

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

PEDRO BORGES DE SOUZA

**NEUROTROFINAS E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS COMO
BIOMARCADORES PRODRÔMICOS PARA QUEIXAS COGNITIVAS EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

Pelotas

2022

PEDRO BORGES DE SOUZA

**NEUROTROFINAS E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS COMO
BIOMARCADORES PRODRÔMICOS PARA QUEIXAS COGNITIVAS EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR**

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

Orientadora: Fernanda Pedrotti Moreira

Pelotas

2022

**NEUROTROFINAS E CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS
COMO BIOMARCADORES PRODRÔMICOS PARA QUEIXAS
COGNITIVAS EM PACIENTES COM TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

BANCA EXAMINADORA:

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

1º Examinadora Dr^a. Karen Jansen

2º Examinadora Dr^a. Taiane de Azevedo Cardoso

Pelotas, 14 de Janeiro, de 2022

Ficha Catalográfica

S729n Souza, Pedro Borges de

Neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias como biomarcadores prodrômicos para queixas cognitivas em pacientes com transtorno depressivo maior. / Pedro Borges de Souza. – Pelotas: UCPEL, 2022.

80 f.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas. - Pelotas, BR-RS, 2022.

Orientadora: Fernanda Pedrotti Moreira.

1. Transtorno depressivo maior. 2. Disfunção cognitiva. 3. Biomarcadores. 4. Neurotrofinas. 5. Citocinas pró-inflamatórias. I. Moreira, Fernanda Pedrotti. II. Título.

Bibliotecária responsável: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é o transtorno psiquiátrico mais prevalente no mundo, apresentando como característica marcante a disfunção cognitiva, podendo gerar disfunção ocupacional e social. Evidências vêm mostrando a associação do sistema neurotrófico e inflamatório na fisiopatologia do TDM, bem como sua influência na disfunção cognitiva. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é identificar biomarcadores séricos prodrômicos correlacionados a cognição em pacientes com TDM, bem como a relação entre os sexos. Este é um estudo de coorte dividido em duas etapas. A primeira etapa incluiu participantes com diagnóstico de TDM através da *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus*, com idade entre 18 e 60 anos. A segunda fase ocorreu após três anos. A coleta sanguínea foi realizada somente no baseline. No *follow up*, foram aplicados os instrumentos *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment* (COBRA) e Sequência de Números e Letras da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III) para avaliação da cognição. Para dosagem dos níveis séricos de interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa, fator neurotrófico derivado do cérebro, fator de crescimento neural e fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) utilizou-se kits comerciais de imunoenensaio. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel, protocolo 502.604. A amostra total para o presente estudo foi de 155 participantes, sendo 30 homens e 125 mulheres. Na amostra total, nenhum biomarcador foi correlacionado a queixas cognitivas e desempenho cognitivo. No entanto, ao estratificar a amostra por sexo, obteve-se uma correlação negativa ($r = -0.339$; $p = 0.039$), somente entre GDNF e COBRA no grupo dos homens. Nossos resultados demonstram que o GDNF pode ser um marcador para detecção precoce de queixas cognitivas subjetivas em sujeitos com TDM, mas não para desempenho cognitivo objetivo, o que poderia auxiliar no diagnóstico clínico prévio deste prejuízo em sujeitos com TDM.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior, Disfunção Cognitiva, Biomarcadores, Neurotrofinas, Citocinas pró-inflamatórias.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is the most prevalent psychiatric disorder in the world, presenting cognitive dysfunction as a hallmark, which can lead to occupational and social dysfunction. Evidence has shown the association of the neurotrophic and inflammatory system in the pathophysiology of MDD, as well as its influence on cognitive dysfunction. Thus, the aim of the present study is to identify serum prodromal biomarkers correlated with cognition in patients with MDD, as well as the relationship between genders. This is a two-step cohort study. The first stage included participants diagnosed with MDD through the Mini International Neuropsychiatric Interview Plus, aged between 18 and 60 years. The second phase took place after three years. Blood collection was performed only at baseline. During follow up, the instruments Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA) and the Sequence of Numbers and Letters of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) were applied to assess cognition. To measure the serum levels of interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, brain-derived neurotrophic factor, neural growth factor and glial-derived neurotrophic factor (GDNF), commercial immunoassay kits were used. This study was approved by the Research Ethics Committee of UCPel, protocol 502,604. The total sample for the present study consisted of 155 participants, 30 male and 125 female. In the total sample, no biomarker was correlated with cognitive complaints and cognitive performance. However, when stratifying the sample by sex, a negative correlation was obtained ($r = -0.339$; $p = 0.039$), only between GDNF and COBRA in the men's group. Our results demonstrate that GDNF can be a marker for early detection of subjective cognitive complaints in subjects with MDD, but not for objective cognitive performance, which could help in the previous clinical diagnosis of this impairment in subjects with MDD.

Keywords: Major Depressive Disorder, Cognitive Dysfunction, Biomarkers, Neurotrophins, Pro-inflammatory cytokines.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo

Figura 1. Correlação entre os níveis séricos de GDNF no <i>baseline</i> e pontuações COBRA no <i>follow up</i>	60
---	----

LISTA DE TABELAS

Projeto

Tabela 1. Buscas bibliográfica realizada nas bases de dados	19
Tabela 2. Cálculo amostral através do coeficiente correlação obtido na literatura.....	27
Tabela 3. Apresentação das variáveis independentes.....	28

Artigo

Tabela 1. Características da amostra no <i>baseline</i> e no <i>follow up</i> após três anos.....	61
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
- ASSIST – *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test*
- BDI – *Beck Depression Inventory*
- BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (do inglês *Brain Derived Neurotrophic Factor*)
- COBRA - *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment*
- ELISA - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
- GDNF – Fator Neurotrófico Derivado da Glia (do inglês *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*)
- IL-6 – Interleucina 6 (do inglês *Interleukin 6*)
- LPS – Lipopolissacarídeo
- MINI-Plus - *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus*
- MoCA - *Montreal Cognitive Assessment*
- NGF – Fator de Crescimento Neural (do inglês *Nerve Growth Factor*)
- SNC – Sistema Nervoso Central
- TDM – Transtorno Depressivo Maior
- TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha*)
- WAIS – Escala Wechsler de Inteligência para Adultos

SUMÁRIO

PARTE I - PROJETO.....	13
1 IDENTIFICAÇÃO.....	14
2 INTRODUÇÃO.....	15
3 OBJETIVOS E HIPÓTESES.....	18
3.1 Objetivo geral.....	18
3.2 Objetivos específicos.....	18
3.3 Hipóteses.....	18
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
4.1 Estratégias de busca.....	19
4.2 Revisão.....	19
4.2.1 Transtorno depressivo maior e sua fisiopatologia.....	19
4.2.2 Função cognitiva e biomarcadores.....	23
4.2.3 Transtorno depressivo maior, função cognitiva e biomarcadores.....	25
5 MÉTODO.....	26
5.1 Delineamento.....	26
5.2 Caracterização dos sujeitos.....	26
5.2.1 População.....	26
5.2.2 Amostragem.....	26
5.2.3 Critérios de inclusão.....	27
5.2.4 Critérios exclusão.....	27
5.2.5 Cálculo amostral.....	27
5.3 Variáveis.....	28

5.3.1 Variável dependente	28
5.3.2 Variáveis independentes	28
5.4 Procedimentos e Instrumentos.....	29
5.5 Coleta de Dados.....	31
5.6 Análise dos Dados	31
5.6.1 Divulgação dos Resultados.....	32
5.7 Aspectos Éticos	32
5.7.1 Riscos	32
5.7.2 Benefícios	32
6 CRONOGRAMA.....	33
7 ORÇAMENTO	33
REFERÊNCIAS	34
PARTE II – ARTIGO.....	42
Introdução.....	46
Metodologia.....	48
<i>Participantes</i>	48
<i>Instrumentos</i>	48
<i>Análises Bioquímicas</i>	50
<i>Análises estatísticas</i>	50
Resultados.....	50
Discussão	52
Conclusão	55
ANEXOS.....	63
Anexo A: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	63

Anexo B: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	65
Anexo C: <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> na versão Plus (MINI-Plus)	68
Anexo D: <i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i> (ASSIST).....	71
Anexo E: <i>Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment</i> (COBRA).....	73
Anexo F: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)	74
Anexo G: Inventário de Depressão de Beck (BDI-II)	78

PARTE I - PROJETO

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias como biomarcadores prodromicos para queixas cognitivas em pacientes com transtorno depressivo maior

1.2 Mestrando: Pedro Borges de Souza

1.3 Orientadora: Fernanda Pedrotti Moreira

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de Pesquisa: Transtornos de humor

1.7 Data: 14.01.2022

2 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é o transtorno psiquiátrico com maior prevalência mundial, afetando em torno de 5% a 6% da população, sendo cerca de duas vezes mais prevalente nas mulheres, além de ser grande causa de incapacidade, morbidade e mortalidade (BROMET *et al.*, 2011; WHO, 2021).

Devido a depressão apresentar uma complexa patogênese, diversas hipóteses vêm sendo sugeridas para tentar descrevê-la. As hipóteses de que o sistema inflamatório e neurotrófico estariam envolvidos na fisiopatologia da depressão vêm ganhando força à medida que mais estudos estão sendo publicados. A hipótese inflamatória tem evidenciado que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina 6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), poderiam estar relacionados com o TDM (DOWLATI *et al.*, 2010; KÖHLER *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2011). Do mesmo modo, a hipótese neurotrófica, onde são englobadas moléculas como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), Fator de Crescimento Nervoso (NGF) e Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF), é muito importante, devido o importante papel das neurotrofinas na manutenção do Sistema Nervoso Central (SNC). Mesmo que escassos, alguns achados demonstram uma redução nos níveis destas moléculas com o TDM (CHEN *et al.*, 2020; MCPHEE *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2016; WIENER *et al.*, 2015).

As citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , desencadeiam diversas cascatas de sinalização e transcrição de genes, podendo causar alterações nos níveis de monoaminas, redução nos níveis de neurotrofinas, aumento de excitotoxicidade neuronal e prejudicando as vias endócrinas autorregulatórias (ADZIC *et al.*, 2018; DRUZHKOVA *et al.*, 2019; FABBRI *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2011; MILLER *et al.*, 2009). A homeostase entre os mecanismos pró e antiinflamatórios no SNC dependem principalmente da micróglia e dos astrócitos. As citocinas estimulam a liberação de glutamato dos astrócitos e promovem uma regulação negativa dos transportadores de glutamato, bem como convertem a quinurenina em ácido quinolínico na microglia, produzindo um aumento na excitotoxicidade neuronal, e reduzindo os níveis de neurotrofinas (LI *et al.*, 2011). Além disso, também ocorre a liberação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que, junto aos mecanismos mencionados anteriormente, podem contribuir para a depressão através de um estado de excitotoxicidade cerebral e supressão da neurogênese e fatores de proteção, como as

neurotrofinas (CAPURON & MILLER, 2011; LI *et al.*, 2011; PITSILLOU *et al.*, 2020; RAJKOWSKA & MIGUEL-HIDALGO, 2007).

As neurotrofinas por sua vez, desempenham um papel importante na proliferação celular, manutenção da migração no desenvolvimento do sistema nervoso central, integridade estrutural dos neurônios e neurogênese, sugerindo que as neurotrofinas são fatores importantes ao longo da vida (PEDROTTI MOREIRA *et al.*, 2019). Estas moléculas são indispensáveis para a formação de conexões neurais a longo prazo (GÓMEZ-PALACIO-SCHJETNAN & ESCOBAR, 2013; POO, 2001). Elas auxiliam a propagar a atividade neural e iniciar processos moleculares para fortalecer as conexões sinápticas, conhecido como sinaptogênese (MCPHEE *et al.*, 2020). Consequentemente, alguns estudos mostraram que sujeitos com baixas concentrações periféricas de neurotrofinas têm pior desempenho em testes cognitivos (ERICKSON *et al.*, 2010; GUNSTAD *et al.*, 2008; KAUR *et al.*, 2016), do que aqueles com concentrações mais elevadas, sugerindo que os níveis periféricos de neurotrofinas podem ser um indicador útil da saúde do SNC.

A disfunção cognitiva é uma característica marcante associada ao TDM. Indivíduos com TDM tendem a apresentar prejuízos cognitivos progressivos, que podem persistir mesmo após a remissão da doença, sendo o seu diagnóstico um alvo importante (CARVALHO *et al.*, 2014). Tenta-se então traçar uma relação entre a disfunção cognitiva com biomarcadores, tanto na população geral, bem como em sujeitos com TDM. Observa-se que os prejuízos cognitivos tendem a se correlacionar de forma positiva com as citocinas pró-inflamatórias, bem como de forma negativa com as neurotrofinas, em ambas as populações (DINIZ *et al.*, 2014; DUIVIS *et al.*, 2013; FUJIWARA *et al.*, 2021; QU *et al.*, 2019; STENFORS *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2014). No entanto, estudos que avaliem marcadores inflamatórios e neurotróficos como potenciais preditores para a disfunção cognitiva, ainda são escassos.

É importante salientar ainda que, poucos estudos sugerem uma associação destes biomarcadores ao sexo, relacionando-os tanto ao TDM, quanto a cognição. Apesar do risco de desenvolvimento de TDM ser maior no sexo feminino, a associação dos biomarcadores entre os sexos ainda não está clara. Mudanças periféricas no estado inflamatório, estresse oxidativo, marcadores metabólicos, neurotrofinas e fatores endócrinos em sujeitos com TDM são considerados biomarcadores potenciais, onde diferenças relacionadas ao sexo são mencionadas (DE AZEVEDO CARDOSO *et al.*, 2014; DOMENICI *et al.*, 2010; FISH,

2008; POWER; SCHULKIN, 2008; RAMSEY *et al.*, 2016). Alguns estudos têm encontrados diferenças entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias em homens e mulheres com TDM, onde observa-se que estas moléculas se apresentam mais elevadas no grupo dos homens (RAMSEY *et al.*, 2016). Já os fatores neurotróficos, há uma ambiguidade nos achados, contudo o BDNF e o NGF parecem estar mais diminuídos em mulheres com TDM (CHEN *et al.*, 2020; OGŁODEK *et al.*, 2016; PALLAVI *et al.*, 2013), bem como uma tendência para o GDNF estar mais diminuído em homens com TDM (TAKEBAYASHI *et al.*, 2006). No entanto, estudos que associem as neurotrofinas com a cognição estratificando a amostra por sexo são inexistentes, o que ressalta a grande importância do presente estudo.

É de suma importância evidenciar as mudanças periféricas nos biomarcadores ligadas ao sexo nos processos biológicos no TDM, pois isto implica no desenvolvimento de novos biomarcadores para diagnóstico do TDM, bem como de características associadas ao TDM, como o prejuízo cognitivo. Neste contexto, a busca de biomarcadores prodrômicos torna-se importante, visto a grande relação de déficits cognitivos em sujeitos com TDM, no intuito de buscar novas formas de diagnóstico, além de prevenção e impedir a progressão destes transtornos (MAC GIOLLABHUI, 2021; MCPHEE *et al.*, 2020). Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é identificar biomarcadores séricos prodrômicos correlacionados a cognição em pacientes com TDM, bem como as diferenças relacionadas ao sexo.

3 OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1 Objetivo geral

Identificar biomarcadores séricos prodrômicos correlacionados a cognição em pacientes com TDM.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a diferença dos níveis séricos de neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias, bem como os escores do COBRA e sequência de números e letras do WAIS III, em relação às características sociodemográficas.
- Correlacionar os níveis séricos de neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias com queixas cognitivas em pacientes com TDM, na amostra total.
- Correlacionar os níveis séricos de neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias com os domínios cognitivos de memória e atenção em pacientes com TDM, na amostra total.
- Correlacionar os níveis séricos de neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias com as queixas cognitivas, na amostra estratificada por sexo.
- Correlacionar os níveis séricos de neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias com os domínios cognitivos de memória e atenção, na amostra estratificada por sexo.

3.3 Hipóteses

- Indivíduos do sexo masculino, mais velhos, de renda socioeconômica mais baixa, com menor escolaridade, apresentarão menores níveis de neurotrofinas, maiores níveis de citocinas pró-inflamatórias, bem como maiores escores no COBRA e menores escores na sequência de números e letras do WAIS III.
- Haverá uma correlação negativa entre as neurotrofinas e as queixas cognitivas, bem como, uma correlação positiva entre as citocinas pró-inflamatórias e as queixas cognitivas, na amostra total.
- Haverá uma correlação positiva entre as neurotrofinas e performance cognitiva, bem como, uma correlação negativa entre as citocinas pró-inflamatórias e os domínios cognitivos de memória e atenção, na amostra total.
- As queixas cognitivas serão correlacionadas negativamente com os níveis séricos de neurotrofinas, e positivamente com os níveis séricos de citocinas, somente entre os homens.

- Os domínios cognitivos de memória e atenção serão correlacionados positivamente com os níveis séricos de neurotrofinas, e negativamente com os níveis séricos de citocinas, somente entre os homens.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Estratégias de busca

A revisão de literatura foi realizada no PubMed, PsycInfo e EMBASE, sem restrição por linguagem ou ano. A melhor combinação de descritores encontrada, a qual foi utilizada para as buscas e elaboração deste trabalho, está descrita abaixo na Tabela 1, juntamente com a seleção de artigos.

