not remain significant after being adjusted. While some studies have indicated that the conversion rate is higher among women and among those with lower level of schooling, few studies have analyzed the risk factors related to skin color (James, Wotton, Duffy, Hoang & Goldacre, 2015; Glahn, Bearden, Bowden & Soares, 2006). Musliner & Østergaard (2018) reported that the cumulative incidence of conversion was slightly higher in females (8.7%) compared to males (7.7%). It is worth noting that our study showed that women were 3.5 more risk than men to convert to BD.

One of the most important risk factors associated with diagnostic conversion is the early onset of depressive symptoms. Some studies support this hypothesis, demonstrating that if a depressive episode occurs before the age of 20 years, it will almost triple the likelihood of a subsequent BD diagnosis (Dudek *et al.*, 2013; Frankland *et al.*, 2018; Rybakowski, *et al.*, 2007). Consistent with this finding, our results showed that the subjects who experienced diagnostic conversion were around 20 years of age at the onset of their first major depressive episode, while those who did not have a change from MDD to BD had a later onset of the disorder at around 26 years of age. In addition, our study has demonstrated that the onset of the first depressive episode after 20 years of age may be a protective factor for diagnostic conversion.

The abuse or dependence of illicit psychoactive substances was also shown to be a risk factor for conversion. Bipolar disorder is known to be the most drug-related psychiatric disorder (Merikangas *et al.*, 2011; Strakowski *et al.*, 2007). In this respect, some studies suggest that illicit drug abuse can increase the risk, intensity and duration for the duration of a crisis, usually polarized to mania (Strakowski *et al.*, 2007).

Regarding the diagnostic conversion from MDD to BD, Musliner & Østergaard (2018) showed that abuse of illicit substances was also strongly associated with elevated risk of conversion. Our findings corroborate the aforementioned authors while considering that illicit substance abuse is a complicating factor for diagnostic conversion. However, this association has been little explored in the literature. Therefore, further research should aim at identifying the potential mechanisms between these variables.

In the present study, the traumatic events in childhood were considered predictors for the diagnosis of BD, but not for diagnostic conversion. The literature shows that approximately 30% to 50% of the individuals with BD have experienced some traumatic event in childhood, suggesting that the clinical expression and the course of BD were probably influenced by early trauma (Brietzke *et al.*, 2012; Dualibe & Osório, 2017). A systematic review of childhood maltreatment in BD, which included 3407 youths and adults with BD, concluded that patients with BD were especially more likely to have a history of childhood emotional and sexual abuse compared to healthy individuals (Maniglio *et al.*, 2013). Gilman, Dupuy & Perlis (2012) reported that environmental stressors over a life course, such as a history of child sexual abuse, can also predict conversion from MDD to BD. With regards to the age of diagnostic conversion, the literature indicates the peak incidence of manic episodes around 20 years of age (Perlis *et al.*, 2009; Geller *et al.*, 2004), differently from what was found in our study, which was around 35 years of age. In addition, our findings did not show trauma in childhood as a predictive factor for diagnostic conversion, probably due to the advanced age of our participants compared to the literature.

## **5. Limitations and future directions**

The sample selection which included subjects between the ages of 18 and 60 years, with large age variation can be considered a limitation of this study. Furthermore, subjects with suicide risk and use of substances were also excluded and may result in a selection bias. Another limitation is that we used self-reported family history data.

Despite the limitations, this is a prospective cohort study that includes a large sample size with subjects previously diagnosed with MDD, indicating the need for further studies involving the identification of subjects at risk of diagnostic conversion to BD. It is known that the risk of recurrence and impairment in BD increases with each new episode and when diagnosed and treated later, BD subjects tend to have worse outcomes. Our findings can contribute to the prevention, identification, and prognosis of



subjects at risk of diagnostic conversion from MDD to BD and may well lead to targeted therapeutic interventions.

### **Declaration of Competing Interest**

None.

### **References**

Amorim, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo. 2000; v. 22, n. 3, p. 106-115.

Brietzke, E., Kauer Sant'anna, M., Jackowski, A., Grassi-Oliveira, R., Bucker, J., Zugman, A., et al., 2012. Impact of childhood stress on psychopathology. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 34, 480–488.

