

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

**MALU RIBEIRO DUARTE**

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE TRAUMA NA INFÂNCIA E A  
VARIANTE rs110402 NO GENE DO *CRHR1* COM O TRANSTORNO  
DEPRESSIVO**

Pelotas

2021

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

**MALU RIBEIRO DUARTE**

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE TRAUMA NA INFÂNCIA E A  
VARIANTE rs110402 NO GENE DO *CRHR1* COM O TRANSTORNO  
DEPRESSIVO**

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

Orientador: Gabriele C. Ghisleni

Mestranda: Malu Ribeiro Duarte

Pelotas

2021

### Ficha Catalográfica

Duarte, Malu Ribeiro

**Avaliação da interação entre trauma na infância e a variante rs110402 no gene do CRHR1 com o Transtorno Depressivo.** / Malu Ribeiro Duarte. - Pelotas: UCPEL, 2021.

85 f.

Orientadora: Gabriele Cordenonzi Ghisleni.

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

1. Trauma na infância. 2. Gene CRHR1. 3. Polimorfismo. 4. Depressão. 5. rs110402. I. Ghisleni, Gabriele Cordenonzi. II. Título.

Bibliotecária responsável: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

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

**MALU RIBEIRO DUARTE**

**AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE TRAUMA NA INFÂNCIA E A  
VARIANTE rs110402 NO GENE DO *CRHR1* COM O TRANSTORNO  
DEPRESSIVO**

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

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

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Clarissa Ribeiro Bastos

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Jéssica Puchalski Trettin

---

Orientadora – Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Gabriele Cordenonzi Ghisleni

**DEDICATÓRIA:**

*Aos meus pais, Jardel Echebeste Duarte e Carmen Ribeiro Duarte, meu irmão Otávio Duarte, e meu noivo Lázaro Pereira. Por estarem sempre comigo, acreditando neste sonho.*

## AGRADECIMENTOS

Gosto muito de uma frase do Papa Francisco, onde ele diz que “Ninguém vence sozinho, nem na vida nem no campo”, ela encaixa-se perfeitamente nessa trajetória acadêmica. Tive muitas pessoas ao meu lado para que eu pudesse chegar até aqui, não seria justo não as lembrar e agradecê-las. Agradeço meus pais, por todo apoio, carinho e esforços feitos (foram muitos) para que hoje eu possa estar onde estou, e acreditarem que eu iria conseguir, vocês me proporcionaram o melhor, acesso à educação. Ao meu irmão, Otávio agradeço o apoio e por estar ao meu lado sempre, sabemos a importância de sermos a geração que pode mudar a realidade da nossa família, tendo privilégios e aproveitando as oportunidades que nossos pais não tiveram, mas puderam nos proporcionar. Ao Lázaro, meu parceiro da vida, obrigada por tanto, por acreditar em mim, não deixar eu desistir quando tudo parecia tão distante e impossível, obrigada por me ajudar, me ouvir, sustentar meus silêncios quando algo não ia bem, entender minhas ausências e assumir todas as responsabilidades quando eu precisava somente me dedicar ao estudo, te amo. A minha Orientadora, Gabriele, carinhosamente bibis, quando senti todas as portas se fechando, tu apareceste como um anjo da guarda, me acolhendo de uma forma que eu jamais imaginei, abrindo espaço para me receber na tua sala, equipe, agenda, banco de dados, casa, família e coração. Obrigada por me ensinar muito mais do que ser uma pesquisadora maravilhosa e me orientar, para mim, és exemplo de pessoa, mulher, mãe, e amiga, obrigada por me mostrar que existem relações saudáveis e verdadeiras no meio acadêmico, por todas as trocas e ensinamentos, te admiro demais. A minha terapeuta Luana, Lu obrigada por não ter deixado eu desistir, por todas as vezes em que o “não” veio, tu estava ali acolhendo minha tristeza, nós sabemos o quanto eram difíceis esses momentos e o quanto foi sofrido, mas também soubemos comemorar quando veio a aprovação, obrigada por investir em mim, ser self objeto e exemplo. Ao GPNBio, principalmente a Laísa, Clari, Jana e Mayara, obrigada por me acolherem com tanto carinho e paciência, eu aprendi e aprendo todo dia com vocês, vocês são muito mais que colegas, para mim, amigas queridas que estão no meu coração. A minha amiga Rosi, por sua amizade, me apoiar, ajudar, ensinar e compartilhar a vida acadêmica, crescemos juntas e sei que vamos longe, conta comigo. E agradeço com muito carinho aos meus pacientes, que me ensinam todo dia com suas histórias de vida e resiliência, por entenderem minhas limitações e necessidades reais, prometo buscar o meu melhor para estar ao lado de vocês. Por fim, agradeço a Universidade Católica de Pelotas, ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, aos professores, e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela oportunidade.