Após a remoção de 1166 artigos duplicados através do software *Covidence*, prosseguiu-se para o *screening* dos 4750 artigos restantes, através do software *Rayyan QCRI*. Foi utilizado como critérios de inclusão artigos originais, revisões, revisões sistemáticas e metanálises, que abordassem os biomarcadores IL-6, TNF- α , BDNF, GDNF e NGF, relacionados a cognição e TDM. Excluiu-se estudos em crianças, mulheres grávidas e outras condições como Alzheimer, Esquizofrenia, Transtorno Bipolar, Traumatismo Crânio-Encefálico e Acidente Vascular Cerebral.

Tabela 1: Buscas bibliográfica realizada nas bases de dados.

Palavras Chave	PubMed	PsycInfo	Embase
(<i>cytokines</i> OR IL-6 OR TNF OR <i>neurotrophins</i> OR BDNF OR GDNF OR NGF OR <i>biomarkers</i>) AND (<i>cognition</i> OR <i>cognitive complaints</i> OR COBRA) AND (<i>major depressive disorder</i> OR <i>depression</i>)	3371	664	1881
Artigos selecionados para leitura integral	132		
Artigos selecionados	64		
Outros (lista de referência de autores)	22		
Total	86		

4.2 Revisão

4.2.1 Transtorno depressivo maior e sua fisiopatologia

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes na população. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que

aproximadamente 280 milhões de pessoas sofrem deste transtorno, representando 3,8 % da população mundial, sendo 5,0 % entre os adultos, e 5,7 % entre adultos com mais de 60 anos (WHO, 2021). Mundialmente, a prevalência de depressão é cerca de duas vezes maior nas mulheres do que nos homens. Neste sentido, Bromet *et al.* (2011) evidenciou no Brasil que as mulheres apresentam 2,6 vezes mais chance de desenvolver depressão do que os homens (BROMET *et al.*, 2011).

O TDM caracteriza-se por mudanças no afeto, funções neurovegetativas, disfunção cognitiva e comprometimento psicossocial significativo que perduram por pelo menos duas semanas (DSM-5, 2014). Ademais, cinco ou mais sintomas devem estar presentes durante o mesmo episódio, sendo que pelo menos um dos sintomas deve ser o humor deprimido ou anedonia. Outros sintomas descritos podem ser ganho ou perda significativa de peso, fadiga, sentimentos de inutilidade ou culpa, incapacidade de concentração e atenção, disfunção cognitiva e pensamentos suicidas recorrentes (DSM-5, 2014). A disfunção cognitiva, bem como as queixas cognitivas autorrelatadas são uma característica clínica bem conhecida de sujeitos com TDM (CARVALHO *et al.*, 2014; PAN *et al.*, 2019). É importante salientar, que a disfunção cognitiva abrange diversos domínios, como aprendizagem e memória, velocidade de processamento e atenção, função executiva e concentração (PAN *et al.*, 2019; SIMJANOSKI *et al.*, 2021).

Em relação a patogênese da depressão, estudos trazem evidências da sua associação com o sistema inflamatório, neurotransmissor, neurotrófico, neuroendócrino e metabólico, todavia ainda com muita inconsistência entre os achados (JANI *et al.*, 2015; STRAWBRIDGE *et al.*, 2017).

Há grande evidências para a hipótese inflamatória do TDM, tanto em estudos pré-clínicos, quanto para estudos clínicos, sugerindo que biomarcadores inflamatórios podem ser preditivos para esse transtorno (KÖHLER *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2011). Uma metanálise utilizando estudos longitudinais evidenciou que sujeitos com depressão apresentavam maiores níveis de IL-6 e TNF- α no *baseline*, quando comparados a controles saudáveis (STRAWBRIDGE; ARNONE; DANESE; PAPADOPOULOS *et al.*, 2015). Outras duas metanálises incluindo estudos transversais sugerem que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 e o TNF- α , estão correlacionadas positivamente com o (DOWLATI *et al.*, 2010; HAAPAKOSKI *et al.*, 2015; STRAWBRIDGE *et al.*, 2015). Apesar de ainda contraditório, muitos estudos apontam para um aumento dos níveis dessas citocinas séricas em sujeitos com TDM quando comparados a controles saudáveis (CHARLTON *et al.*, 2018; DRUZHKOVA *et al.*, 2019; DUIVIS *et al.*, 2013; JIN *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2018).

Por outro lado, alguns estudos não encontraram associação entre as citocinas e o TDM (ALI *et al.*, 2018; GROH *et al.*, 2021).

Em estudos pré-clínicos, quando camundongos são induzidos a um estado inflamatório por IL-6, são observados efeitos prejudiciais nestes animais. No estudo realizado por Bluthé *et al.* (2000) verificou-se que a deleção do gene IL-6 em camundongos diminuiu os efeitos tipo depressivos causados por lipopolissacarídeo (LPS) (BLUTHÉ *et al.*, 2000). Não obstante, a IL-6 também foi associada com a ativação de astrócitos e micróglia em condições inflamatórias (BOURGOGNON & CAVANAGH, 2020; CARDENAS & BOLIN, 2003; KLEIN *et al.*, 1997; PENKOWA *et al.*, 2001).

Outro grupo de moléculas onde seu papel vem sendo estudado na neurobiologia da depressão, são os fatores neurotróficos. Fatores neurotróficos, ou simplesmente neurotrofinas, englobam uma gama de substâncias como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (do inglês *Brain Derived Neurotrophic Factor* – BDNF), Fator de Crescimento Nervoso (do inglês *Nerve Growth Factor* – NGF) e o Fator Neurotrófico Derivado da Glia (do inglês *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor* – GDNF). Essas moléculas exercem um forte controle celular nos estágios embrionários e pós-natais, onde mudanças sutis no padrão de expressão destes fatores podem modificar o desenvolvimento do cérebro, podendo determinar muitas flutuações neuroanatômicas e bioquímicas nos estágios finais do desenvolvimento do cérebro (GALVEZ-CONTRERAS *et al.*, 2016). Estes fatores de crescimento regulam a sobrevivência, crescimento, diferenciação e manutenção dos neurônios do SNC, além da plasticidade neural, sináptica e morfológica na modulação da força e do número de conexões sinápticas e neurotransmissão, sendo fundamentais para a formação de conexões neurais a longo prazo (DWIVEDI, 2013; JIANG & SALTON, 2013; MCPHEE *et al.*, 2020; THOENEN, 2000).

O BDNF é a neurotrofina mais estudada ao longo do tempo, onde diversas pesquisas vêm demonstrando sua associação com a plasticidade neural, e verificando seus níveis diminuídos no TDM (CHEN *et al.*, 2020; DWIVEDI, 2013; OTTE *et al.*, 2016). Estudos sugerem que sujeitos com TDM apresentam níveis reduzidos de BDNF, quando comparados a controles saudáveis (GHOSH *et al.*, 2015; HONG *et al.*, 2014; ORAL *et al.*, 2012; OTTE *et al.*, 2016; PALLAVI *et al.*, 2013; POLYAKOVA *et al.*, 2015). Também foi observado em uma metanálise o aumento do BDNF em pacientes responsivos ao tratamento frente ao TDM ou em remissão (MOLENDIJK *et al.*, 2014). Não obstante, ainda há resultados contraditórios, onde não é observado associação entre o BDNF e o TDM (DA SILVA *et al.*, 2018; DOLS *et al.*, 2015; DRUZHKOVA *et al.*, 2019).

O NGF também apresenta um papel importante na neurobiologia da depressão, pois controla a proliferação, crescimento, migração, apoptose e metabolismo das células nervosas. Apresenta também um papel fundamental na manutenção das células nervosas, estando envolvido nos processos cognitivos como aprendizagem e memória (BRACCI-LAUDIERO & DE STEFANO, 2016; CECI *et al.*, 2021). Ao que tudo indica, os estudos onde o NGF é avaliado em humanos demonstram níveis periféricos diminuídos no TDM (DINIZ *et al.*, 2013; MARTINO *et al.*, 2013; WIENER *et al.*, 2015)

Da mesma forma, estudos que avaliam o GDNF, vem evidenciando uma diminuição desta neurotrofina em indivíduos com TDM, embora o número de estudos investigando esta neurotrofina sejam ainda escassos (LIN & TSENG, 2015; SHARMA *et al.*, 2016; TAKEBAYASHI *et al.*, 2006; TSENG *et al.*, 2013; ZHANG *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2010). O GDNF, é crucial para a sobrevivência e manutenção de neurônios dopaminérgicos e serotoninérgicos, através de suas propriedades neuroprotetoras, principalmente frente a danos oxidativos e neuroinflamatórios. Durante o desenvolvimento, o GDNF aumenta o crescimento axonal de alguns neurônios, sugerindo seu envolvimento na aprendizagem e memória, domínios relacionados a função cognitiva (CORTÉS *et al.*, 2017; LIN & TSENG, 2015; NAUMENKO *et al.*, 2013; SHARMA *et al.*, 2016).

Uma recente metanálise avaliou estudos transversais e longitudinais com BDNF, NGF e GDNF e suas associações com o TDM. Na forma transversal, foi encontrada uma associação entre níveis diminuídos de BDNF e NGF em pacientes com TDM, em relação a grupos controle. Contudo, não obteve resultados significativo para o GDNF, podendo ser devido ao fato de apresentar menos de 10 estudos para esta avaliação, e com isto, o viés de publicação não pode ser avaliado. Na análise longitudinal, foram observados níveis de BDNF significativamente elevados em pacientes que responderam ao tratamento, quando comparado àqueles que não responderam (SHI *et al.*, 2020).

Somado a busca por biomarcadores que auxiliem no diagnóstico da depressão, alguns estudos sugerem ainda que a ativação do sistema imunológico e neurotrófico podem diferir entre os sexos. Alguns estudos demonstram uma resposta imune elevada nos homens, enquanto outros relacionam estes achados às mulheres (GOLDSTEIN *et al.*, 2014; OWENS *et al.*, 2014; PITYCHOUTIS & PAPADOPOULOU-DAIFOTI, 2010; RAMSEY *et al.*, 2016; YOUNG; KORSZUN, 2010). Ramsey *et al.* (2016) explorou diversos marcadores através do ensaio multiplex The Human DiscoveryMAP1, e apontou uma relação entre níveis elevados de marcadores inflamatórios (proteína C reativa, cistatina-C, fetuína-A, β 2-microglobulina, fator trifólio 3, CD5 semelhante a antígeno, receptor FASLG e receptor de fator de necrose

tumoral 2) em homens com TDM, mas não entre as mulheres. Os autores sugerem que os homens aparentam ser mais propensos a apresentarem um estado inflamatório crônico, sugerindo que os mecanismos de ativação podem diferir entre os sexos (RAMSEY *et al.*, 2016).

O estudo de Santoft *et al.* (2020) observou em uma amostra com transtornos mentais comuns (depressão, ansiedade, estresse), uma associação significativa entre os níveis elevados de TNF- α e severidade nas medidas de sintomas psiquiátricos (ansiedade, depressão e estresse) somente em homens. Este estudo observou que a elevação de 1 pg/mL nos níveis de TNF- α em homens, prevê um aumento de quase 4 pontos para depressão, na escala *Montgomery Åsberg Depression Rating Scale*. Por outro lado, não foi encontrada associação entre níveis de IL-6 e sexo (SANTOFT *et al.*, 2020). Já o estudo de Qu *et al.* (2019) evidenciou que a IL-6 estaria ligada ao sexo feminino em pacientes com depressão, pois observou níveis periféricos mais elevados desta citocina (QU *et al.*, 2019).

Da mesma forma, as neurotrofinas também são analisadas em sujeitos com TDM quanto a diferença entre os sexos, embora a literatura ainda seja escassa. A literatura aponta alguns resultados sugerindo que as mulheres com TDM podem apresentar menores níveis de NGF e BDNF, quando comparado aos homens. (CHEN *et al.*, 2020; OGŁODEK *et al.*, 2016; PALLAVI *et al.*, 2013). Por outro lado, também é relatada uma tendência para a diminuição dos níveis de GDNF em homens (TAKEBAYASHI *et al.*, 2006). Outros dois estudos não observaram diferenças entre as neurotrofinas e sexo (LEE *et al.*, 2015; TSENG *et al.*, 2013).

4.2.2 Função cognitiva e biomarcadores

Alguns estudos conduzidos em animais, visam elucidar o papel dos biomarcadores inflamatórios na cognição. Foi demonstrado que a IL-6 poderia estar associada a déficits cognitivos em animais induzidos a um estado inflamatório através da administração de LPS (SPARKMAN *et al.*, 2006; SPEIRS & TRONSON, 2018). Já o papel do TNF- α no aprendizado e memória, subcategorias da cognição, sob condições inflamatórias, depende da idade. Estudos em camundongos mais jovens que apresentavam superexpressão de TNF- α , não apresentaram prejuízos nos testes de aprendizado e memória, já camundongos mais velhos apresentaram memória prejudicada (ALOE *et al.*, 1999; FIORE *et al.*, 1996). Outro estudo, onde os níveis de TNF- α foram superexpressados cronicamente em torno de 5 vezes, em ratos adultos, demonstrou que estes animais apresentaram deficiência de memória espacial. Nestes animais, a plasticidade sináptica hipocampal mediada por potenciação de longa duração e facilitação de pulso pareado foram comparadas às medidas no hipocampo

imaturidade de neonatos, evidenciando o papel do TNF- α na maturação da rede sináptica (PETTIGREW *et al.*, 2016).

Estudos clínicos em humanos observam resultados similares aos pré-clínicos, onde observa-se uma correlação negativa entre cognição em uma amostra geral, e níveis de IL-6 e TNF- α (ECONOMOS *et al.*, 2013; ELDERKIN-THOMPSON *et al.*, 2012; SIMPSON *et al.*, 2013). Wennberg *et al.* (2019), avaliou os papéis da IL-6 e TNF- α na cognição em um estudo de base populacional. Em modelos não ajustados, níveis basais de IL-6 foram associados de forma transversal, com piores desempenhos no teste cognitivo, e observado que os níveis basais de IL-6 mais altos, aumentaram as chances de diagnóstico de comprometimento cognitivo leve. Para ambos os dois marcadores, nenhuma associação foi encontrada quando analisados de forma longitudinal. (WENNBERG *et al.*, 2019). Por outro lado, Stenfors *et al.* (2017) realizou um estudo de base populacional e encontrou uma associação entre os níveis elevados de IL-6 e TNF- α com um pior desempenho cognitivo executivo e queixas cognitivas subjetivas, respectivamente, em um modelo não ajustado. Após realizar o ajuste para fatores de confusão, esta associação não foi mais observada (STENFORS *et al.*, 2017).

Poucos estudos comparam cognição diretamente com neurotrofinas. O estudo de Fujiwara *et al.* (2021) demonstrou através de regressões logísticas que, os participantes com os níveis mais elevados de BDNF no *baseline*, foram associados a menores chances de declínio cognitivo através da avaliação pela escala *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) no *follow up*, quando comparados aqueles com níveis mais baixos de BDNF no *baseline* (FUJIWARA *et al.*, 2021).

Alguns estudos sugerem ainda que a relação entre a função cognitiva e sistema imunológico, bem como o neurotrófico podem diferir entre os sexos. Elderkin-Thompson *et al.* (2012) observou que as mulheres apresentavam maiores níveis periféricos de IL-6 e de prejuízos cognitivos, quando comparadas aos homens (ELDERKIN-THOMPSON *et al.*, 2012). Já Trollor *et al.* (2010) analisou diferentes citocinas e observou que somente níveis aumentados de TNF- α estavam relacionados a piora cognitiva, somente em mulheres (TROLLOR *et al.*, 2010). Contudo, outros dois estudos não observaram a relação do aumento dos níveis destas citocinas com pioras cognitivas relacionadas ao sexo, sugerindo que a interação ocorra de forma similar para ambos (SINGH-MANOUX *et al.*, 2014; WENNBERG *et al.*, 2019).

4.2.3 Transtorno depressivo maior, função cognitiva e biomarcadores

Quando tenta-se traçar uma relação entre cognição e TDM, uma série de revisões sistemáticas e metanálises evidenciam a diminuição no desempenho cognitivo com o aumento da gravidade do TDM. Além disso, também é observado que pacientes no primeiro episódio de TDM apresentam pior desempenho nos domínios cognitivos do que controles saudáveis (LEE *et al.*, 2012; MCDERMOTT & EBMEIER, 2009). Outros dois estudos de metanálise demonstraram que pacientes, mesmo em remissão, apresentaram déficits moderados nos domínios cognitivos de função executiva e atenção, quando comparados a controles saudáveis. Os autores também ressaltam que controles saudáveis superaram os pacientes com TDM em remissão em todos os domínios cognitivos, demonstrando a grande importância da detecção prévia e acompanhamento de pacientes com comprometimento cognitivo, acometidos pelo TDM (BORA *et al.*, 2013; ROCK *et al.*, 2014).

Sabendo que a disfunção cognitiva é um importante fator a ser analisada em sujeitos com TDM, estudos recentes visam elucidar os efeitos que biomarcadores, como citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) e neurotrofinas (BDNF, GDNF, NGF), exercem frente as disfunções cognitivas. Dois estudos demonstraram associação entre os níveis periféricos aumentados de IL-6 e TNF- α , com maiores prejuízos cognitivos em pacientes com TDM (DUIVIS *et al.*, 2013; SCHMIDT *et al.*, 2016). Em relação aos marcadores inflamatórios, dois estudos observaram uma correlação negativa entre os níveis séricos de IL-6 e cognição em sujeitos com depressão, através do instrumento MoCA (ALI *et al.*, 2018; QU *et al.*, 2019). Por outro lado, alguns autores não observaram associação entre as citocinas pró-inflamatórias e cognição, em pacientes com TDM (CHARLTON *et al.*, 2018; JIN *et al.*, 2020; KROGH *et al.*, 2014).