Daruy-Filho, L., Brietzke, E., Lafer, B., Grassi-Oliveira, R., Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder, *Acta Psychiatr. Scand.* 2011; 124: 427-434.

Dualibe, A.L., Osório, F.L. Bipolar disorder and early emotional trauma: A critical literature review on indicators of prevalence rates and clinical outcomes. *Harv. Rev. Psychiatry* 2017; 25: 198–208.

Dudek D, Siwek M, Zielinska D, Jaeschke R and Rybakowski J. Diagnostic conversions from major depressive disorder into bipolar disorder in an outpatient setting: results of a retrospective chart review. *Journal of Affective Disorders.* 2013; 144: 112–115.

Figueiredo Â L, Dell'aglio J C, Silva T L, Souza L D M & Argimon I I L. Trauma infantil e sua associação com transtornos do humor na vida adulta: uma revisão sistemática. *Psicologia em Revista.* 2013; 19: 480-496.

Frankland A, et al. Clinical predictors of conversion to bipolar disorder in a prospective longitudinal familial high-risk sample: focus on depressive features. *Psychol Med.* 2018; 48(10):1713-1721.

Geller, B., Tillman, R., Craney, J.L., Bolhofner, K., 2004. Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch. Gen. Psychiatry* 61, 459–467.

Gilman S E, Dupuy J M, Perlis R H. Prospective, population-based study of the transition from major depressive disorder to bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73(6): 829–836.

Gilman SE, Dupuy JM, Perlis RH. Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2012, 73(6):829-36.

Glahn DC, Bearden CE, Bowden CL, Soares JC. Reduced educational attainment in bipolar disorder. *J Affect Disord*. Jun; 2006 92(2-3):309–312.

Grassi-Oliveira, R; Stein, L; Pezzi, J. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, 2006; v. 40, n. 2, p. 249-255.

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

James A, Wotton CJ, Duffy A, Hoang U, Goldacre M. Conversion from depression to bipolar disorder in a cohort of young people in England, 1999-2011: A national record linkage study. *J Affect Disord [Internet]*. 2015

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders -a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand*. 2004; 109:339-344.

Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. *Br J Psychiatry*. 2004; 185: 372-377.

Kessing LV, Willer I, Andersen PK, Bukh JD. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord* 2017;19:324–335.

Maguire C, McCusker CG, Meenagh C, Mulholland C, Shannon C. Effects of trauma on bipolar disorder: the mediational role of interpersonal difficulties and alcohol dependence. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 293-302.

Maniglio R. Prevalence of child sexual abuse among adults and youths with bipolar disorder: a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2013;33:561–73.

Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(3):241-251.

Musliner K L, Østergaard S D. Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatr Scand.* 2018: 1–11.

Ostergaard SD, Straszek S, Petrides G, Skadhede S, Jensen SOW, Munk-Jorgensen P, Nielsen J. Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014; 16: 180–189.

Perlis RH, Dennehy EB, Miklowitz DJ, et al. Retrospective age at onset of bipolar disorder and outcome during two-year follow-up: results from the STEP-BD study. *Bipolar Disord.* Jun; 2009 11(4):391–400.

Pfennig A, Ritter PS, Höfler M, Lieb, R, Bauer, M & Wittchen, H-U, Beesdo-Baum, K. Symptom characteristics of depressive episodes prior to the onset of mania or hypomania. *Acta Psychiatr Scand.* 2015.

Poletti,S., Vai, B., Smeraldi, E., Cavallaro, R., Colombo, C., Benedetti, F. Adverse childhood experiences influence the detrimental effect of bipolar disorder and schizophrenia on cortico-limbic grey matter volumes, *J. Affect. Disord.* 2016 189: 290-297.

Ratheesh A, Cotton SM, Betts JK, et al. Prospective progression from high-prevalence disorders to bipolar disorder: Exploring characteristics of pre-illness stages. *J Affect Disord.* 2015; 183(1):45-48.

Ratheesh A, Davey C, Hetrick S, Alvarez-Jimenez M, Voutier C, Bechdolf A, McGorry PD, Scott J, Berk M, Cotton SM. A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2017: 1–12.

Rybakowski, J.K., Suwalska, A., Łojko, D., Rymaszewska, J., Kiejna, A. Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology* 2007; 40: 153–158.

Strakowski SM, DelBello MP, Fleck DE et al. Effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder after a first hospitalization for mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64: 57–64.