*“Existem momentos na vida da gente em que as palavras perdem o sentido ou parecem inúteis, e por mais que a gente pense numa forma de empregá-las, elas parecem não servir. Então, a gente não diz, apenas sente.”*

*Sigmund Freud*

## RESUMO

**Introdução:** O Transtorno Depressivo (TD) é considerado um grave problema de saúde pública, multidimensional, e resultante de inúmeros fatores sociais, psicológicos e biológicos. O trauma na infância, caracterizado por experiências nocivas e/ou a ausência de um ambiente confiável de suporte e afeto, tem sido associado com uma vulnerabilidade aumentada para distúrbios psiquiátricos relacionados ao estresse, e com alterações distintas da função do eixo Hipotálamo Pituitária Adrenal (HPA). Neste contexto, variantes genéticas no gene que codifica o Receptor do Hormônio liberador de Corticotrofina do tipo 1 (*CRHRI*), bem como sua interação com eventos estressores, podem moderar a sensibilidade do organismo a eventos ambientais específicos. **Objetivo:** Investigar o efeito do polimorfismo rs110402 no gene *CRHRI* na susceptibilidade ao transtorno depressivo e verificar se esse efeito é moderado pelo trauma na infância. **Métodos:** Este é um estudo transversal de base populacional, realizado na zona urbana da cidade de Pelotas/RS, com uma amostra composta por 1126 adultos de 18 a 35 anos de idade. As características da amostra foram avaliadas por questionário sociodemográfico padrão, o diagnóstico de episódio depressivo passado e atual foi realizado através da entrevista diagnóstica MINI 5.0, e o Questionário sobre Traumas na Infância (QUESI) foi usado para avaliar a presença de trauma na infância. O DNA total foi extraído a partir de leucócitos e o polimorfismo foi genotipado através de ensaios de discriminação alélica por PCR em tempo real. As análises estatísticas foram realizadas nos programas SPSS 22.0 e no Python. A regressão logística binária foi utilizada para confirmar as associações após ajustes para variáveis de confusão, bem como para realizar a análise de interação entre o polimorfismo rs110402 no gene *CRHRI* e o trauma na infância. **Resultados:** Nossa amostra apresentou 42.9% (n=483) dos indivíduos com diagnóstico de depressão (atual/ ou passado), com maior prevalência do transtorno no sexo feminino ( $p < 0,001$ ), em indivíduos de classe social baixa ( $p < 0,05$ ), fumantes ( $p < 0,001$ ), que faziam uso de medicação psiquiátrica ( $p < 0,001$ ), e que sofreram trauma na infância ( $p < 0,001$ ). Não foi verificada associação direta do polimorfismo rs110402 com o diagnóstico de depressão. Na análise estratificada pelo sexo para avaliação do risco para depressão usando modelo de interação entre trauma na infância e os genótipos do polimorfismo rs110402, nossos resultados mostram que homens expostos ao trauma infantil e portadores do genótipo GG foram mais suscetíveis a desenvolver transtorno depressivo. **Conclusão:** Nossos resultados reforçam o corpo de evidências em torno de como indivíduos expostos a traumas na infância têm maior risco de desenvolver transtorno depressivo e mostram que esse risco é influenciado por fatores genéticos.