Em relação as neurotrofinas, ao relacionar o BDNF à cognição em sujeitos com TDM, um estudo observou uma correlação negativa entre níveis periféricos de BDNF e piora cognitiva, indicando a importância que esta neurotrofina apresenta no controle e manutenção da plasticidade e memória (DINIZ *et al.*, 2014). Contudo, outros estudos não observam essa correlação (DOLS *et al.*, 2015; ORAL *et al.*, 2012).

No estudo de Zhang *et al.* (2014) onde foi avaliada a relação entre o GDNF e a cognição em pacientes com TDM, observou-se que diminuições nos níveis séricos de GDNF tinham uma correlação positiva com a performance no *Wisconsin card-sorting test*, no domínio de nível conceitual, onde avalia a capacidade de utilizar novas informações e experiências anteriores para criar a concepção, e uma correlação negativa com o domínio de

erros preservativos, onde avalia-se a incapacidade de alterar a reação devido ao desconhecimento dos estímulos relevantes (ZHANG *et al.*, 2014).

Um estudo prospectivo de coorte, com um acompanhamento médio de 11,8 anos, avaliou marcadores inflamatórios, IL-6 e PCR, como preditores para sintomas cognitivos de depressão, através da escala *General Health Questionnaire*, e sua relação entre os sexos. No baseline, a PCR foi negativamente associada a sintomas cognitivos de depressão entre as mulheres, mas não entre os homens, o que se manteve durante o seguimento. Para IL-6 nenhuma associação foi observada em mulheres, enquanto uma associação positiva foi observada em homens. Quando analisados longitudinalmente, a PCR e a IL-6 foram preditores de sintomas cognitivos de depressão, somente em homens. (GIMENO *et al.*, 2009).

É nítida a falta de informações na literatura a respeito da interação entre citocinas e neurotrofinas com a cognição, em pacientes com TDM. Neste contexto, a compreensão da fisiopatologia, bem como a busca de biomarcadores prodrômicos torna-se importante, visto a grande relação entre prejuízos cognitivos com TDM, sendo necessária sua identificação precoce, a fim de evitar subdiagnósticos, diagnósticos tardios, bem como impedir a progressão destes transtornos, os quais geram grande incapacidade na população.

5 MÉTODO

5.1 Delineamento

Este foi um estudo longitudinal prospectivo, 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”, realizado em duas fases.

5.2 Caracterização dos sujeitos

5.2.1 População

Pacientes diagnosticados com TDM.

5.2.2 Amostragem

A primeira fase foi realizada no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) entre 2012 e 2015, incluindo sujeitos com diagnóstico de TDM, com idade entre 18 e 60 anos. A seleção 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. Foram incluídos nesta primeira fase, 598 sujeitos diagnosticados com TDM. Destes, 155 foram convidados e aceitaram realizar a coleta de sangue. A segunda fase ocorreu entre 2017 e 2018, em média de 3 anos após a primeira fase, onde todos os participantes da primeira fase foram convidados a participar.

5.2.3 Critérios de inclusão

Indivíduos com idades entre 18 e 60 anos com diagnóstico de TDM conforme avaliado pelo Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Plus) que aceitaram realizar coleta sanguínea na primeira fase do estudo (2012–2015), e indivíduos que responderam ao questionário *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment* (COBRA) na segunda fase do estudo (2017–2018).

5.2.4 Critérios exclusão

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

5.2.5 Cálculo amostral

A Tabela 2 mostra o cálculo amostral considerando um poder de 0,20 entre prejuízos cognitivos em pacientes com transtorno depressivo maior e biomarcadores, com um nível de significância de 5%. Um acréscimo de 10% no tamanho de amostra será considerado para futuro controle de fatores de confusão na análise de dados.

Devido à falta de trabalhos na literatura correlacionando os níveis séricos de BDNF e NGF à cognição, em sujeitos com TDM, não foi possível realizar o cálculo amostral para estes biomarcadores. Por fim, o tamanho amostral para o estudo será para o marcador que necessita de um maior número de sujeitos, conforme exposto na Tabela 2.

Tabela 2: Cálculo amostral através do coeficiente correlação obtido na literatura.

Biomarcador	Correlação	Amostra	Amostra com acréscimo de 10%	Referência
IL-6	$r = -0.700$	13	15	Qu <i>et al.</i> (2019)
TNF- α	$r = -0.400$	47	52	Schmidt <i>et al.</i> (2016)

BDNF	-	-	-	-
NGF	-	-	-	-
GDNF	r= - 0.423	47	52	Zhang <i>et al.</i> (2014)

5.3 Variáveis

5.3.1 Variável dependente

Avaliação subjetiva do desempenho cognitivo, através da *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment*, bem como avaliação objetiva do desempenho cognitivo, domínios de memória e atenção, através da Sequência de Números e Letras da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III).

5.3.2 Variáveis independentes

Tabela 3: Apresentação das variáveis independentes.

Variável	Tipo de variável	Coleta de dados
Sexo	Categórica dicotômica	Feminino Masculino
Idade	Numérica discreta	Anos completos
Escolaridade	Numérica discreta	Em anos de estudo
Classe socioeconômica	Categórica dicotômica	ABEP
Trabalho atual	Categórica dicotômica	Autorrelato
Uso de medicação psiquiatra	Categórica dicotômica	Autorrelato
Abuso/dependência de álcool	Categórica dicotômica	ASSIST
Abuso/dependência de tabaco	Categórica dicotômica	ASSIST
BDNF	Numérica contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em ng/mL

GDNF	Numérica contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em pg/mL
NGF	Numérica contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em pg/mL
IL-6	Numérica contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em pg/mL
TNF- α	Numérica contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em pg/mL

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; ASSIST – *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test*; ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

5.4 Procedimentos e Instrumentos

Características sociodemográficas: através do questionário com perguntas referentes a sexo, idade, estado civil, trabalho, escolaridade e nível socioeconômico (ABEP, 2008).

Abuso ou dependência de substâncias: através do instrumento *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST), o qual trata-se de um questionário estruturado, composto por oito perguntas sobre o uso de nove classes de substâncias psicoativas (tabaco, álcool, maconha, cocaína, estimulantes, sedativos, inalantes, alucinógenos e opiáceos). Cada resposta corresponde a um escore que varia de 0 a 4, sendo que a soma total de 0 a 20. Considera-se a faixa de escore de 0 a 3 como indicativa de uso ocasional, de 4 a 15 como indicativa de abuso e acima de 16 como sugestiva de dependência (HENRIQUE *et al.*, 2004).

Transtorno depressivo maior: foi avaliado através da *Mini-International Neuropsychiatric Interview Plus*. A MINI-plus é uma entrevista diagnóstica estruturada, baseada nos critérios do DSM-IV e do CID-10, desenvolvida em conjunto por psiquiatras e clínicos da Europa e Estados Unidos, que é destinada para a prática clínica, pesquisa em atenção primária e na psiquiatria. Sendo administrada em um curto período de tempo (aproximadamente 15 minutos), foi desenvolvida para suprir a necessidade de uma entrevista psiquiátrica estruturada curta, mas também precisa. A MINI é organizada por módulos diagnósticos independentes, elaborados de forma a otimizar a sensibilidade do instrumento, a despeito de um possível aumento de falso-positivos. No presente trabalho, foi utilizado o módulo A,

referente ao episódio depressivo maior (AMORIM, 2000). Além disso, a avaliação diagnóstica foi acompanhada por uma entrevista clínica com profissional treinado, para a realização do diagnóstico de TDM.

Sintomas depressivos: foi utilizado o *Beck Depression Inventory* (BDI), sendo um inventário de autorrelato de múltipla escolha com 21 itens, que avaliam um amplo espectro de sintomas depressivos. Os itens referem-se a sintomas psicológico-cognitivos e a sintomas somáticos. A pontuação total é obtida pela soma dos valores das sentenças, que variam de zero a 3. A pontuação total varia de zero a 63 pontos e pode ser usada para classificar a severidade dos sintomas, sendo que quanto maior a pontuação apresentada pelo indivíduo, maiores os sintomas depressivos (GOMES-OLIVEIRA, *et al.* 2012).

Queixas cognitivas: os participantes responderam na segunda etapa da avaliação o instrumento *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment* (COBRA). Este instrumento detecta queixas cognitivas subjetivas através do autorrelato do indivíduo (ROSA *et al.*, 2013). Este instrumento consiste em 16 itens, que avaliam as disfunções cognitivas subjetivas, como função executiva, velocidade de processamento, memória de trabalho, aprendizagem verbal e memória, atenção/concentração e rastreamento mental. O COBRA utiliza uma escala de 4 pontos para a avaliação de cada item, onde 0 = nunca, 1 = às vezes, 2 = frequentemente e 3 = sempre, e sua pontuação final é obtida através da soma da pontuação de cada item. Quanto maior a pontuação apresentada pelo indivíduo, maiores são as queixas cognitivas subjetivas que o mesmo apresenta. Neste estudo, foi utilizada a versão para a população brasileira (LIMA *et al.*, 2018).

Desempenho cognitivo: avaliado por meio da Sequência de Números e Letras da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III). Neste subteste, o examinador lê uma série de números e letras em voz alta, e o indivíduo repete primeiramente os números, em ordem crescente, e então as letras, em ordem alfabética. O subteste é composto por 7 itens. Cada item é constituído por três ensaios, cada um destes com uma sequência própria de números e letras. A interrupção do instrumento se dá após insucesso nos três ensaios de um mesmo item. A correção dos itens corresponde à soma das cotações dos ensaios, considerando o escore total do subteste como a soma das cotações dos vários itens. Este escore varia de 0 a 21 pontos, onde os maiores escores correspondem a maior desempenho cognitivo nos domínios de memória e atenção.

Apesar de não haver limite de tempo para o sujeito responder, o examinador lê um número ou letra por segundo. A Sequência de Números e Letras mede memória de trabalho,

manipulação mental, atenção, concentração e memória auditiva de curto prazo (WECHSLER, 2004).

Análises Bioquímicas: na primeira etapa do estudo foi realizada a coleta de sangue venoso. Esta coleta foi feita através da punção venosa de 10 mL de sangue, colocadas em um tubo a vácuo com ausência de anticoagulantes, após a entrevista do paciente, entre 8h00 e 11h00. Após a coleta, o sangue foi imediatamente centrifugado a 4000g por 10 min. O soro foi separado em microtubos e armazenado a -80°C até análise. Para a dosagem dos níveis séricos de IL-6, TNF- α , BDNF, GDNF e NGF utilizou-se a técnica de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), através de kits de imunoenensaio comercial (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., EUA). Os níveis séricos de IL-6, TNF- α , GDNF e NGF foram expressos em pg/mL e os níveis de BDNF foram expressos em ng/mL.

5.5 Coleta de Dados

As avaliações foram realizadas através de tablet PCs para a coleta dos dados. Os dados permaneceram armazenados nos tablets e PCs. O aplicativo Open Data Kit Collect 1.1.7 interpreta os questionários no formato *extensible markup language* (XML) e grava os dados coletados em pacotes XML individuais para cada sujeito que participe. 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, e exigem que o entrevistador preencha todas as questões pertinentes, evitando a perda de dados por descuido.

5.6 Análise dos Dados

A análise dos dados será realizada no programa SPSS 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA), para Windows e no programa GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, EUA). As características sociodemográficas e clínicas serão comparadas utilizando os testes χ^2 para variáveis categóricas e teste T ou análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas. A apresentação das medidas de posição e dispersão da amostra será realizada de acordo com a distribuição das variáveis de biomarcadores e escores do COBRA. As variáveis que apresentarem distribuição normal, terão seus dados apresentados por média e desvio padrão, sendo conduzida a análise através do teste T, ANOVA ou correlação de

Pearson. Todavia, as variáveis com distribuição não normal, serão apresentados por medianas e intervalos interquartis, sendo realizados testes de associações não paramétricos, *Mann-Whitney*, *Kruskal-Wallis* ou correlação de *Spearman*. Todas associações com $p < 0,05$ serão consideradas estatisticamente significativo.

5.6.1 Divulgação dos Resultados

Os resultados serão divulgados através da produção de artigos científicos e apresentação de trabalhos em congressos. Também será elaborado um parágrafo com os resultados, descrito de forma amigável a população que desconhece os métodos científicos, afim de divulgar os achados nas mídias sociais do grupo de pesquisa e do Programa de Pós-Graduação.

5.7 Aspectos Éticos

Todos os adultos jovens que participaram da primeira fase foram convidados a realizar uma nova entrevista. Os sujeitos que aceitaram participar de ambas as fases, foram informados sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. Os entrevistados com transtorno psiquiátrico foram encaminhados para tratamento na Clínica de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) na primeira fase. Na segunda fase, aqueles participantes que foram diagnosticados com TDM foram encaminhados para tratamento no serviço de saúde mais adequado para sua situação (CAPS, UBS, outros locais da rede de saúde do município). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel sob o número de protocolo 502.604.

5.7.1 Riscos

O presente trabalho apresenta baixo risco para o participante. Como riscos, o participante pode sentir-se incomodado a responder algum questionário aplicado. Pode ocorrer hematomas após a punção venosa, realizada na primeira fase do projeto.

5.7.2 Benefícios

Os participantes dos estudos obterão diagnóstico clínico especializado, realizado por profissionais devidamente treinados. Os encaminhamentos visam ser uma forma de agilizar a alocação adequada de pessoas que apresentam transtornos mentais.

6 CRONOGRAMA

Ações	2020		2021		2022
	1º Sem.	2º Sem.	1º Sem.	2º Sem.	1º Trim.
Revisão bibliográfica	X	X	X	X	X
Elaboração do projeto			X	X	
Análise dos resultados			X	X	
Qualificação				X	
Escrita do artigo				X	X
Defesa					X
Sem. – semestre. Trim. – trimestre. As atividades durante o segundo semestre de 2020 foram interrompidas momentaneamente devido a pandemia de Covid-19, assim, foi solicitado um período de prorrogação de bolsa para 2022.					

7 ORÇAMENTO

Devido ao estudo já ter sido finalizado e as dosagens bioquímicas já terem sido realizadas, os gastos previstos para o desenvolvimento do projeto serão: notebook (R\$ 2500,00) e provedor de internet (R\$ 3120,00), somando o total de R\$ 5620,00, os quais ficarão sob responsabilidade do pesquisador.

REFERÊNCIAS

- ABEP. **Brazilian Association of Research Companies.** 2008. Disponível em: <https://www.abep.org/criterio-brasil>. Acesso em: 10 out.
- ADZIC, M.; BRKIC, Z.; MITIC, M.; FRANCIJA, E. *et al.* Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-related Depression. **Curr Neuropharmacol**, 16, n. 2, p. 176-209, 2018.
- ALI, N. S.; HASHEM, A. H. H.; HASSAN, A. M.; SALEH, A. A. *et al.* Serum interleukin-6 is related to lower cognitive functioning in elderly patients with major depression<sup/>. **Aging Ment Health**, 22, n. 5, p. 655-661, 2018.
- ALOE, L.; PROPERZI, F.; PROBERT, L.; AKASSOGLU, K. *et al.* Learning abilities, NGF and BDNF brain levels in two lines of TNF-alpha transgenic mice, one characterized by neurological disorders, the other phenotypically normal. **Brain Res**, 840, n. 1-2, p. 125-137, 1999.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 22, p. 106-115, 2000.
- BLUTHÉ, R. M.; MICHAUD, B.; POLI, V.; DANTZER, R. Role of IL-6 in cytokine-induced sickness behavior: a study with IL-6 deficient mice. **Physiol Behav**, 70, n. 3-4, p. 367-373, 2000.
- BORA, E.; HARRISON, B. J.; YÜCEL, M.; PANTELIS, C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. **Psychol Med**, 43, n. 10, p. 2017-2026, 2013.
- BOURGOGNON, J. M.; CAVANAGH, J. The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. **Brain Neurosci Adv**, 4, p. 2398212820979802, 2020.
- BRACCI-LAUDIERO, L.; DE STEFANO, M. E. NGF in Early Embryogenesis, Differentiation, and Pathology in the Nervous and Immune Systems. **Curr Top Behav Neurosci**, 29, p. 125-152, 2016.
- BROMET, E.; ANDRADE, L. H.; HWANG, I.; SAMPSON, N. A. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Med**, 9, p. 90, 2011.
- CAPURON, L.; MILLER, A. H. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. **Pharmacol Ther**, 130, n. 2, p. 226-238, 2011.
- CARDENAS, H.; BOLIN, L. M. Compromised reactive microgliosis in MPTP-lesioned IL-6 KO mice. **Brain Res**, 985, n. 1, p. 89-97, 2003.
- CARVALHO, A. F.; MISKOWIAK, K. K.; HYPHANTIS, T. N.; KOHLER, C. A. *et al.* Cognitive dysfunction in depression - pathophysiology and novel targets. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, 13, n. 10, p. 1819-1835, 2014.
- CECI, F. M.; FERRAGUTI, G.; PETRELLA, C.; GRECO, A. *et al.* Nerve Growth Factor, Stress and Diseases. **Curr Med Chem**, 28, n. 15, p. 2943-2959, 2021.
- CHARLTON, R. A.; LAMAR, M.; ZHANG, A.; REN, X. *et al.* Associations between pro-inflammatory cytokines, learning, and memory in late-life depression and healthy aging. **Int J Geriatr Psychiatry**, 33, n. 1, p. 104-112, 2018.