**Table 1. Sociodemographic characteristics and risk factors for diagnostic conversion between subjects with major depressive disorder**

Variables	Sample distribution	Conversion from MDD to BD		p-value
		Yes	No	
<b>Sex<sup>a</sup></b>				0.032
Male	73 (15.6)	3 (4.1)	70 (95.9)	
Female	395 (84.4)	55 (13.9)	340 (86.1)	
<b>Age<sup>b</sup></b>	35 (27-46)	31 (25-42)	35 (27-47)	0.030
<b>Skin color<sup>a,*</sup></b>				0.038
White	353 (75.6)	37 (10.5)	316 (89.50)	
Non-white	114 (24.4)	21 (18.4)	93 (81.6)	
<b>ABEP<sup>a</sup></b>				0.145
A. B	190 (40.7)	18 (9.5)	237 (85.6)	
C. D or E	277 (59.3)	40 (14.4)	172 (90.5)	
<b>Schooling (years of study)<sup>b,*</sup></b>	11 (8-13)	9 (5-13)	11 (8-13)	0.041
<b>Occupation (study/work)<sup>a,*</sup></b>	239 (62.5)	26 (10.9)	213 (89.1)	0.720
<b>Age of first onset of depressive episode (years)<sup>b</sup></b>	25 (17-40)	20 (15-33)	26 (17-41)	0.036
<b>History of psychiatric hospitalization<sup>a</sup></b>	18 (3.8)	3 (16.7)	15 (83.3)	0.575
<b>Family history of Bipolar Disorder<sup>a</sup></b>	51 (10.9)	9 (17.6)	42 (82.4)	0.319
<b>Tobacco abuse/ dependence<sup>a</sup></b>	215 (49.1)	29 (13.5)	186 (86.5)	0.772
<b>Alcohol abuse/dependence<sup>a</sup></b>	309 (70.5)	38 (12.3)	271 (87.7)	0.752
<b>Illicit substance abuse/dependence<sup>a</sup></b>	81 (18.5)	17 (21.0)	64 (79.0)	0.024
<b>Total CTQ score<sup>b,*</sup></b>	42 (33-55)	39 (32-58)	43 (34-55)	0.993
<b>Sexual abuse<sup>b</sup></b>	5 (5-6)	5 (5-7)	5 (5-6)	0.307
<b>Physical abuse<sup>b</sup></b>	6 (5-9)	6 (5-9)	6 (5-9)	0.389
<b>Emotional abuse<sup>b</sup></b>	10 (7-14)	10 (7-15)	10 (7-14)	0.758
<b>Physical neglect<sup>b</sup></b>	4 (3-6)	4 (3-7)	4 (3-6)	0.530
<b>Emotional neglect<sup>b</sup></b>	14 (10-21)	14 (8-21)	15 (11-21)	0.567
<b>Total</b>	<b>468 (100)</b>	<b>58 (12.4)</b>		---

<sup>a</sup> Chi-square test; <sup>b</sup> Mann Whitney \* Variables with missing data .

Legend: MDD = Major Depressive Disorder; BD = Bipolar disorder.

**Table 2. Adjusted analysis for factors associated with diagnostic conversion from major depressive disorder to bipolar disorder.**

<b>Sociodemographic and clinical characteristics</b>	<b>PR (prevalence ratio) and confidence interval (95%)</b>	<b>p-value</b>
<b>Sex<sup>a</sup></b>		0.021
Male	1	
Female	3.53 (1.13-11.04)	
<b>Skin color<sup>a</sup></b>		0.104
White	1	
Non-white	1.51 (0.91 – 2.52)	
<b>Age (in years)<sup>a</sup></b>		0.044
≤ 29 years	1	
≥ 30 years	0.67 ( 0.41 – 0.95)	
<b>Schooling (years of study)<sup>a</sup></b>		0.023
≤ 8 years	1	
≥ 9 years	0.54 (0.32-0.92)	
<b>Age of first depressive episode (in years)<sup>a</sup></b>		0.038
≤ 20 years	1	
≥ 20 years	0.58 (0.35-0.97)	
<b>Illicit substance abuse/dependence<sup>a</sup></b>	1.95 (1.17 – 3.24)	0.009

<sup>a</sup> Adjusted by Poisson Regression.