**Palavras-chave:** trauma na infância, gene *CRHRI*, polimorfismo, depressão, rs110402, transtorno depressivo, variante genética



## ABSTRACT

**Introduction:** Depressive disorder (DD) is considered a serious public health problem, multidimensional, and resulting from numerous social, psychological, and biological factors. Childhood trauma, ameliorated by harmful experiences and/or the absence of a reliable supportive and affectionate environment, has been associated with an increased vulnerability to stress-related psychiatric disorders, and with distinct changes in hypothalamic pituitary adrenal axis (HPA) function. In this context, genetic variants in the gene encoding the type 1 corticotrophin-releasing hormone receptor (*CRHR1*), as well as their interaction with stressful events, can moderate the body's sensitivity to specific environmental events. **Objective:** To investigate the effect of the rs110402 polymorphism in the *CRHR1* gene on susceptibility to depressive disorder and to verify whether this effect is moderated by childhood trauma. **Methods:** This is a cross-sectional population-based study, carried out in the urban area of the city of Pelotas/RS, with a sample of 1126 adults aged 18 to 35 years old. Sample characteristics were assessed by a standard sociodemographic questionnaire, the diagnosis of past and current depressive episodes was made using the MINI 5.0 diagnostic interview, and the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was used to assess the presence of childhood trauma. Total DNA was extracted from leukocytes and polymorphism was genotyped using real-time PCR discrimination assays. Statistical analyzes were performed using SPSS 22.0 and Python. Binary logistic regression was used to confirm associations after adjustments for confounding variables, as well as to perform an interaction analysis between the rs110402 polymorphism in the *CRHR1* gene and childhood trauma. **Results:** Our sample had 42.9% (n=483) of individuals diagnosed with depression (current/or past), with a higher prevalence of the disorder in females ( $p<0.001$ ), in individuals of low social class ( $p<0,05$ ), smokers ( $p<0.001$ ), who used psychiatric medication ( $p<0.001$ ), and suffered trauma in childhood ( $p<0.001$ ). There was no direct association of the rs110402 polymorphism with the diagnosis of depression. In the analysis stratified by sex to assess the risk for depression using an interaction model between childhood trauma and the rs110402 polymorphism genotypes, our results show that men exposed to childhood trauma and carriers of the GG genotype were more likely to develop depressive disorder. **Conclusion:** Our results reinforce the body of evidence around how individuals exposed to childhood trauma are at greater risk of developing depressive disorder and show that this risk is influenced by genetic factors.

**Keywords:** childhood trauma, *CRHR1* gene, polymorphism, depression, rs110402, depressive disorder, genetic variant

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Projeto

**Quadro 1.** Quadro dos descritores e combinações da revisão de literatura.....23

**Figura 1.** Mecanismo de funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.....32

**Quadro 2.** Cronograma.....40

### Artigo

**Figure 1.** Interaction model between childhood trauma and rs110402 polymorphism in the *CRHR1* gene in depression diagnosis according to sex.....70

**LISTA DE TABELAS****Artigo**

|  |    |
|--|----|
| <b>Table 1.</b> Sociodemographic and clinical characteristics of the sample according to diagnosis of depression. ....                                       | 67 |
| <b>Table 2.</b> Genotype distribution of rs110402 polymorphism in the <i>CRHR1</i> gene according to diagnosis of depression. ....                           | 68 |
| <b>Table 3.</b> Interaction model between childhood trauma and rs110402 polymorphism in the <i>CRHR1</i> gene in depression diagnosis according to sex. .... | 69 |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ACTH:** Hormônio Adrenocorticotrófico

**AMP cíclico:** Monofosfato de adenosina cíclico

**CRH:** Hormônio liberador de corticotrofina

**CRHR1:** Receptor do tipo 1 para o hormônio liberador de corticotrofina

**CRHR2:** Receptor do tipo 2 para o hormônio liberador de corticotrofina

**DSM:** Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

**DSM-5:** Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – Quinta Edição

**FE:** Fase de exaustão

**FR:** Fase de Resistência

**GxA:** Gene x Ambiente

**GWAS:** Genome-wide association study

**HPA:** Hipotálamo-pituitária-adrenal

**IBGE:** Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

**IEN:** Indicador Econômico Nacional

**MINI:** Mini International Neuropsychiatric Interview

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**PCR:** Reação em Cadeia da Polimerase