- CHEN, L.; LI, X. S.; ZHENG, G. E.; XIE, G. J. *et al.* Peripheral blood BDNF-TrkB signaling in first-episode, drug-free patients with major depressive disorder and schizophrenia. **Neurosci Lett**, 714, p. 134618, 2020.
- CORTÉS, D.; CARBALLO-MOLINA, O. A.; CASTELLANOS-MONTIEL, M. J.; VELASCO, I. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells. **Front Mol Neurosci**, 10, p. 258, 2017.
- DA SILVA, S. K.; WIENER, C.; GHISLENI, G.; OSES, J. P. *et al.* Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder. **Brazilian Journal of Psychiatry**, 40, p. 361-366, 2018.
- DINIZ, B. S.; REYNOLDS, C. F., 3rd; BEGLEY, A.; DEW, M. A. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study. **J Psychiatr Res**, 49, p. 96-101, 2014.
- DINIZ, B. S.; TEIXEIRA, A. L.; MACHADO-VIEIRA, R.; TALIB, L. L. *et al.* Reduced serum nerve growth factor in patients with late-life depression. **Am J Geriatr Psychiatry**, 21, n. 5, p. 493-496, 2013.
- DOLS, A.; THESING, C. S.; BOUCKAERT, F.; OUDE VOSHAAR, R. C. *et al.* BDNF serum levels are not related to cognitive functioning in older depressed patients and controls. **Int Psychogeriatr**, 27, n. 4, p. 649-656, 2015.
- DOMENICI, E.; WILLÉ, D. R.; TOZZI, F.; PROKOPENKO, I. *et al.* Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. **PLoS One**, 5, n. 2, p. e9166, 2010.
- DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H. *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biol Psychiatry**, 67, n. 5, p. 446-457, 2010.
- DRUZHKOVA, T.; POCHIGAEVA, K.; YAKOVLEV, A.; KAZIMIROVA, E. *et al.* Acute stress response to a cognitive task in patients with major depressive disorder: potential metabolic and proinflammatory biomarkers. **Metab Brain Dis**, 34, n. 2, p. 621-629, 2019.
- DSM-5, A. P. A. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)**. Washington, DC: American Psychiatric Pub, 2013.
- DUIVIS, H. E.; VOGELZANGS, N.; KUPPER, N.; DE JONGE, P. *et al.* Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **Psychoneuroendocrinology**, 38, n. 9, p. 1573-1585, 2013.
- DWIVEDI, Y. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in late-life depression. **Am J Geriatr Psychiatry**, 21, n. 5, p. 433-449, 2013.
- ECONOMOS, A.; WRIGHT, C. B.; MOON, Y. P.; RUNDEK, T. *et al.* Interleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: the northern Manhattan study. **Neuroepidemiology**, 40, n. 4, p. 253-259, 2013.
- ELDERKIN-THOMPSON, V.; IRWIN, M. R.; HELLEMANN, G.; KUMAR, A. Interleukin-6 and memory functions of encoding and recall in healthy and depressed elderly adults. **Am J Geriatr Psychiatry**, 20, n. 9, p. 753-763, 2012.

ERICKSON, K. I.; PRAKASH, R. S.; VOSS, M. W.; CHADDOCK, L. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. **J Neurosci**, 30, n. 15, p. 5368-5375, 2010.

FABBRI, C.; HOSAK, L.; MÖSSNER, R.; GIEGLING, I. *et al.* Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. **World J Biol Psychiatry**, 18, n. 1, p. 5-28, 2017.

FIORE, M.; PROBERT, L.; KOLLIAS, G.; AKASSOGLOU, K. *et al.* Neurobehavioral alterations in developing transgenic mice expressing TNF-alpha in the brain. **Brain Behav Immun**, 10, n. 2, p. 126-138, 1996.

FISH, E. N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. **Nat Rev Immunol**, 8, n. 9, p. 737-744, 2008.

FUJIWARA, Y.; IHARA, K.; HACHISU, M.; SUZUKI, H. *et al.* Higher Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated With a Lower Risk of Cognitive Decline: A 2-Year Follow Up Study in Community-Dwelling Older Adults. **Front Behav Neurosci**, 15, p. 641608, 2021.

GALVEZ-CONTRERAS, A. Y.; CAMPOS-ORDONEZ, T.; LOPEZ-VIRGEN, V.; GOMEZ-PLASCENCIA, J. *et al.* Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. **Cytokine Growth Factor Rev**, 32, p. 85-96, 2016.

GHOSH, R.; GUPTA, R.; BHATIA, M. S.; TRIPATHI, A. K. *et al.* Comparison of efficacy, safety and brain derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients of major depressive disorder, treated with fluoxetine and desvenlafaxine. **Asian J Psychiatr**, 18, p. 37-41, 2015.

GIMENO, D.; KIVIMÄKI, M.; BRUNNER, E. J.; ELOVAINIO, M. *et al.* Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. **Psychol Med**, 39, n. 3, p. 413-423, 2009.

GOLDSTEIN, J. M.; HOLSEN, L.; HANDA, R.; TOBET, S. Fetal hormonal programming of sex differences in depression: linking women's mental health with sex differences in the brain across the lifespan. **Front Neurosci**, 8, p. 247, 2014.

GOMES-OLIVEIRA, M. H. *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 34, p. 389-394, 2012.

GÓMEZ-PALACIO-SCHJETNAN, A.; ESCOBAR, M. L. Neurotrophins and synaptic plasticity. **Curr Top Behav Neurosci**, 15, p. 117-136, 2013.

GROH, A.; JAHN, K.; WALTER, M.; HECK, J. *et al.* TNF- α Increase in a Cohort of Depressive Patients. **Dis Markers**, 2021, p. 8897421, 2021.

GUNSTAD, J.; BENITEZ, A.; SMITH, J.; GLICKMAN, E. *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. **J Geriatr Psychiatry Neurol**, 21, n. 3, p. 166-170, 2008.

HAAPAKOSKI, R.; MATHIEU, J.; EBMEIER, K. P.; ALENIOUS, H. *et al.* Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain Behav Immun**, 49, p. 206-215, 2015.

- HENRIQUE, I. F. S.; DE MICHELI, D.; LACERDA, R. B. d.; LACERDA, L. A. d. *et al.* Validation of the Brazilian version of alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST). **Revista da Associação Médica Brasileira**, 50, n. 2, p. 199-206, 2004.
- HONG, W.; FAN, J.; YUAN, C.; ZHANG, C. *et al.* Significantly decreased mRNA levels of BDNF and MEK1 genes in treatment-resistant depression. **Neuroreport**, 25, n. 10, p. 753-755, 2014.
- JANI, B. D.; MCLEAN, G.; NICHOLL, B. I.; BARRY, S. J. *et al.* Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. **Front Hum Neurosci**, 9, p. 18, 2015.
- JIANG, C.; SALTON, S. R. The Role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. **Transl Neurosci**, 4, n. 1, p. 46-58, 2013.
- JIN, K.; LU, J.; YU, Z.; SHEN, Z. *et al.* Linking peripheral IL-6, IL-1 β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression. **J Affect Disord**, 277, p. 204-211, 2020.
- KAUR, S.; GONZALES, M. M.; TARUMI, T.; VILLALPANDO, A. *et al.* Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Mediates the Relationship between Abdominal Adiposity and Executive Function in Middle Age. **J Int Neuropsychol Soc**, 22, n. 5, p. 493-500, 2016.
- KIM, J. M.; STEWART, R.; KIM, J. W.; KANG, H. J. *et al.* Changes in pro-inflammatory cytokine levels and late-life depression: A two year population based longitudinal study. **Psychoneuroendocrinology**, 90, p. 85-91, 2018.
- KLEIN, M. A.; MÖLLER, J. C.; JONES, L. L.; BLUETHMANN, H. *et al.* Impaired neuroglial activation in interleukin-6 deficient mice. **Glia**, 19, n. 3, p. 227-233, 1997.
- KÖHLER, O.; BENROS, M. E.; NORDENTOFT, M.; FARKOUH, M. E. *et al.* Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **JAMA Psychiatry**, 71, n. 12, p. 1381-1391, 2014.
- KROGH, J.; BENROS, M. E.; JØRGENSEN, M. B.; VESTERAGER, L. *et al.* The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. **Brain Behav Immun**, 35, p. 70-76, 2014.
- LEE, R. S.; HERMENS, D. F.; PORTER, M. A.; REDOBLADO-HODGE, M. A. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. **J Affect Disord**, 140, n. 2, p. 113-124, 2012.
- LEE, S. J.; BAEK, J. H.; KIM, Y. H. Brain-derived Neurotrophic Factor Is Associated with Cognitive Impairment in Elderly Korean Individuals. **Clin Psychopharmacol Neurosci**, 13, n. 3, p. 283-287, 2015.
- LI, M.; SOCZYNSKA, J. K.; KENNEDY, S. H. Inflammatory biomarkers in depression: an opportunity for novel therapeutic interventions. **Curr Psychiatry Rep**, 13, n. 5, p. 316-320, 2011.
- LIMA, F. M.; CARDOSO, T. A.; SERAFIM, S. D.; MARTINS, D. S. *et al.* Validity and reliability of the Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA) in Brazilian bipolar patients. **Trends in psychiatry and psychotherapy**, 40, p. 170-178, 2018.
- LIN, P. Y.; TSENG, P. T. Decreased glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with depression: a meta-analytic study. **J Psychiatr Res**, 63, p. 20-27, 2015.

- MARTINO, M.; ROCCHI, G.; ESCELSIOR, A.; CONTINI, P. *et al.* NGF serum levels variations in major depressed patients receiving duloxetine. **Psychoneuroendocrinology**, 38, n. 9, p. 1824-1828, 2013.
- MCDERMOTT, L. M.; EBMEIER, K. P. A meta-analysis of depression severity and cognitive function. **J Affect Disord**, 119, n. 1-3, p. 1-8, 2009.
- MCPHEE, G. M.; DOWNEY, L. A.; STOUGH, C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis. **Neurobiol Learn Mem**, 175, p. 107298, 2020.
- MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biol Psychiatry**, 65, n. 9, p. 732-741, 2009.
- MOLENDIJK, M. L.; SPINHOVEN, P.; POLAK, M.; BUS, B. A. *et al.* Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). **Mol Psychiatry**, 19, n. 7, p. 791-800, 2014.
- NAUMENKO, V. S.; BAZOVKINA, D. V.; SEMENOVA, A. A.; TSYBKO, A. S. *et al.* Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. **J Neurosci Res**, 91, n. 12, p. 1628-1638, 2013.
- OGŁODEK, E. A.; JUST, M. J.; SZROMEK, A. R.; ARASZKIEWICZ, A. Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. **Pharmacol Rep**, 68, n. 5, p. 945-951, 2016.
- ORAL, E.; CANPOLAT, S.; YILDIRIM, S.; GULEC, M. *et al.* Cognitive functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. **Brain Res Bull**, 88, n. 5, p. 454-459, 2012.
- OTTE, C.; GOLD, S. M.; PENNINX, B. W.; PARIANTE, C. M. *et al.* Major depressive disorder. **Nat Rev Dis Primers**, 2, p. 16065, 2016.
- OWENS, M.; HERBERT, J.; JONES, P. B.; SAHAKIAN, B. J. *et al.* Elevated morning cortisol is a stratified population-level biomarker for major depression in boys only with high depressive symptoms. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 111, n. 9, p. 3638-3643, 2014.
- PALLAVI, P.; SAGAR, R.; MEHTA, M.; SHARMA, S. *et al.* Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. **J Affect Disord**, 150, n. 2, p. 415-423, 2013.
- PAN, Z.; PARK, C.; BRIETZKE, E.; ZUCKERMAN, H. *et al.* Cognitive impairment in major depressive disorder. **CNS Spectr**, 24, n. 1, p. 22-29, 2019.
- PENKOWA, M.; MOLINERO, A.; CARRASCO, J.; HIDALGO, J. Interleukin-6 deficiency reduces the brain inflammatory response and increases oxidative stress and neurodegeneration after kainic acid-induced seizures. **Neuroscience**, 102, n. 4, p. 805-818, 2001.
- PETTIGREW, L. C.; KRYSCIO, R. J.; NORRIS, C. M. The TNF α -Transgenic Rat: Hippocampal Synaptic Integrity, Cognition, Function, and Post-Ischemic Cell Loss. **PLoS One**, 11, n. 5, p. e0154721, 2016.

- PITYCHOUTIS, P. M.; PAPADOPOULOU-DAIFOTI, Z. Of depression and immunity: does sex matter? **Int J Neuropsychopharmacol**, 13, n. 5, p. 675-689, 2010.
- POLYAKOVA, M.; STUKE, K.; SCHUEMBERG, K.; MUELLER, K. *et al.* BDNF as a biomarker for successful treatment of mood disorders: a systematic & quantitative meta-analysis. **J Affect Disord**, 174, p. 432-440, 2015.
- POO, M. M. Neurotrophins as synaptic modulators. **Nat Rev Neurosci**, 2, n. 1, p. 24-32, 2001.
- POWER, M. L.; SCHULKIN, J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. **Br J Nutr**, 99, n. 5, p. 931-940, 2008.
- QU, N.; ZHANG, S. F.; XIA, B.; XIE, J. Z. *et al.* Sex difference in IL-6 modulation of cognition among Chinese individuals with major depressive disorder. **J Clin Neurosci**, 70, p. 14-19, 2019.
- RAJKOWSKA, G.; MIGUEL-HIDALGO, J. J. Gliogenesis and glial pathology in depression. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, 6, n. 3, p. 219-233, 2007.
- RAMSEY, J. M.; COOPER, J. D.; BOT, M.; GUEST, P. C. *et al.* Sex Differences in Serum Markers of Major Depressive Disorder in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **PLoS One**, 11, n. 5, p. e0156624, 2016.
- ROCK, P. L.; ROISER, J. P.; RIEDEL, W. J.; BLACKWELL, A. D. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. **Psychol Med**, 44, n. 10, p. 2029-2040, 2014.
- ROSA, A. R.; MERCADÉ, C.; SÁNCHEZ-MORENO, J.; SOLÉ, B. *et al.* Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). **Journal of Affective Disorders**, 150, n. 1, p. 29-36, 2013.
- SANTOFT, F.; HEDMAN-LAGERLÖF, E.; SALOMONSSON, S.; LINDSÄTER, E. *et al.* Inflammatory cytokines in patients with common mental disorders treated with cognitive behavior therapy. **Brain Behav Immun Health**, 3, p. 100045, 2020.
- SCHMIDT, F. M.; SCHRÖDER, T.; KIRKBY, K. C.; SANDER, C. *et al.* Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. **Psychiatry Res**, 239, p. 85-91, 2016.
- SHARMA, A. N.; DA COSTA E SILVA, B. F.; SOARES, J. C.; CARVALHO, A. F. *et al.* Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. **J Affect Disord**, 197, p. 9-20, 2016.
- SHI, Y.; LUAN, D.; SONG, R.; ZHANG, Z. Value of peripheral neurotrophin levels for the diagnosis of depression and response to treatment: A systematic review and meta-analysis. **Eur Neuropsychopharmacol**, 41, p. 40-51, 2020.
- SIMJANOSKI, M.; JANSEN, K.; MONDIN, T. C.; PEDROTTI MOREIRA, F. *et al.* Cognitive complaints in individuals recently diagnosed with bipolar disorder: A cross-sectional study. **Psychiatry Res**, 300, p. 113894, 2021.
- SIMPSON, E. E.; HODKINSON, C. F.; MAYLOR, E. A.; MCCORMACK, J. M. *et al.* Intracellular cytokine production and cognition in healthy older adults. **Psychoneuroendocrinology**, 38, n. 10, p. 2196-2208, 2013.