**PKA:** Proteína cinase A

**POMC:** Pró-opiomelanocortina

**PRONEX:** Programa de Apoio a Núcleos de Excelência

**QUESI:** Questionário sobre Traumas na infância

**RA:** Reação de Alarme

**RG:** Receptores Glicocorticóides

**RM:** Receptores de Mineralocorticoides

**SGA:** Síndrome Geral de Adaptação

**SNPs:** Polimorfismos de nucleotídeo único

**TD:** Transtorno Depressivo

**UCPEL:** Universidade Católica de Pelotas

**X<sup>2</sup>:** Teste Qui-quadrado

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| APRESENTAÇÃO.....                       | 16        |
| <b>PARTE I – PROJETO.....</b>           | <b>17</b> |
| <b>1. IDENTIFICAÇÃO.....</b>            | <b>18</b> |
| 1.1 Título.....                         | 18        |
| 1.2 Mestranda.....                      | 18        |
| 1.3 Orientador.....                     | 18        |
| 1.4 Instituição.....                    | 18        |
| 1.5 Curso.....                          | 18        |
| 1.6 Linha de pesquisa.....              | 18        |
| 1.7 Data.....                           | 18        |
| <b>2. INTRODUÇÃO.....</b>               | <b>19</b> |
| <b>3. OBJETIVOS.....</b>                | <b>22</b> |
| 3.1 Objetivo Geral.....                 | 22        |
| 3.1.1 Objetivos Específicos.....        | 22        |
| <b>4. HIPÓTESES.....</b>                | <b>23</b> |
| <b>5. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>    | <b>24</b> |
| 5.1 Estratégias de busca.....           | 24        |
| <b>6. METODOLOGIA.....</b>              | <b>35</b> |
| 6.1 Delineamento.....                   | 35        |
| 6.2 Participantes.....                  | 35        |
| 6.3 3 Procedimentos e instrumentos..... | 36        |
| 6.4 Análise dos dados.....              | 39        |
| 6.5 Aspectos éticos .....               | 40        |
| 6.6 Cronograma .....                    | 41        |

|  |           |
|--|-----------|
| 6.7 Orçamento .....  | 41        |
| <b>7. REFERÊNCIAS.....</b>   | <b>43</b> |
| <b>PARTE II – ARTIGO.....</b>                                      | <b>50</b> |
| ARTIGO.....  | 51        |
| 1. INTRODUCTION.....   | 53        |
| 2. METHODOLOGY.....  | 54        |
| 2.1 Study design and participants.....                             | 54        |
| 2.2 Diagnosis.....   | 55        |
| 2.3 Sample collection and Molecular Analyses.....                  | 56        |
| 3. RESULTS.....  | 57        |
| 4. DISCUSSION.....   | 58        |
| 5. REFERENCES.....   | 62        |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO.....                                | 72        |
| <b>ANEXOS.....</b>   | <b>73</b> |
| Anexo A: Carta de aprovação do Comitê de Ética.....                | 74        |
| Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....           | 75        |
| Anexo C: Questionário Sociodemográfico.....                        | 76        |
| Anexo D: Questionário de Trauma na Infância (QUESI).....           | 77        |
| Anexo E: Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI)..... | 78        |

## APRESENTAÇÃO

A presente dissertação aborda a avaliação da interação entre Trauma na Infância e a variante rs110402 no gene do *CRHR1* com o transtorno depressivo. Este trabalho está dividido em duas partes: a primeira referente ao projeto, intitulado “Avaliação da interação entre Trauma na Infância e a variante rs110402 no gene do *CRHR1* com transtorno depressivo”, e a segunda referente ao consequente artigo originado do projeto.

A parte I – Projeto – está subdividida em Introdução, Objetivos, Hipóteses, Revisão de Literatura, Métodos, Cronograma, Orçamento e Referências.

A parte II – Artigo – diz respeito ao artigo resultante do projeto, intitulado “Interaction between childhood trauma and CRHR1 genetic variante confers risk for depression in Men” e está subdividido em introdução, métodos, resultados e discussão.

O trabalho está formatado segundo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) e o artigo segue a formatação indicada pela revista. Em anexo encontraram-se a carta de aceite do Comitê de Ética em Pesquisa, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para maiores de 18 anos) e os instrumentos utilizados no estudo.



**PROJETO**

## **1. IDENTIFICAÇÃO**

**1.1 Título:** Avaliação da interação entre Trauma na Infância e a variante rs110402 no gene do *CRHR1* com o Transtorno Depressivo.

**1.2 Designação da titulação pretendida pelo autor:** Mestre

**1.3 Orientador:** Gabriele Ghisleni

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

**1.5 Curso:** Mestrado em Saúde e Comportamento

**1.6 Linha de pesquisa:** Neurociência

**1.7 Data:** 30/11/2021

## 2. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo (TD), é resultante de uma complexa interação de fatores sociais, psicológicos e biológicos, que age de forma limitante e agravante, intervindo severamente no funcionamento psicossocial de quem sofre, comprometendo a qualidade de vida (MOUSSAVI, 2007). A depressão é caracterizada por uma série de sintomas, incluindo presença de humor triste, irritável ou deprimido, e perda de prazer ou interesse em suas atividades diárias. Ainda pode incluir a perda ou ganho de peso significativos, sentimento de culpa ou inutilidade, dificuldade de concentração e fadiga, e seu diagnóstico possui algumas condições, como episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração e apresentar cinco ou mais sintomas durante o mesmo episódio, ou pelo menos um dos sintomas sendo humor deprimido ou anedonia (Organização Mundial da Saúde – OMS, 2017).

Segundo a OMS (2018), mais de 322 milhões de pessoas no mundo, de todas as idades sofrem com o transtorno, cerca de 11,5 milhões de brasileiros (5,8% da população) apresentam ou já tiveram depressão ao longo da vida, e 4,4% da população, no mundo (OMS, 2018). O relatório da OMS enfatiza que a depressão será a terceira maior causa de carga de doenças no mundo, e projetou que a doença ficará em primeiro lugar até o ano de 2030 (OMS, 2020).

Eventos estressantes da vida, principalmente aqueles que ocorrem durante períodos iniciais do desenvolvimento e o estilo parental (atitude dos cuidadores), preveem um risco maior de desencadeamento de transtornos psiquiátricos na vida adulta (VARESE et al., 2012). Nesse sentido, o trauma na infância é definido como a exposição crônica da criança à violência, sendo ela física, psicológica, sexual ou negligências, ameaçando a vida, ou integridade, de quem a experimenta. O trauma precoce demonstra

ser um tipo de estressor com importantes implicações no desenvolvimento do indivíduo (COATES; GAENSBAUER, 2009; BRAUN; BOCK, 2011). Segundo Martins et al. (2014) dentre os maus tratos infantis, o abuso emocional é apontado como uma das experiências adversas mais associadas ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. De modo geral, indivíduos com história de trauma na infância têm quatro vezes maior probabilidade de apresentarem depressão do que aqueles sem histórico (GAUDIANO; ZIMMERMAN, 2010).

Heim et al. (2009) encontraram em seu estudo relações significativas entre os maus tratos infantis e o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). Em sua amostra, as mulheres deprimidas com histórico de maus tratos infantis exibiram aumento do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em resposta ao estresse em comparação ao grupo controle, estas também demonstraram aumento de cortisol quando expostas a situações de estresse psicossocial. Eles sugerem que esta hipersecreção e hiperreatividade dos hormônios do eixo HPA podem ser uma consequência persistente do abuso infantil, podendo contribuir para psicopatologia da vida adulta. De fato, alterações na função do eixo HPA são um dos achados mais robustos na hipótese da fisiopatologia da depressão, no qual o quadro de hipercortisolemia acompanha a sintomatologia da doença, severidade dos sintomas e resposta ao tratamento farmacológico (KELLER et al., 2017).

Pesquisas recentes têm focado no impacto que a interação entre gene (herdabilidade genética) e ambiente (vivências traumáticas às quais indivíduos são expostos ao longo da vida) podem provocar no risco de transtorno depressivo. De acordo com Appel et al. (2011), variantes polimórficas em genes relacionados à moderação da resposta ao estresse impulsionada pelo eixo HPA são, portanto, candidatos envolvidos nesta interação gene-ambiente (GxA). O gene que codifica o receptor do tipo 1 para o

hormônio liberador de corticotrofina (CRHR1), situado no cromossomo 17q21.31, desempenha um papel importante na ativação de vias de transdução de sinal que ativam a resposta do eixo HPA a eventos estressores (STECKLER; HOLSBOER, 1999, WANG. et al., 2011, GUILLAUME et al., 2013). Variações no gene *CRHR1*, são descritas por moderar o desenvolvimento de depressão após trauma na infância, contudo, consequências neurobiológicas, persistentes do estresse no início da vida, são sugeridas por mediar a vulnerabilidade à depressão na fase adulta em vítimas de trauma na infância (HEIM et al., 2009).