- SINGH-MANOUX, A.; DUGRAVOT, A.; BRUNNER, E.; KUMARI, M. *et al.* Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. **Neurology**, 83, n. 6, p. 486-493, 2014.
- SPARKMAN, N. L.; BUCHANAN, J. B.; HEYEN, J. R.; CHEN, J. *et al.* Interleukin-6 facilitates lipopolysaccharide-induced disruption in working memory and expression of other proinflammatory cytokines in hippocampal neuronal cell layers. **J Neurosci**, 26, n. 42, p. 10709-10716, 2006.
- SPEIRS, I. C.; TRONSON, N. C. Sex differences in hippocampal cytokines after systemic immune challenge. **Biorxiv**, p. 378257, 2018.
- STENFORS, C. U. D.; JONSDOTTIR, I. H.; MAGNUSSON HANSON, L. L.; THEORELL, T. Associations between systemic pro-inflammatory markers, cognitive function and cognitive complaints in a population-based sample of working adults. **J Psychosom Res**, 96, p. 49-59, 2017.
- STRAWBRIDGE, R.; ARNONE, D.; DANESE, A.; PAPADOPOULOS, A. *et al.* Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. **Eur Neuropsychopharmacol**, 25, n. 10, p. 1532-1543, 2015.
- STRAWBRIDGE, R.; YOUNG, A. H.; CLEARE, A. J. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. **Neuropsychiatr Dis Treat**, 13, p. 1245-1262, 2017.
- TAKEBAYASHI, M.; HISAOKA, K.; NISHIDA, A.; TSUCHIOKA, M. *et al.* Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. **Int J Neuropsychopharmacol**, 9, n. 5, p. 607-612, 2006.
- THOENEN, H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity. **Prog Brain Res**, 128, p. 183-191, 2000.
- TROLLOR, J. N.; SMITH, E.; BAUNE, B. T.; KOCHAN, N. A. *et al.* Systemic inflammation is associated with MCI and its subtypes: the Sydney Memory and Aging Study. **Dement Geriatr Cogn Disord**, 30, n. 6, p. 569-578, 2010.
- TSENG, P. T.; LEE, Y.; LIN, P. Y. Age-associated decrease in serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels in patients with major depressive disorder. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 40, p. 334-339, Jan 10 2013.
- WECHSLER, D. WAIS III - Escala de inteligência Wechsler para adultos. 1 ed. Casa do Psicólogo: 2004.
- WENNERBERG, A. M. V.; HAGEN, C. E.; MACHULDA, M. M.; KNOPMAN, D. S. *et al.* The Cross-sectional and Longitudinal Associations Between IL-6, IL-10, and TNF α and Cognitive Outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, 74, n. 8, p. 1289-1295, 2019.
- World Health Organization. **Depression**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 10 de out.
- WIENER, C. D.; DE MELLO FERREIRA, S.; PEDROTTI MOREIRA, F.; BITTENCOURT, G. *et al.* Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk. **J Affect Disord**, 184, p. 245-248, 2015.

YOUNG, E.; KORSZUN, A. Sex, trauma, stress hormones and depression. **Mol Psychiatry**, 15, n. 1, p. 23-28, 2010.

ZHANG, X.; RU, B.; SHA, W.; XIN, W. *et al.* Performance on the Wisconsin card-sorting test and serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. **Asia Pac Psychiatry**, 6, n. 3, p. 302-307, 2014.

ZHANG, X.; ZHANG, Z.; SHA, W.; XIE, C. *et al.* Effect of treatment on serum glial cell line-derived neurotrophic factor in bipolar patients. **J Affect Disord**, 126, n. 1-2, p. 326-329, 2010.

PARTE II – ARTIGO

Artigo a ser submetido para a revista *Brain, Behavior, and Immunity*,

Fator de impacto: 7,217

Níveis séricos de GDNF como preditor de queixas cognitivas subjetivas em sujeitos com Transtorno Depressivo Maior

Pedro Borges de Souza¹, Taiane de Azevedo Cardoso², Thaise Campos Mondin³, Luciano Dias de Matos Souza¹, Ricardo Azevedo da Silva¹, Andressa Schneider Lobato¹, Jean Pierre Oses⁴, Carolina David Wiener¹, Karen Jansen¹, Fernanda Pedrotti Moreira^{1*}

¹ Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento – Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS, Brasil;

² Departamento de Psiquiatria e Neurociências Comportamentais – Universidade McMaster Hamilton, ON, Canadá;

³ Pró-Reitoria de Assuntos Estudantis (PRAE) – Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil;

⁴ Instituto de Ciências Biológicas (ICB) – Universidade Federal do Rio Grande (FURG), Rio Grande, RS, Brasil.

***Autor correspondente**

Fernanda Pedrotti Moreira (fepedrotti@gmail.com)

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

Rua Gonçalves Chaves 373, sala 324C

96015560

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Phone: +55 53 2128 8031

Highlights

Citocinas e neurotrofinas não estão correlacionadas à cognição nos sujeitos com TDM;

Foi encontrado diferença entre os sexos apenas para queixas cognitivas subjetivas e não desempenho objetivo;

Somente o GDNF está correlacionado à queixa cognitiva subjetiva em homens com TDM;

O desempenho cognitivo objetivo não se correlaciona aos biomarcadores entre os sexos.

Resumo

O transtorno depressivo maior (TDM) é o transtorno psiquiátrico mais prevalente no mundo, apresentando como característica marcante a disfunção cognitiva, podendo gerar disfunção ocupacional e social. Evidências vêm mostrando a associação do sistema neurotrófico e inflamatório na fisiopatologia do TDM, bem como sua influência na disfunção cognitiva. Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é identificar biomarcadores séricos prodrômicos correlacionados a cognição em pacientes com TDM, bem como a relação entre os sexos. Este estudo foi conduzido a partir de um estudo maior, realizado em duas etapas. A primeira etapa incluiu participantes com diagnóstico de TDM realizado através da *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus*, com idade entre 18 e 60 anos. A segunda fase ocorreu após três anos. A coleta sanguínea foi realizada somente no *baseline*. No *follow up*, foi aplicado o *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA)*, bem como a Sequência de Números e Letras da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III) para avaliação de queixas cognitivas subjetivas e cognição objetiva, através dos domínios de memória e atenção, respectivamente. Para dosagem dos níveis séricos de interleucina 6, fator de necrose tumoral alfa, fator neurotrófico derivado do cérebro, fator de crescimento neural e fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) utilizou-se kits comerciais de imunoensaio. A amostra total para o presente estudo foi de 155 participantes, sendo 30 homens e 125 mulheres. Na amostra total, nenhum biomarcador foi correlacionado às queixas cognitivas e aos domínios cognitivos de memória e atenção. No entanto, ao estratificar a amostra por sexo, obteve-se uma correlação negativa ($r = -0.339$; $p = 0.039$), somente entre GDNF e COBRA no grupo dos homens. Nossos resultados demonstram que o GDNF pode ser um marcador para detecção precoce de queixas cognitivas subjetivas em homens com TDM, o que poderia auxiliar no diagnóstico clínico prévio deste prejuízo em sujeitos com TDM.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior, Disfunção cognitiva, Biomarcadores, Neurotrofinas, Citocinas pró-inflamatórias, BDNF, GDNF, NGF, IL-6, TNF- α .

Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é o transtorno psiquiátrico com maior prevalência mundial, afetando em torno de 5% a 6% da população, sendo cerca de duas vezes mais prevalente nas mulheres, além de ser grande causa de incapacidade, morbidade e mortalidade (BROMET *et al.*, 2011; WHO, 2021).

Devido a depressão apresentar uma complexa patogênese, diversas hipóteses vêm sendo sugeridas para tentar descrevê-la. As hipóteses de que o sistema inflamatório e neurotrófico estariam envolvidos na fisiopatologia da depressão vêm ganhando força à medida que mais estudos estão sendo publicados.

As citocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina 6 (IL-6) e o Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α), desencadeiam diversas cascatas de sinalização e transcrição de genes, podendo causar alterações nos níveis de monoaminas, redução nos níveis de neurotrofinas, aumento de excitotoxicidade neuronal e prejudicando as vias endócrinas autorregulatórias (ADZIC *et al.*, 2018; DRUZHKOVA *et al.*, 2019; FABBRI *et al.*, 2017; LI *et al.*, 2011; MILLER *et al.*, 2009). A homeostase entre os mecanismos pró e antiinflamatórios no SNC dependem principalmente da micróglia e dos astrócitos. As citocinas estimulam a liberação de glutamato dos astrócitos e promovem uma regulação negativa dos transportadores de glutamato, bem como convertem a quinurenina em ácido quinolínico na microglia, produzindo um aumento na excitotoxicidade neuronal, e reduzindo os níveis de neurotrofinas (LI *et al.*, 2011). Além disso, também ocorre a liberação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que, junto aos mecanismos mencionados anteriormente, podem contribuir para a depressão através de um estado de excitotoxicidade cerebral e supressão da neurogênese e fatores de proteção, como as neurotrofinas (CAPURON & MILLER, 2011; LI *et al.*, 2011; PITSILLOU *et al.*, 2020; RAJKOWSKA & MIGUEL-HIDALGO, 2007).

As neurotrofinas por sua vez, desempenham um papel importante na proliferação celular, manutenção da migração no desenvolvimento do sistema nervoso central, integridade estrutural dos neurônios e neurogênese, sugerindo que as neurotrofinas são fatores importantes ao longo da vida (PEDROTTI MOREIRA *et al.*, 2019). Estas moléculas são indispensáveis para a formação de conexões neurais a longo prazo (GÓMEZ-PALACIO-SCHJETNAN & ESCOBAR, 2013; POO, 2001). Elas auxiliam a propagar a atividade neural e iniciar processos moleculares para fortalecer as conexões sinápticas, conhecido como

sinaptogênese (MCPHEE *et al.*, 2020). Consequentemente, alguns estudos mostraram que sujeitos com baixas concentrações periféricas de neurotrofinas têm pior desempenho em testes cognitivos (ERICKSON *et al.*, 2010; GUNSTAD *et al.*, 2008; KAUR *et al.*, 2016), do que aqueles com concentrações mais elevadas, sugerindo que os níveis periféricos de neurotrofinas podem ser um indicador útil da saúde do SNC.

A disfunção cognitiva é uma característica marcante associada ao TDM. Indivíduos com TDM tendem a apresentar prejuízos cognitivos progressivos, que podem persistir mesmo após a remissão da doença, sendo o seu diagnóstico um alvo importante (CARVALHO *et al.*, 2014). Tenta-se então traçar uma relação entre a disfunção cognitiva com biomarcadores, tanto na população geral, bem como em sujeitos com TDM. Observa-se que os prejuízos cognitivos tendem a se correlacionar de forma positiva com as citocinas pró-inflamatórias, bem como de forma negativa com as neurotrofinas, em ambas as populações (DINIZ *et al.*, 2014; DUIVIS *et al.*, 2013; FUJIWARA *et al.*, 2021; QU *et al.*, 2019; STENFORS *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2014). No entanto, estudos que avaliem marcadores inflamatórios e neurotróficos como potenciais preditores para a disfunção cognitiva, ainda são escassos.

É importante salientar ainda que, poucos estudos sugerem uma associação destes biomarcadores ao sexo, relacionando-os tanto ao TDM, quanto a cognição. Apesar do risco de desenvolvimento de TDM ser maior no sexo feminino, a associação dos biomarcadores entre os sexos ainda não está clara. Mudanças periféricas no estado inflamatório, estresse oxidativo, marcadores metabólicos, neurotrofinas e fatores endócrinos em sujeitos com TDM são considerados biomarcadores potenciais, onde diferenças relacionadas ao sexo são mencionadas (DE AZEVEDO CARDOSO *et al.*, 2014; DOMENICI *et al.*, 2010; FISH, 2008; POWER; SCHULKIN, 2008; RAMSEY *et al.*, 2016). Alguns estudos têm encontrados diferenças entre os níveis de citocinas pró-inflamatórias em homens e mulheres com TDM, onde observa-se que estas moléculas se apresentam mais elevadas no grupo dos homens (RAMSEY *et al.*, 2016). Já os fatores neurotróficos, há uma ambiguidade nos achados, contudo o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e o Fator de Crescimento Neural (NGF) parecem estar reduzidos em mulheres com TDM (CHEN *et al.*, 2020; OGŁODEK *et al.*, 2016; PALLAVI *et al.*, 2013), bem como uma tendência para o Fator Neurotrófico Derivado da Glia (GDNF) estar reduzido em homens com TDM (TAKEBAYASHI *et al.*, 2006). No entanto, estudos que associem as neurotrofinas com a

cognição estratificando a amostra por sexo são inexistentes, o que ressalta o diferencial do presente estudo.

É de suma importância evidenciar as mudanças periféricas nos biomarcadores ligadas ao sexo nos processos biológicos no TDM, pois isto implica no desenvolvimento de novos biomarcadores para diagnóstico do TDM, bem como de características associadas ao TDM, como o prejuízo cognitivo. Neste contexto, a busca de biomarcadores prodrômicos torna-se importante, visto a grande relação de déficits cognitivos em sujeitos com TDM, no intuito de buscar novas formas de diagnóstico, além de prevenir a progressão destes transtornos (MAC GIOLLABHUI, 2021; MCPHEE *et al.*, 2020). Dessa maneira, o objetivo do presente estudo é identificar biomarcadores séricos prodrômicos correlacionados a cognição em pacientes com TDM, bem como as diferenças relacionadas ao sexo.

Metodologia

Participantes

Este estudo foi conduzido a partir de um estudo de maior prospectivo, apresentando sua descrição completa em publicação prévia (DE AZEVEDO CARDOSO *et al.*, 2020; PEDROTTI MOREIRA *et al.*, 2019). A primeira etapa do estudo incluiu 585 participantes com diagnóstico de TDM, com idades entre 18 e 60 anos, sendo realizada no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), entre 2012 e 2015. A segunda etapa do estudo deu-se entre 2017 e 2018, com uma média de aproximadamente 3 anos após a primeira etapa.

Todos os participantes que concordaram em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido e quando julgou-se necessário, foram encaminhados para tratamento apropriado. Foram excluídos os participantes que foram incapazes de compreender os instrumentos utilizados e que recusaram coleta de sangue na primeira etapa, bem como aqueles que não responderam ao COBRA na segunda etapa. Desta forma, o presente artigo apresentou uma amostra final de 155 participantes. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPel sob o número de protocolo 502.604.

Instrumentos

Na primeira etapa do estudo, foram coletados os dados sociodemográficos da amostra (sexo, idade, anos de estudo, classificação socioeconômica de acordo com a

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa - ABEP) (ABEP, 2008). A ABEP baseia-se nos bens materiais e escolaridade do chefe da família. Para esta classificação, utiliza-se uma escala de classe econômica (A, B, C, D e E), onde “A” indica uma classe econômica superior, e “E” uma classe econômica inferior. Para fins de análise, esta variável foi categorizada em classe alta (A/B) e classe baixa (C/D/E). Para avaliação do uso atual de medicamentos psiquiátricos utilizou-se perguntas de autorrelato. Com a finalidade de avaliar o abuso ou dependência de álcool e tabaco, foi utilizado o *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST). Para fins de análise, escores acima de 4 pontos foram considerados como abuso/dependência (HENRIQUE *et al.*, 2004).

Foi utilizado o *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus* (MINI-Plus) (AMORIM *et al.*, 1998), para o diagnóstico de TDM. Além disso, o diagnóstico era acompanhado de entrevista clínica com psicólogos qualificados e treinados, considerado o padrão ouro neste tipo de avaliação. Em caso de dúvida no diagnóstico, os pacientes eram reavaliados por um psiquiatra experiente para confirmar ou refutar o diagnóstico. Para avaliação dos sintomas depressivos, foi utilizado o *Beck Depression Inventory* (BDI), sendo um inventário de autorrelato de múltipla escolha com 21 itens, usado para medir a gravidade da depressão. A pontuação total varia de zero a 63 pontos e pode ser usada para classificar a severidade dos sintomas, sendo que quanto maior a pontuação apresentada pelo indivíduo, maiores os sintomas depressivos (GOMES-OLIVEIRA, *et al.* 2012). A escala também é capaz de classificar a severidade de acordo com a pontuação obtida. Para o presente artigo, sujeitos com pontuações entre 0 e 13 foram considerados como eufímicos e aqueles com pontuações acima de 14 foram considerados em episódio depressivo.

Os participantes responderam, na segunda etapa da avaliação, ao instrumento *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment* (COBRA), validado para o Brasil (LIMA *et al.*, 2018). Este instrumento consiste em 16 itens, que avaliam as disfunções cognitivas subjetivas através do autorrelato, como função executiva, velocidade de processamento, memória de trabalho, aprendizagem verbal e memória, atenção/concentração e rastreamento mental. O COBRA utiliza uma escala de 4 pontos para a avaliação de cada item, com escore variando de 0 a 48, no qual quanto maior a pontuação apresentada pelo indivíduo, maiores são as queixas cognitivas subjetivas (LIMA *et al.*, 2018). O desempenho cognitivo objetivo foi obtido por meio da Sequência de Números e Letras da Escala Wechsler de Inteligência para Adultos (WAIS-III). A Sequência de Números e Letras avalia os domínios de memória e atenção, como a memória de trabalho, manipulação mental,

atenção, concentração e memória auditiva de curto prazo. O subteste consiste em sete itens, e cada item tem três tentativas, resultando em uma pontuação total que varia de 0 a 21 pontos, onde maiores pontuações, representam melhor desempenho cognitivo (WECHSLER, 2004).

Análises Bioquímicas

Somente na primeira etapa do estudo foi realizada a coleta de sangue venoso. Esta coleta foi feita através da punção venosa de 10 mL de sangue, colocadas em um tubo a vácuo com ausência de anticoagulantes, após a entrevista do paciente, entre 8h00 e 11h00. Após a coleta, o sangue foi imediatamente centrifugado a 4000g por 10 min. O soro foi separado em microtubos e armazenado a -80°C até análise. Para a dosagem dos níveis séricos de IL-6, TNF- α , BDNF, GDNF e NGF utilizou-se um kit de imunoensaio comercial (DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc., EUA). Os níveis séricos de IL-6, TNF- α , GDNF e NGF foram expressos em pg/mL e os níveis de BDNF foram expressos em ng/mL.

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS 27.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA) e o GRAPHPAD PRISM 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, EUA). Para avaliar a diferença entre os grupos em relação as características clínicas e sociodemográficas, foi realizada as análises através dos testes de Mann-Whitney e correlação de Spearman, pois níveis séricos de IL-6, TNF- α , BDNF, GDNF, e NGF, bem como os escores do COBRA não apresentaram uma distribuição paramétrica. Os dados foram apresentados por mediana e intervalo interquartil 25/75, e coeficiente de correlação de Spearman. Os resultados com p-valor <0.05 foram considerados estatisticamente significativos.