Diante disso, é importante uma abordagem integrativa para compreender como o estresse precoce pode interagir com variantes em genes relacionados ao eixo HPA, na predisposição ao TD. Ressaltamos que, diante da etiologia multifatorial desta doença, e considerando a importância do eixo HPA na resposta ao estresse, o presente trabalho traz uma abordagem de análise entre o trauma na infância, como um importante preditor de risco ao TD, e sua interação com uma variante genética no gene do *CRHR1* (rs110402) na susceptibilidade aos transtornos psiquiátricos. Dessa forma, nosso estudo prevê uma melhor compreensão sobre a resposta dos indivíduos a eventos estressores precoces de acordo com sua composição genética no risco de desenvolver o TD.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Geral

Investigar o efeito do polimorfismo rs110402 no gene *CRHR1* do eixo HPA e sua interação com o trauma na infância na susceptibilidade ao transtorno depressivo em jovens adultos residentes da cidade de Pelotas/RS.

#### 3.2 Específicos

- Investigar a associação do polimorfismo rs110402 no gene *CRHR1* com o transtorno depressivo.
- Avaliar características sociodemográficas e clínicas associadas ao transtorno depressivo.
- Avaliar o polimorfismo de acordo com características sociodemográficas e clínicas associadas da amostra.
- Avaliar a interação entre o trauma na infância e polimorfismo rs110402 no gene *CRHR1* na susceptibilidade ao transtorno depressivo.

#### 4. HIPÓTESES

- O genótipo GG do polimorfismo rs110402 no gene *CRHR1* será mais frequente nos indivíduos com o transtorno depressivo.
- Indivíduos do sexo feminino, fumantes, que fazem uso de medicação psiquiátrica e baixa classe socioeconômica, e com a presença de trauma na infância serão mais predispostos a depressão.
- A distribuição dos genótipos do polimorfismo rs110402 no gene *CRHR1* não irá diferir de acordo com características sociodemográficas e clínicas associadas da amostra.
- A variante de risco GG do polimorfismo rs110402 interage com maus tratos na infância aumentando a susceptibilidade para o transtorno depressivo.

## 5. REVISÃO DE LITERATURA

### 5.1 Estratégias de busca

A busca bibliográfica do presente trabalho foi realizada na base de dados do PUBMED, com os seguintes descritores (Quadro 1):

**Quadro 1.** Descritores utilizados para busca bibliográfica:

| <b>Descritores (com combinações e filtros)</b>      | <b>Encontrados</b> | <b>Selecionados</b> |
|---|--------------------|---------------------|
| Polymorphism AND CRHR1                              | 68                 | 8                   |
| Polymorphisms AND childhood AND depressive disorder | 27                 | 1                   |
| Childhood trauma AND depressive disorder AND CRHR1  | 1                  | 1                   |
| rs110402 AND Childhood trauma                       | 10                 | 5                   |
| Depressive disorder AND Childhood trauma, axis HPA  | 11                 | 4                   |
| rs110402 AND Depression                             | 20                 | 8                   |
| Depression AND HPA axis AND Childhood Trauma        | 54                 | 19                  |
| Depression AND Childhood Trauma                     | 985                | 47                  |
| rs110402 AND Childhood Trauma AND Depression        | 7                  | 6                   |
| <b>TOTAL</b>  | <b>1.183</b>       | <b>99</b>           |

### 5.2 Fundamentação teórica

#### 5.2.1 Transtorno Depressivo

O TD é resultante de uma complexa interação de fatores, é responsável por custos sociais alarmantes, sendo um grave problema de saúde pública (ABELHA, 2014). O Brasil lidera sendo o país com maior prevalência de depressão na América latina, 5,8% da população brasileira possui ou teve depressão ao longo da vida, sendo o segundo país com alta prevalência do transtorno sobre as Américas, ficando atrás somente dos Estados Unidos que registra 5,9% da população, com um total de 17,4 milhões de casos (OMS,



2018). O TD é uma condição que acarreta um aumento no risco de suicídio, sendo a segunda maior causa de mortes de pessoas entre os 15 aos 29 anos de idade, com cerca de 800.000 mortes por ano, vítimas do suicídio (OMS, 2017).