Resultados

A amostra total do estudo foi de 155 participantes, diagnosticados inicialmente com TDM, os quais foram estratificados em dois grupos através do sexo, sendo 30 homens e 125 mulheres. A média de idade dos homens foi de 38.73 ± 10.34 anos, já a das mulheres foi de 38.98 ± 11.22 anos. O grupo dos homens possuía uma média de 12.13 ± 2.89 anos de estudo, já o grupo das mulheres possuía uma média de 10.99 ± 3.20 anos de estudo. No grupo dos homens, 63.30% pertenciam à classe socioeconômica mais alta (A+B), já no grupo das

mulheres, 48.00% pertenciam à classe socioeconômica mais alta (A+B). O uso de medicação psiquiátrica e o abuso/dependência de substâncias entre os sexos estão descritos na Tabela 1.

Não se obteve associação estatisticamente significativa quando relacionado COBRA com as variáveis sociodemográficas em ambos os grupos, tampouco quando relacionou-se os níveis séricos de GDNF com estas variáveis, como apresentado na Tabela 1. Não foi realizada a análise ajustada para idade, pois sua associação com o GDNF apresentou um $p > 0.200$ (dados não demonstrados). Como demonstrado na Tabela 1, O BDI e o COBRA se correlacionam positivamente no grupo dos homens ($p < 0.001$; $r = 0.700$) e no grupo das mulheres ($p < 0.001$; $r = 0.769$). Vale salientar que após utilizar o ponto de corte para classificar os sujeitos em eufímicos ou em episódio depressivo, verificou-se que todos os homens estavam em um episódio depressivo atual. Por outro lado, o BDI não se correlacionou com os níveis séricos de GDNF nem nas mulheres ($p = 0.534$; $r = -0.056$), e nem nos homens ($p = 0.199$; $r = -0.241$). Sendo assim, o BDI não foi levado para uma análise ajustada.

Na amostra total, os níveis séricos de GDNF, analisados no baseline, foram de 9.44 (6.86 – 21.93) pg/mL. Ao estratificarmos a amostra por sexo, os homens apresentaram uma mediana de 8.30 (6.97 – 19.88) pg/mL, enquanto as mulheres apresentaram uma mediana de 9.44 (6.87 – 21.51) pg/mL ($p = 0.400$). Os escores do COBRA no grupo dos homens foi de 6.50 (5.00 – 21.00) e no grupo das mulheres 11.00 (6.00 – 21.00) ($p = 0.138$). Para verificar nossa hipótese principal, nós correlacionamos os níveis dos biomarcadores com os escores obtidos no instrumento COBRA no *follow up*. Na amostra total, nenhum biomarcador foi correlacionado ao COBRA. A Figura 1A mostra que não houve correlação entre o GDNF e o COBRA na amostra total. Ao estratificarmos nossa amostra por sexo, obteve-se uma correlação negativa entre o COBRA e os níveis séricos de GDNF ($r = -0.339$; $p = 0.039$) no grupo dos homens (Figura 1B), todavia, no grupo das mulheres não apresentou resultados estatisticamente significativos ($r = 0.003$; $p = 0.977$) (Figura 1C).

Ao realizar correlação entre os escores da subescala cognitiva do WAIS-III com os marcadores bioquímicos (IL-6, TNF- α , BDNF, GDNF e NGF), não foi observado nenhum resultado significativo ($p > 0.05$), tanto na amostra total, quanto na estratificação por sexo (resultados não demonstrados).

Discussão

Este estudo teve como objetivo identificar biomarcadores séricos prodrômicos correlacionados a queixas cognitivas subjetivas em pacientes com TDM. Os nossos resultados demonstraram que dentre os biomarcadores avaliados (IL-6, TNF- α , BDNF, GDNF, NGF), o GDNF pode ser sugerido como um biomarcador prodrômico para queixas cognitivas subjetivas somente em homens com TDM, pois quanto menores os níveis séricos de GDNF no baseline, maiores foram os escores de COBRA neste grupo no *follow up*.

Nossa hipótese inicial era de que uma redução nos níveis séricos de neurotrofinas, bem como um aumento nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias no *baseline*, poderiam ser preditores de um déficit na cognição *follow up*. Alguns estudos vêm demonstrando o papel da diminuição dos níveis de neurotrofinas (BDNF, GDNF e NGF) (CHEN *et al.*, 2020; SHARMA *et al.*, 2016; WIENER *et al.*, 2015), bem como o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- α) (DOWLATI *et al.*, 2010; HAAPAKOSKI *et al.*, 2015; STRAWBRIDGE *et al.*, 2015), onde estes marcadores poderiam estar associados ao TDM. As neurotrofinas também parecem apresentar uma relação com a disfunção cognitiva, onde uma recente metanálise evidenciou que estas moléculas aparentemente apresentam-se diminuídas em sujeitos que apresentam algum déficit cognitivo (MCPHEE *et al.*, 2020). Seu papel a nível de SNC no aprendizado e memória é amplamente difundido, pois possuem grande potencial neurogênico e sinaptogênico, modulando a força e o número de conexões sinápticas (DWIVEDI, 2013; JIANG & SALTON, 2013; MCPHEE *et al.*, 2020; THOENEN, 2000). Observando a importância das neurotrofinas na homeostasia do SNC, principalmente no âmbito da aprendizagem e memória (MCPHEE *et al.*, 2020), além de estudos prévios observarem que sujeitos com TDM tendem a apresentar níveis reduzidos destas moléculas (GALVEZ-CONTRERAS *et al.*, 2016), postulamos que uma redução dos níveis séricos de neurotrofinas poderiam ser preditores de queixas e desempenho cognitivo (domínios de memória e atenção) em nossa amostra com sujeitos diagnosticados com TDM. É importante salientar que a disfunção cognitiva é uma característica intimamente associada ao TDM, sendo importante elucidar o papel que estas moléculas apresentam no organismo, e seu possível uso como biomarcadores prodrômicos para a presença de déficits cognitivos em sujeitos que apresentam TDM.

No entanto, nós não encontramos um resultado significativo ao correlacionar os níveis séricos de neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias com queixas cognitivas e os domínios de memória e atenção no desempenho cognitivo na amostra total. Somente após a estratificação da amostra por sexo, foi observada uma correlação negativa entre GDNF e queixas cognitivas subjetivas para o grupo dos homens. Aparentemente, nosso estudo parece ser o único a avaliar de forma longitudinal a correlação entre neurotrofinas e prejuízo cognitivo subjetivo em uma amostra de sujeitos com TDM, observando uma diferença entre os sexos. A avaliação de biomarcadores através da estratificação por sexo é de suma importância, pois auxilia a evidenciar se algum biomarcador apresenta ligação ao sexo. Apesar de a literatura demonstrar que a depressão é mais prevalente entre as mulheres, as diferenças nas respostas de homens e mulheres frente a processos biológicos ligados ao TDM, como o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, resposta inflamatória, e desregulação neurotrófica ainda não foi elucidada, tampouco há uma resposta consistente das taxas de TDM serem elevadas nas mulheres (PITYCHOUTIS & PAPADOPOULOU-DAIFOTI, 2010; RAMSEY *et al.*, 2016).

Quando se observa a influência do sexo sobre os biomarcadores, alguns estudos encontraram que os marcadores inflamatórios estão mais associados ao sexo masculino em sujeitos com TDM, pois os homens seriam mais propensos a um estado inflamatório do que as mulheres (PITYCHOUTIS & PAPADOPOULOU-DAIFOTI, 2010; RAMSEY *et al.*, 2016), pois a testosterona é capaz de suprimir o sistema imune nos homens, e os estrogênios fortalecerem o sistema imune das mulheres (FISH, 2008; NUNN *et al.*, 2009; PITYCHOUTIS & PAPADOPOULOU-DAIFOTI, 2010). Além disso, diferenças genéticas também poderiam interferir, pois os fatores imunológicos estariam ligados ao cromossomo X, e devido as mulheres apresentarem dois destes cromossomos, apresentariam um sistema mais imunocompetente (FISH, 2008). Já o BDNF e NGF apresentariam menores níveis em mulheres com TDM, quando comparado ao grupo dos homens com TDM (CHEN *et al.*, 2020; OGŁODEK *et al.*, 2016; PALLAVI *et al.*, 2013). Por outro lado, o GDNF apresentaria uma tendência a estar diminuído no grupo dos homens com TDM, quando comparado ao grupo das mulheres com TDM (TAKEBAYASHI *et al.*, 2006). Contudo, os mecanismos responsáveis pelas diferenças entre os sexos ainda são desconhecidos, além de que os resultados existentes se apresentam contraditórios em muitos casos. No entanto, estudos avaliando essas neurotrofinas, cognição e a diferença entre os sexos, até o momento, são inexistentes.

Além disso, observamos em nosso estudo que o GDNF poderia ser um biomarcador prodromático somente para queixas cognitivas subjetivas no grupo dos homens, mas não para medidas cognitivas objetivas. Isto pode ter se dado pois há uma certa dificuldade de correlacionar os sintomas cognitivos autorrelatados com a disfunção cognitiva avaliada objetivamente pois as queixas cognitivas subjetivas tendem a ser mais graves que os resultados obtidos nos testes objetivos (LAHR *et al.*, 2007). Supõe-se que estas queixas subjetivas precedem um resultado positivo na avaliação objetiva, sendo de grande importância para realizar uma intervenção precoce, antes que o prejuízo cognitivo se instale. Isso poderia justificar a ausência de uma correlação entre neurotrofinas e os escores da subescala cognitiva do WAIS-III.

Em nosso estudo, ao encontrar uma correlação negativa do GDNF com queixas cognitivas subjetivas somente com o sexo masculino, possibilita o direcionamento de uma investigação prévia para futuros déficits cognitivos, possibilitando a prevenção dos prejuízos cognitivos. Apesar do nosso resultado avaliar a cognição de forma subjetiva, e encontrar uma correlação somente com o sexo masculino, este achado vai ao encontro dos resultados obtidos por outro estudo. Zhang *et al.* (2014) observou uma correlação entre níveis reduzidos de GDNF e uma piora na cognição avaliada de forma objetiva, em uma amostra de sujeitos com TDM (ZHANG *et al.*, 2014). A possível relação entre o GDNF e a cognição pode ser devido ao seu papel na regulação da plasticidade neuronal e glial, além de proteger as células neurais do estresse oxidativo (CHIAVELLINI *et al.*, 2022; GRATACÒS *et al.*, 2001). Um estudo realizado em camundongos com uma deleção do gene GDNF (GDNF +/-) observou que estes animais apresentavam uma redução no mRNA de GDNF e, consecutivamente, comprometimento de memória espacial (GERLAI *et al.*, 2001). Além disto, a superexpressão de GDNF nos astrócitos dorsais CA1 do hipocampo pode levar a uma melhor aprendizagem espacial e desempenho de memória em ratos idosos com deficiência cognitiva, pois aumentam a transmissão local colinérgica, dopaminérgica e serotoninérgica (PERTUSA *et al.*, 2008). Estes dados obtidos na literatura nos permitem supor que níveis diminuídos de GDNF podem reduzir a neuroproteção, levando os neurônios a tornarem-se suscetíveis a danos oxidativos e imunes, bem como causar uma desregulação na plasticidade neuronal e glial, afetando a cognição em sujeitos com TDM.

As seguintes limitações do estudo precisam de atenção. Nosso estudo apresenta um pequeno tamanho da amostra. Além disso, nós só mensuramos os níveis dos potenciais biomarcadores no *baseline*. Da mesma maneira, a cognição foi mensurada em um único

momento, limitando a capacidade de atribuir causalidade entre as variáveis. Em contrapartida, nosso estudo torna-se pioneiro na avaliação de preditores para queixas cognitivas subjetivas em homens com TDM, possibilitando a realização de novos estudos que confirmem nossos achados, além de contribuir para a elucidação de biomarcadores preditivos que auxiliem em um diagnóstico clínico.

Conclusão

A correlação negativa entre níveis séricos de GDNF e escores de déficit cognitivo subjetivo em homens com TDM demonstra-se um achado promissor, o que poderia tornar-se uma ferramenta na prevenção deste desfecho em sujeitos com TDM, através deste novo candidato a biomarcador prodromático para esta característica que está diretamente correlacionada ao TDM. Contudo, novos estudos são necessários para esclarecer o papel desta neurotrofina e outros biomarcadores como preditivos na detecção de queixas cognitivas subjetivas em sujeitos com TDM, especialmente em homens.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver interesses financeiros ou relações pessoais que possam ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

Agradecimentos

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

Referências

- ABEP. **Brazilian Association of Research Companies.** 2008. Disponível em: <https://www.abep.org/criterio-brasil>. Acesso em: 10 out.
- ADZIC, M.; BRKIC, Z.; MITIC, M.; FRANCIJA, E. *et al.* Therapeutic Strategies for Treatment of Inflammation-related Depression. **Curr Neuropharmacol**, 16, n. 2, p. 176-209, 2018.
- AMORIM, P.; LECRUBIER, Y.; WEILLER, E.; HERGUETA, T. *et al.* DSM-IV-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI. **Eur Psychiatry**, 13, n. 1, p. 26-34, 1998.
- BROMET, E.; ANDRADE, L. H.; HWANG, I.; SAMPSON, N. A. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. **BMC Med**, 9, p. 90, 2011.
- CAPURON, L.; MILLER, A. H. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. **Pharmacol Ther**, 130, n. 2, p. 226-238, 2011.
- CARVALHO, A. F.; MISKOWIAK, K. K.; HYPHANTIS, T. N.; KOHLER, C. A. *et al.* Cognitive dysfunction in depression - pathophysiology and novel targets. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, 13, n. 10, p. 1819-1835, 2014.
- CHEN, L.; LI, X. S.; ZHENG, G. E.; XIE, G. J. *et al.* Peripheral blood BDNF-TrkB signaling in first-episode, drug-free patients with major depressive disorder and schizophrenia. **Neurosci Lett**, 714, p. 134618, 2020.
- CHIAVELLINI, P.; CANATELLI-MALLAT, M.; LEHMANN, M.; GOYA, R. G. *et al.* Therapeutic potential of glial cell line-derived neurotrophic factor and cell reprogramming for hippocampal-related neurological disorders. **Neural Regen Res**, 17, n. 3, p. 469-476, 2022.
- DE AZEVEDO CARDOSO, T.; JANSEN, K.; MONDIN, T. C.; PEDROTTI MOREIRA, F. *et al.* Lifetime cocaine use is a potential predictor for conversion from major depressive disorder to bipolar disorder: A prospective study. **Psychiatry and clinical neurosciences**, 74, n. 8, p. 418-423, 2020.
- DE AZEVEDO CARDOSO, T.; MONDIN, T. C.; WIENER, C. D.; MARQUES, M. B. *et al.* Neurotrophic factors, clinical features and gender differences in depression. **Neurochem Res**, 39, n. 8, p. 1571-1578, 2014.
- DINIZ, B. S.; REYNOLDS, C. F., 3rd; BEGLEY, A.; DEW, M. A. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor levels in late-life depression and comorbid mild cognitive impairment: a longitudinal study. **J Psychiatr Res**, 49, p. 96-101, 2014.
- DOMENICI, E.; WILLÉ, D. R.; TOZZI, F.; PROKOPENKO, I. *et al.* Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. **PLoS One**, 5, n. 2, p. e9166, 2010.
- DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H. *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biol Psychiatry**, 67, n. 5, p. 446-457, 2010.

- DRUZHKOVA, T.; POCHIGAEVA, K.; YAKOVLEV, A.; KAZIMIROVA, E. *et al.* Acute stress response to a cognitive task in patients with major depressive disorder: potential metabolic and proinflammatory biomarkers. **Metab Brain Dis**, 34, n. 2, p. 621-629, 2019.
- DUIVIS, H. E.; VOGELZANGS, N.; KUPPER, N.; DE JONGE, P. *et al.* Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **Psychoneuroendocrinology**, 38, n. 9, p. 1573-1585, 2013.
- DWIVEDI, Y. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in late-life depression. **Am J Geriatr Psychiatry**, 21, n. 5, p. 433-449, 2013.
- ERICKSON, K. I.; PRAKASH, R. S.; VOSS, M. W.; CHADDOCK, L. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. **J Neurosci**, 30, n. 15, p. 5368-5375, 2010.
- FABBRI, C.; HOSAK, L.; MÖSSNER, R.; GIEGLING, I. *et al.* Consensus paper of the WFSBP Task Force on Genetics: Genetics, epigenetics and gene expression markers of major depressive disorder and antidepressant response. **World J Biol Psychiatry**, 18, n. 1, p. 5-28, 2017.
- FISH, E. N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. **Nat Rev Immunol**, 8, n. 9, p. 737-744, 2008.
- FUJIWARA, Y.; IHARA, K.; HACHISU, M.; SUZUKI, H. *et al.* Higher Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated With a Lower Risk of Cognitive Decline: A 2-Year Follow Up Study in Community-Dwelling Older Adults. **Front Behav Neurosci**, 15, p. 641608, 2021.
- GALVEZ-CONTRERAS, A. Y.; CAMPOS-ORDONEZ, T.; LOPEZ-VIRGEN, V.; GOMEZ-PLASCENCIA, J. *et al.* Growth factors as clinical biomarkers of prognosis and diagnosis in psychiatric disorders. **Cytokine Growth Factor Rev**, 32, p. 85-96, 2016.
- GERLAI, R.; MCNAMARA, A.; CHOI-LUNDBERG, D. L.; ARMANINI, M. *et al.* Impaired water maze learning performance without altered dopaminergic function in mice heterozygous for the GDNF mutation. **Eur J Neurosci**, 14, n. 7, p. 1153-1163, 2001.
- GÓMEZ-PALACIO-SCHJETNAN, A.; ESCOBAR, M. L. Neurotrophins and synaptic plasticity. **Curr Top Behav Neurosci**, 15, p. 117-136, 2013.
- GRATACÒS, E.; PÉREZ-NAVARRO, E.; TOLOSA, E.; ARENAS, E. *et al.* Neuroprotection of striatal neurons against kainate excitotoxicity by neurotrophins and GDNF family members. **Journal of neurochemistry**, 78, n. 6, p. 1287-1296, 2001.
- GUNSTAD, J.; BENITEZ, A.; SMITH, J.; GLICKMAN, E. *et al.* Serum brain-derived neurotrophic factor is associated with cognitive function in healthy older adults. **J Geriatr Psychiatry Neurol**, 21, n. 3, p. 166-170, 2008.
- HAAPAKOSKI, R.; MATHIEU, J.; EBMEIER, K. P.; ALENIOUS, H. *et al.* Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain Behav Immun**, 49, p. 206-215, 2015.
- HENRIQUE, I. F. S.; DE MICHELI, D.; LACERDA, R. B. d.; LACERDA, L. A. d. *et al.* Validation of the Brazilian version of alcohol, smoking and substance involvement screening test (ASSIST). **Revista da Associação Médica Brasileira**, 50, n. 2, p. 199-206, 2004.

- JIANG, C.; SALTON, S. R. The Role of Neurotrophins in Major Depressive Disorder. **Transl Neurosci**, 4, n. 1, p. 46-58, 2013.
- KAUR, S.; GONZALES, M. M.; TARUMI, T.; VILLALPANDO, A. *et al.* Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Mediates the Relationship between Abdominal Adiposity and Executive Function in Middle Age. **J Int Neuropsychol Soc**, 22, n. 5, p. 493-500, 2016.
- LAHR, D.; BEBLO, T.; HARTJE, W. Cognitive performance and subjective complaints before and after remission of major depression. **Cogn Neuropsychiatry**, 12, n. 1, p. 25-45, 2007.
- LI, M.; SOCZYNSKA, J. K.; KENNEDY, S. H. Inflammatory biomarkers in depression: an opportunity for novel therapeutic interventions. **Curr Psychiatry Rep**, 13, n. 5, p. 316-320, 2011.
- LIMA, F. M.; CARDOSO, T. A.; SERAFIM, S. D.; MARTINS, D. S. *et al.* Validity and reliability of the Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA) in Brazilian bipolar patients. **Trends in psychiatry and psychotherapy**, 40, p. 170-178, 2018.
- MAC GIOLLABHUI, N. Inflammation and depression: Research designs to better understand the mechanistic relationships between depression, inflammation, cognitive dysfunction, and their shared risk factors. **Brain Behav Immun Health**, 15, p. 100278, 2021.
- MCPHEE, G. M.; DOWNEY, L. A.; STOUGH, C. Neurotrophins as a reliable biomarker for brain function, structure and cognition: A systematic review and meta-analysis. **Neurobiol Learn Mem**, 175, p. 107298, 2020.
- MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biol Psychiatry**, 65, n. 9, p. 732-741, 2009.
- NUNN, C. L.; LINDENFORS, P.; PURSALL, E. R.; ROLFF, J. On sexual dimorphism in immune function. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci**, 364, n. 1513, p. 61-69, 2009.
- OGŁODEK, E. A.; JUST, M. J.; SZROMEK, A. R.; ARASZKIEWICZ, A. Melatonin and neurotrophins NT-3, BDNF, NGF in patients with varying levels of depression severity. **Pharmacol Rep**, 68, n. 5, p. 945-951, 2016.
- PALLAVI, P.; SAGAR, R.; MEHTA, M.; SHARMA, S. *et al.* Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. **J Affect Disord**, 150, n. 2, p. 415-423, 2013.
- PEDROTTI MOREIRA, F.; CARDOSO, T. C.; MONDIN, T. C.; WIENER, C. D. *et al.* Serum level of nerve growth factor is a potential biomarker of conversion to bipolar disorder in women with major depressive disorder. **Psychiatry and clinical neurosciences**, 73, n. 9, p. 590-593, 2019.
- PERTUSA, M.; GARCÍA-MATAS, S.; MAMMERI, H.; ADELL, A. *et al.* Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats. **Neurobiol Aging**, 29, n. 9, p. 1366-1379, 2008.
- PITSILLOU, E.; BRESNEHAN, S. M.; KAGARAKIS, E. A.; WIJOYO, S. J. *et al.* The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Mol Biol Rep**, 47, n. 1, p. 753-770, 2020.

- PITYCHOUTIS, P. M.; PAPADOPOULOU-DAIFOTI, Z. Of depression and immunity: does sex matter? **Int J Neuropsychopharmacol**, 13, n. 5, p. 675-689, 2010.
- POO, M. M. Neurotrophins as synaptic modulators. **Nat Rev Neurosci**, 2, n. 1, p. 24-32, 2001.
- POWER, M. L.; SCHULKIN, J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. **Br J Nutr**, 99, n. 5, p. 931-940, 2008.
- QU, N.; ZHANG, S. F.; XIA, B.; XIE, J. Z. *et al.* Sex difference in IL-6 modulation of cognition among Chinese individuals with major depressive disorder. **J Clin Neurosci**, 70, p. 14-19, 2019.
- RAJKOWSKA, G.; MIGUEL-HIDALGO, J. J. Gliogenesis and glial pathology in depression. **CNS Neurol Disord Drug Targets**, 6, n. 3, p. 219-233, 2007.
- RAMSEY, J. M.; COOPER, J. D.; BOT, M.; GUEST, P. C. *et al.* Sex Differences in Serum Markers of Major Depressive Disorder in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **PLoS One**, 11, n. 5, p. e0156624, 2016.
- SHARMA, A. N.; DA COSTA E SILVA, B. F.; SOARES, J. C.; CARVALHO, A. F. *et al.* Role of trophic factors GDNF, IGF-1 and VEGF in major depressive disorder: A comprehensive review of human studies. **J Affect Disord**, 197, p. 9-20, 2016.
- STENFORS, C. U. D.; JONSDOTTIR, I. H.; MAGNUSSON HANSON, L. L.; THEORELL, T. Associations between systemic pro-inflammatory markers, cognitive function and cognitive complaints in a population-based sample of working adults. **J Psychosom Res**, 96, p. 49-59, 2017.
- STRAWBRIDGE, R.; ARNONE, D.; DANESE, A.; PAPADOPOULOS, A. *et al.* Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. **Eur Neuropsychopharmacol**, 25, n. 10, p. 1532-1543, 2015.
- TAKEBAYASHI, M.; HISAOKA, K.; NISHIDA, A.; TSUCHIOKA, M. *et al.* Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. **Int J Neuropsychopharmacol**, 9, n. 5, p. 607-612, 2006.
- THOENEN, H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity. **Prog Brain Res**, 128, p. 183-191, 2000.
- WECHSLER, D. **WAIS III - Escala de inteligência Wechsler para adultos**. 1 ed. Casa do Psicólogo: 2004.
- World Health Organization. **Depression**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 10 de out.
- WIENER, C. D.; DE MELLO FERREIRA, S.; PEDROTTI MOREIRA, F.; BITTENCOURT, G. *et al.* Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk. **J Affect Disord**, 184, p. 245-248, 2015.
- ZHANG, X.; RU, B.; SHA, W.; XIN, W. *et al.* Performance on the Wisconsin card-sorting test and serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. **Asia Pac Psychiatry**, 6, n. 3, p. 302-307, 2014.

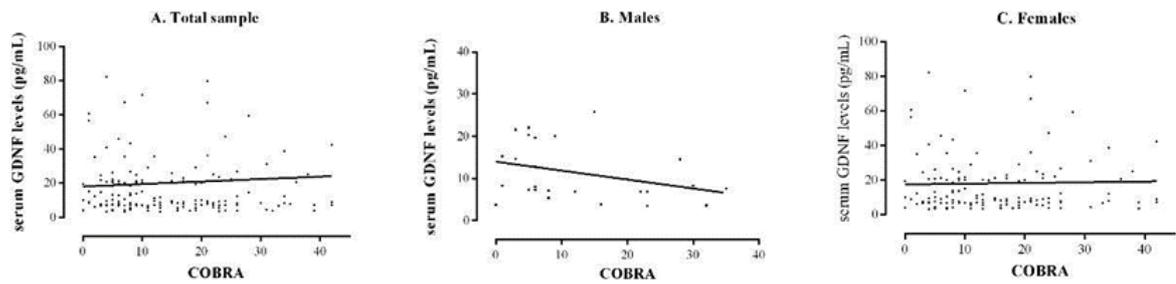


Figura 1. Correlação entre os níveis séricos de GDNF no *baseline* e pontuações COBRA no *follow-up*. A) Correlação entre os níveis séricos de GDNF e COBRA na amostra total $r = -0,052$ ($p = 0,485$); B) Correlação entre os níveis séricos de GDNF e COBRA em homens $r = -0,378$ ($p = 0,032$); C) Correlação entre os níveis séricos de GDNF e COBRA em mulheres $r = 0,003$ ($p = 0,977$).

Tabela 1. Características da amostra no baseline e no follow-up após três anos de acordo com o sexo.

Variáveis	HOMENS			MULHERES		
	Baseline	COBRA	p-valor	Baseline	COBRA	p-valor
Idade (média)^b	38.73 ± 10.34	r= -0.284	0.129	38.98 ± 11.22	r= -0.147	0.101
Anos de estudo^b	12.13 ± 2.89	r= 0.028	0.881	10.99 ± 3.20	r= -0.185	0.039
Classificação Socioeconômico (ABEP)^{a,c}			0.829			0.164
Superior (A+B)	19 (63.30)	6.00 (5.00 – 18.50)		60 (48.00)	13.00 (7.00 – 21.00)	
Inferior (C+D+E)	11 (36.70)	8.00 (5.00 – 18.00)		65 (52.00)	11.00 (5.00 – 19.00)	
Possui um emprego^a			0.925			0.041
Sim	22 (73.30)	6.00 (5.00 – 22.00)		68 (54.40)	10.00 (5.00 – 17.00)	
Não	8 (26.70)	12.00 (4.50 – 17.50)		57 (45.60)	13.00 (8.00 – 23.00)	
Medicação psiquiátrica^a			0.300			0.013
Sim	8 (26.70)	5.50 (5.00 – 8.00)		31 (24.80)	14.50 (10.00 – 22.00)	
Não	22 (73.30)	8.00 (5.00 – 23.00)		94 (75.20)	10.00 (5.00 – 19.00)	
Abuso/dependência de álcool^{*a}			0.391			0.228
Sim	8 (27.60)	6.50 (3.00 – 12.00)		25 (20.30)	17.00 (8.00 – 23.00)	
Não	21 (72.40)	8.00 (5.00 – 23.00)		98 (79.70)	11.00 (6.00 – 19.00)	
Abuso/dependência tabaco^{*a}			0.752			0.194
Sim	11 (37.90)	8.00 (4.00 – 19.00)		22 (17.90)	10.00 (5.00 – 20.50)	
Não	18 (62.10)	6.00 (5.00 – 20.00)		101 (82.10)	8.50 (4.00 – 16.00)	
BDI	14.00 (2.50 – 31.25)	r= 0.700	< 0.001	20.00 (9.00 – 35.50)	r= 0.769	< 0.001

Níveis séricos de BDNF^c	8.37 (3.89 – 12.20)	r= -0.068	0.721	6.76 (4.30 – 12.03)	r= -0.145	0.107
Níveis séricos de NGF^{*c}	12.73 (10.10 – 19.46)	r= -0.047	0.804	12.47 (10.30 – 17.56)	r= -0.122	0.179
Níveis séricos de GDNF^c	8.30 (6.97 – 19.88)	r= -0.378	0.039	9.44 (6.87 – 21.51)	r= -0.003	0.977
Níveis séricos de IL-6^{*c}	3.94 (2.66 – 7.05)	r= 0.136	0.472	5.13 (3.23 – 9.15)	r= -0.071	0.441
Níveis séricos de TNF-α^{*c}	6.73 (4.87 – 9.49)	r= 0.188	0.339	8.15 (5.49 – 19.25)	r= -0.050	0.588
Total	30	6.50 (5.00 – 21.00)		125	11.00 (6.00 – 21.00)	

* Variável contém dados ausentes

^a Representado por n (%)

^b Média \pm DP

^c Representado pela mediana e intervalo interquartis 25/75

ABEP, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa

BDI, Inventário de Depressão de Beck

BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; NGF, fator de crescimento nervoso; GDNF, fator neurotrófico derivado da glia, IL-6, interleucina 6,

TNF- α , fator de necrose tumoral alfa.

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

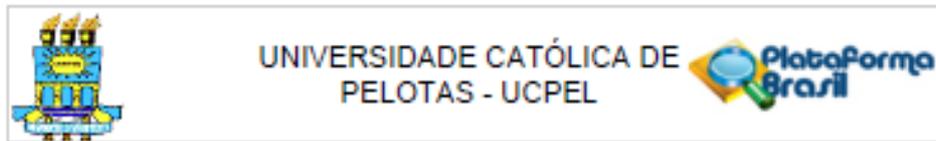
Nome do participante: _____

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

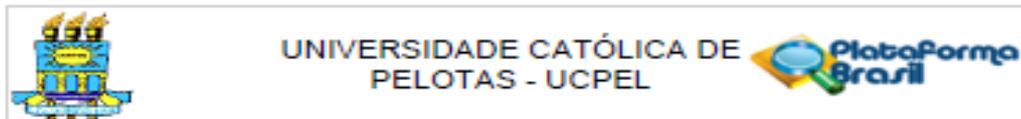
Apresentação do Projeto:

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)2128-8023 Fax: (53)2128-8098 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:

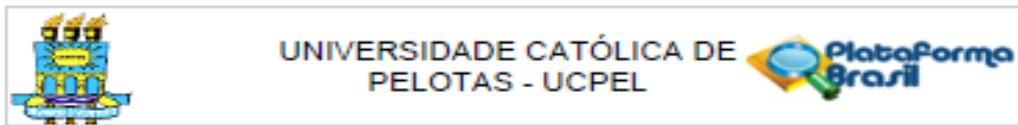
Aprovar

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		Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	21/12/2016 16:16:26	Luclano Dias de Mattos Souza	Acelto
Outros	cartaCEP.pdf	12/12/2016 18:10:38	Luclano Dias de Mattos Souza	Acelto
Outros	carta.pdf	08/12/2016 17:51:41	Luclano Dias de Mattos Souza	Acelto
Outros	Gabriele Cordenonzi Ghisleni.pdf	12/12/2013 12:18:17		Acelto
Outros	Karen Jansen.pdf	12/12/2013 12:18:00		Acelto
Outros	Jean Pierre Oses.pdf	12/12/2013 12:17:39		Acelto
Outros	Ricardo Azevedo da Silva.pdf	12/12/2013 12:16:46		Acelto

Endereço: Rua Felix de Cunha, 412
 Bairro: Centro CEP: 96.010-000
 UF: RS Município: PELOTAS
 Telefone: (53)2128-8023 Fax: (53)2128-8098 E-mail: cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 1.879.902

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 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

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

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

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



Tradução para o português (Brasil) : Patrícia Amorim

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

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

UM TREINAMENTO PRÉVIO* É OBRIGATÓRIO, PARA QUALQUER UTILIZAÇÃO DO M.I.N.I.

* versões brasileiras do M.I.N.I. - cadastro, cópias e treinamentos : pat.amorinha@gmail.com.br

M.I.N.I. Plus 5.0.0 (Julho, 2002)

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSENALAR 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 ESQUEZOFRENIA, FAVOR ADOPTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

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

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

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

SE (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	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
<small>Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias ? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (VARIAÇÃO 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</small>					
b	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
<small>Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais) ?</small>					
c	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
<small>Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?</small>					
d	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
<small>Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?</small>					
e	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9
<small>Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?</small>					

SE A3e = 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	NÃO	SIM	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)? 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.	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	
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? SE A5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	12
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 ? UM LUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO ?	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	13
	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 começarem ? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim					
	<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADICIONAIS SE NECESSÁRIO).</i>					
	A7 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO 14					
	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 à condição médica geral</i>		
Atual		<input type="checkbox"/>
Passado		<input type="checkbox"/>

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

Nome: _____ Registro _____

Entrevistador: _____ DATA: ____/____/____

ASSIST - OMS

1. Na sua vida qual(is) dessa(s) substâncias você já usou? (somente uso não prescrito pelo médico)	NÃO	SIM
a. derivados do tabaco	0	3
b. bebidas alcoólicas	0	3
c. maconha	0	3
d. cocaína, crack	0	3
e. anfetaminas ou éxtase	0	3
f. inalantes	0	3
g. hipnóticos/sedativos	0	3
h. alucinógenos	0	3
i. opióides	0	3
j. outras, especificar	0	3

• SE "NÃO" em todos os itens investigue:
Nem mesmo quando estava na escola?

• Se "NÃO" em todos os itens, pare a entrevista

• Se "SIM" para alguma droga, continue com as demais questões

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

QUESTIONÁRIO PARA TRIAGEM DO USO DE ALCOOL, TABACO E OUTRAS SUBSTÂNCIAS.

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

• Se "NUNCA" em todos os itens da questão 2 pule para a questão 6, com outras respostas continue com as demais questões

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

NOMES POPULARES OU COMERCIAIS DAS DROGAS

a. produtos do tabaco (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda)

b. bebidas alcoólicas (cerveja, vinho, champagne, licor, pinga uísque, vodca, vermouth, caninha, rum tequila, gin)

c. maconha (baseado, erva, liamba, diamba, birra, fuminho, fumo, mato, bagulho, pango, manga-rosa, massa, haxixe, skank, etc)

d. cocaína, crack (coca, pó, branquinha, nuvem, farinha, neve, pedra, caximbo, brilho)

e. estimulantes como anfetaminas (bolinhas, rebites, bifetamina, moderine, MDMA)

f. inalantes (solventes, cola de sapateiro, tinta, esmalte, corretivo, verniz, tinner, clorofórmio, tolueno, gasolina, éter, lança perfume, cheirinho da lolô)

g. hipnóticos, sedativos (ansiolíticos, tranquilizantes, barbitúricos, fenobarbital, pentobarbital, benzodiazepínicos, diazepam)

h. alucinógenos (LSD, chá-de-lírio, ácido, passaporte, mescalina, peiote, cacto)

i. opiáceos (morfina, codeína, ópio, heroína elixir, metadona)

j. outras – especificar:

5. Durante os três últimos meses, com que frequência, por causa do seu uso de (primeira droga, depois a segunda droga, etc), você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas de você?	ENGAJAMENTO OU OUSE				
	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MESES/LIBRETE	SEMANALIBRETE	DIARIAMENTE OU OUSE TODOS OS DIAS
a. derivados do tabaco	0	5	6	7	8
b. bebidas alcoólicas	0	5	6	7	8
c. maconha	0	5	6	7	8
d. cocaína, crack	0	5	6	7	8
e. anfetaminas ou éxtase	0	5	6	7	8
f. inalantes	0	5	6	7	8
g. hipnóticos/sedativos	0	5	6	7	8
h. alucinógenos	0	5	6	7	8
i. opióides	0	5	6	7	8
j. outras, especificar	0	5	6	7	8

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

6. Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com seu uso de (primeira droga, depois a segunda droga, etc...)?	PREOCUPAÇÃO		
	NÃO, Nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	0	6	3
b. bebidas alcoólicas	0	6	3
c. maconha	0	6	3
d. cocaína, crack	0	6	3
e. anfetaminas ou éxtase	0	6	3
f. inalantes	0	6	3
g. hipnóticos/sedativos	0	6	3
h. alucinógenos	0	6	3
i. opióides	0	6	3
j. outras, especificar	0	6	3

7. Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de (primeira droga, depois a segunda droga, etc...) e não conseguiu?	CONTROLE		
	NÃO, Nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses
a. derivados do tabaco	0	6	3
b. bebidas alcoólicas	0	6	3
c. maconha	0	6	3
d. cocaína, crack	0	6	3
e. anfetaminas ou éxtase	0	6	3
f. inalantes	0	6	3
g. hipnóticos/sedativos	0	6	3
h. alucinógenos	0	6	3
i. opióides	0	6	3
j. outras, especificar	0	6	3

Nota Importante: Pacientes que tenham usado drogas injetáveis nos últimos 3 meses devem ser perguntados sobre seu padrão de uso injetável durante este período, para determinar seus níveis de risco e a melhor forma de intervenção.

8- Alguma vez você já usou drogas por injeção? (Apenas uso não médico)

NAO, nunca	SIM, nos últimos 3 meses	SIM, mas não nos últimos 3 meses

Guia de Intervenção para Padrão de uso injetável

Uma vez por semana ou menos Ou menos de três dias seguidos	Intervenção Brava incluindo cartão de "riscos associados com o uso injetável"
Mais do que uma vez por semana Ou mais do que três dias seguidos	Intervenção mais aprofundada e tratamento intensivo*

PONTUAÇÃO PARA CADA DROGA

	Anote a pontuação para cada droga. SOME SOMENTE das Questões 2, 3, 4, 5, 6 e 7	Nenhuma intervenção	Receber Intervenção Breve	Encaminhar para tratamento mais intensivo
Tabaco		0-3	4-26	27 ou mais
Alcool		0-10	11-26	27 ou mais
Maconha		0-3	4-26	27 ou mais
Cocaína		0-3	4-26	27 ou mais
Anfetaminas		0-3	4-26	27 ou mais
Inalantes		0-3	4-26	27 ou mais
Hipnóticos/sedativos		0-3	4-26	27 ou mais
Alucinógenos		0-3	4-26	27 ou mais
Opióides		0-3	4-26	27 ou mais

Cálculo do escore de envolvimento com uma substância específica.

Para cada substância (de 'a' a 'j') some os escores obtidos nas questões 2 a 7 (inclusive).

Não inclua os resultados das questões 1 e 8 aqui.

Por exemplo, um escore para maconha deverá ser calculado do seguinte modo: Q2c + Q3c + Q4c + Q5c + Q6c + Q7c.

Nota que Q5 para tabaco não é codificada, sendo a pontuação para tabaco = Q2a + Q3a + Q4a + Q6a + Q7a

Anexo E: *Cognitive Complaints in Bipolar Disorder Rating Assessment (COBRA)*

Escala de Disfunções Cognitivas no Transtorno Bipolar (COBRA)

1. Você tem dificuldade para se lembrar do nome das pessoas?
 2. Você tem dificuldade para encontrar objetos de uso diário (chaves, óculos, relógio)?
 3. Você tem problemas para se lembrar de acontecimentos que foram importantes na sua vida?
 4. É difícil para você situar no tempo determinados acontecimentos?
 5. É difícil para você se concentrar na leitura de um livro, ou jornal?
 6. É difícil para você se lembrar do que você leu, ou do que lhe disseram, recentemente?
 7. Você tem a sensação de que não termina o que começou?
 8. Você tem executado de forma mais lenta as tarefas do dia-a-dia?
 9. Você já se desorientou alguma vez na rua?
 10. Quando alguém relembra uma conversa, ou comentário, que teve com você; você tem a impressão de estar ouvindo a informação pela primeira vez?
 11. É difícil para você, em algumas ocasiões, encontrar as palavras certas para expressar as suas ideias?
 12. Você se distrai com facilidade?
 13. É complicado para você fazer cálculos simples mentalmente?
 14. Você tem a impressão de perder o rumo da conversa?
 15. Tem sido difícil para você aprender novas informações?
 16. É difícil para você manter a concentração em uma tarefa durante muito tempo?
-
0. Nunca
 1. Às vezes
 2. Frequentemente
 3. Sempre
-

Anexo F: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)



O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de "classes sociais". A divisão de mercado definida abaixo é de **classes econômicas**.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	Analfabeto / Até 3ª. Série Fundamental	0
Primário completo / Ginásial incompleto	Até 4ª. Série Fundamental	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	Fundamental completo	2
Colegial completo / Superior incompleto	Médio completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS

É importante e necessário que o critério seja aplicado de forma uniforme e precisa. Para tanto, é fundamental atender integralmente as definições e procedimentos citados a seguir.

Para aparelhos domésticos em geral devemos:

Considerar os seguintes casos
 Bem alugado em caráter permanente
 Bem emprestado de outro domicílio há mais de 6 meses
 Bem quebrado há menos de 6 meses

Não considerar os seguintes casos
 Bem emprestado para outro domicílio há mais de 6 meses
 Bem quebrado há mais de 6 meses
 Bem alugado em caráter eventual
 Bem de propriedade de empregados ou pensionistas

Televisores

Considerar apenas os televisores em cores. Televisores de uso de empregados domésticos (declaração espontânea) só devem ser considerados caso tenha(m) sido adquirido(s) pela família empregadora.

Rádio

Considerar qualquer tipo de rádio no domicílio, mesmo que esteja incorporado a outro equipamento de som ou televisor. Rádios tipo walkman, conjunto 3 em 1 ou microsystems devem ser considerados, desde que possam sintonizar as emissoras de rádio convencionais. Não pode ser considerado o rádio de automóvel.

Banheiro

O que define o banheiro é a existência de vaso sanitário. Considerar todos os banheiros e lavabos com vaso sanitário, incluindo os de empregada, os localizados fora de casa e os da(s) suite(s). Para ser considerado, o banheiro tem que ser privativo do domicílio. Banheiros coletivos (que servem a mais de uma habitação) não devem ser considerados.

Automóvel

Não considerar táxis, vans ou pick-ups usados para fretes, ou qualquer veículo usado para atividades profissionais. Veículos de uso misto (lazer e profissional) não devem ser considerados.

Empregada doméstica

Considerar apenas os empregados mensalistas, isto é, aqueles que trabalham pelo menos 5 dias por semana, durmam ou não no emprego. Não esquecer de incluir babás, motoristas, cozinheiras, copeiras, arrumadeiras, considerando sempre os mensalistas. Note bem: o termo empregados mensalistas se refere aos empregados que trabalham no domicílio de forma permanente e/ou contínua, pelo menos 5 dias por semana, e não ao regime de pagamento do salário.

Máquina de Lavar

Considerar máquina de lavar roupa, somente as máquinas automáticas e/ou semi-automáticas. O tanquinho NÃO deve ser considerado.

Videocassete e/ou DVD

Verificar presença de qualquer tipo de vídeo cassete ou aparelho de DVD.

Geladeira e Freezer

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente:

Havendo geladeira no domicílio, independente da quantidade, serão atribuídos os pontos (4) correspondentes a posse de geladeira;
 Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2ª porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer.

As possibilidades são:

Não possui geladeira nem freezer	0 pt
Possui geladeira simples (não duplex) e não possui freezer	4 pts
Possui geladeira de duas portas e não possui freezer	6 pts
Possui geladeira de duas portas e freezer	6 pts
Possui freezer mas não geladeira (caso raro mas aceitável)	2 pt

OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

Este critério foi construído para definir grandes classes que atendam às necessidades de segmentação (por poder aquisitivo) da grande maioria das empresas. Não pode, entretanto, como qualquer outro critério, satisfazer todos os usuários em todas as circunstâncias. Certamente há muitos casos em que o universo a ser pesquisado é de pessoas, digamos, com renda pessoal mensal acima de US\$ 30.000. Em casos como esse, o pesquisador deve procurar outros critérios de seleção que não o CCEB.

A outra observação é que o CCEB, como os seus antecessores, foi construído com a utilização de técnicas estatísticas que, como se sabe, sempre se baseiam em coletivos. Em uma determinada amostra, de determinado tamanho, temos uma determinada probabilidade de classificação correta, (que, esperamos, seja alta) e uma probabilidade de erro de classificação (que, esperamos, seja baixa). O que esperamos é que os casos incorretamente classificados sejam pouco numerosos, de modo a não distorcer significativamente os resultados de nossa investigação.

Nenhum critério, entretanto, tem validade sob uma análise individual. Afirmações freqüentes do tipo "... conheço um sujeito que é obviamente classe D, mas

pele critério é classe B..." não invalidam o critério que é feito para funcionar estatisticamente. Servem porém, para nos alertar, quando trabalhamos na análise individual, ou quase individual, de comportamentos e atitudes (entrevistas em profundidade e discussões em grupo respectivamente). Numa discussão em grupo um único caso de má classificação pode pôr a perder todo o grupo. No caso de entrevista em profundidade os prejuízos são ainda mais óbvios. Além disso, numa pesquisa qualitativa, raramente uma definição de classe exclusivamente econômica será satisfatória.

Portanto, é de fundamental importância que todo o mercado tenha ciência de que o CCEB, ou qualquer outro critério econômico, não é suficiente para uma boa classificação em pesquisas qualitativas. Nesses casos deve-se obter além do CCEB, o máximo de informações (possível, viável, razoável) sobre os respondentes, incluindo então seus comportamentos de compra, preferências e interesses, lazer e hobbies e até características de personalidade.

Uma comprovação adicional da conveniência do Critério de Classificação Econômica Brasil é sua discriminação efetiva do poder de compra entre as diversas regiões brasileiras, revelando importantes diferenças entre elas

RENDA FAMILIAR POR CLASSES

Classe	Pontos	Renda média familiar (Valor Bruto em R\$)
		2008
A1	42 a 46	14.366
A2	35 a 41	8.099
B1	29 a 34	4.558
B2	23 a 28	2.327
C1	18 a 22	1.391
C2	14 a 17	933
D	8 a 13	618
E	0 a 7	403

DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO POR REGIÃO METROPOLITANA

2008

CLASSE	Total Brasil	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF
A1	0,6%	1,0%	0,30%	0,5%	0,60%	0,30%	0,6%	1,1%	0,20%	1,5%
A2	4,4%	3,5%	3,3%	2,5%	3,2%	3,5%	5,2%	5,3%	4,9%	8,8%
B1	9,1%	5,2%	5,8%	6,8%	7,7%	7,7%	10,6%	13,4%	11,3%	13,6%
B2	18,0%	10,1%	10,9%	9,4%	16,1%	17,5%	20,6%	25,3%	22,9%	20,4%
C1	24,5%	14,6%	19,7%	17,5%	24,4%	26,7%	26,9%	23,3%	27,1%	22,0%
C2	23,9%	27,9%	27,6%	31,5%	23,8%	26,30%	21,8%	19,4%	21,0%	17,5%
D	17,9%	30,7%	28,1%	28,4%	23,0%	17,0%	13,8%	10,7%	11,9%	15,4%
E	1,6%	7,0%	4,3%	3,4%	1,4%	0,9%	0,6%	1,6%	0,8%	1,0%

<p>1. Tristeza</p> <p>0 Não me sinto triste.</p> <p>1 Eu me sinto triste grande parte do tempo.</p> <p>2 Estou triste o tempo todo.</p> <p>3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2. Pessimismo</p> <p>0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro.</p> <p>1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume.</p> <p>2 Não espero que as coisas dêem certo para mim.</p> <p>3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar.</p> <p>3. Fracasso passado</p> <p>0 Não me sinto um(a) fracassado(a).</p> <p>1 Tenho fracassado mais do que deveria.</p> <p>2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos.</p> <p>3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total.</p> <p>4. Perda de prazer</p> <p>0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que eu gosto.</p> <p>1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir.</p> <p>2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar.</p> <p>3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar.</p> <p>5. Sentimentos de culpa</p> <p>0 Não me sinto particularmente culpado(a).</p> <p>1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito.</p> <p>2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo.</p> <p>3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo.</p> <p>6. Sentimentos de punição</p> <p>0 Não sinto que estou sendo punido(a).</p> <p>1 Sinto que posso ser punido(a).</p> <p>2 Eu acho que serei punido(a).</p> <p>3 Sinto que estou sendo punido(a).</p>	<p>7. Auto-estima</p> <p>0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a).</p> <p>1 Perdi a confiança em mim mesmo(a).</p> <p>2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a).</p> <p>3 Não gosto de mim.</p> <p>8. Auto-crítica</p> <p>0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual.</p> <p>1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser.</p> <p>2 Eu me critico por todos os meus erros.</p> <p>3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece.</p> <p>9. Pensamentos ou desejos suicidas</p> <p>0 Não tenho nenhum pensamento de me matar.</p> <p>1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante.</p> <p>2 Gostaria de me matar.</p> <p>3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10. -Choro</p> <p>0 Não choro mais do que chorava antes.</p> <p>1 Choro mais agora do que costumava chorar.</p> <p>2 Choro por qualquer coisinha.</p> <p>3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo.</p> <p>11. Agitação</p> <p>0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.</p> <p>1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes.</p> <p>2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a).</p> <p>3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa.</p> <p>12. Perda de interesse</p> <p>0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades.</p> <p>1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar.</p> <p>2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas.</p> <p>3 É difícil me interessar por alguma coisa.</p>
--	--

<p>13. Indecisão</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes. 1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes. 2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes. 3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão. <p>14. Desvalorização</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não me sinto sem valor. 1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes. 2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas. 3 Eu me sinto completamente sem valor. <p>15. Falta de energia</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive. 1 Tenho menos energia do que costumava ter. 2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa. 3 Não tenho energia suficiente para nada. <p>16. Alterações no padrão de sono</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono. 1a Durmo um pouco mais do que o habitual. 1b Durmo um pouco menos do que o habitual. 2a Durmo muito mais do que o habitual. 2b Durmo muito menos do que o habitual. 3a Durmo a maior parte do dia. 3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir. <p>17. Irritabilidade</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual. 1 Estou mais irritado(a) do que o habitual. 2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual. 3 Fico irritado(a) o tempo todo. 	<p>18. Alterações de apetite</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite. 1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual. 1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual. 2a Meu apetite está muito menor do que antes. 2b Meu apetite está muito maior do que antes. 3a Não tenho nenhum apetite. 3b Quero comer o tempo todo. <p>19. Dificuldade de concentração</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Posso me concentrar tão bem quanto antes. 1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente. 2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo. 3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada. <p>20. Cansaço ou fadiga</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual. 1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual. 2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer. 3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer. <p>21. Perda de interesse por sexo</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar. 2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora. 3 Perdi completamente o interesse por sexo.
---	--