Achados na literatura demonstram que a depressão é aproximadamente duas vezes mais prevalente em mulheres do que em homens, provavelmente por fatores como níveis hormonais, exigência social imposta à mulher a nível sociocultural, e por diferenças comportamentais quanto a busca de ajuda ou relato de sintomas, na medida em que as mulheres possuem maior probabilidade de admitir e falar sobre suas emoções do que os homens (HEGADOREN et al., 2009; ANSSEAU et al., 2008; GONÇALVES & KAPCZINSKI., 2008). Estimativas de prevalência revelam que o TD ocorre em 5,1% das mulheres e 3,6% dos homens (OMS, 2017).

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua quinta edição (DSM-5) (2014), o TD é composto por alterações cognitivas e somáticas que trazem prejuízos ao desenvolvimento saudável do indivíduo. Suas características incluem presença de humor triste, irritável ou deprimido ou perda de prazer em atividades diárias, sentimento de culpa ou inutilidade, perda ou ganho de peso, dificuldade de concentração e fadiga. Seu diagnóstico possui condições importantes como episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração, apresentar cinco ou mais sintomas durante o mesmo episódio, ou pelo menos um dos sintomas sendo humor deprimido ou anedonia. Dalgarrondo (2018), também visualiza o transtorno como uma variedade de sintomas afetivos, impensados e neurovegetativos, mas além destes, acredita-se que existem alterações na área ideativa: como pessimismo sobretudo, ideias de morte, visão de um mundo vazio e alterações em funções orgânicas, como disfunções sexuais, diminuição da libido e insônia.

A etiologia da depressão é multifatorial, no qual a interação entre fatores biológicos, psicossociais, culturais e ambientais ao longo da vida pode predizer um risco aumentado à doença (CLARK et al., 2017). Estudos propõem que a fisiopatologia da depressão está relacionada a algumas hipóteses, como a menor disponibilidade de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. Além destas suposições, cascatas de sinalização intracelular, modulação da expressão dos genes, participação de fatores neurotróficos, e a participação dos sistemas endócrino e imune também são consideradas (VISMARI et al., 2008). A hipótese imunológica propõe que a elevação na produção de citocinas pró-inflamatórias resultaria nos sintomas relacionados à depressão. Além disso foi investigado alterações no sistema neuroendócrino na depressão, o eixo HPA e sua conexão com estruturas do sistema límbico, podem vir a predispor ao transtorno depressivo (CALIL, GUERRA, 2004; SCHIEPERS, WICHERS, MAES, 2005; CASTRÉN, VOIKAR, RANTAMAKI, 2007). Em busca de biomarcadores que possam ajudar no diagnóstico clínico da depressão, fatores genéticos tem sido uma boa abordagem de investigação, uma vez que o transtorno apresenta uma taxa de herdabilidade em torno de 31% e 42% (SULLIVAN; NEALE; KENDLER, 2000). Segundo Sullivan et al. (2000) existe ainda uma diferente taxa de herdabilidade de acordo com o sexo, sendo esta de 25% a 29% para o sexo masculino, e 42% a 49% para o sexo feminino, o que demonstra a importância em determinar o efeito cumulativo de variantes genéticas considerando o sexo. Segundo Mullins e Lewis (2017), acerca do TD, o Genome-wide association study (GWAS) já identificou polimorfismos em várias vias fisiopatológicas, apresentando alelos de risco com pequenos efeitos na susceptibilidade ao transtorno. Um novo desafio será estabelecer os mecanismos moleculares pelos quais os GWAS irão mediar seus efeitos e traduzi-los nos novos biomarcadores e alvos terapêuticos. Entretanto de particular interesse, devido ao envolvimento nos processos

associadas a resposta ao estresse, são variações genéticas que ocorrem ao longo do eixo HPA.

Em contraste com as associações genéticas, fatores ambientais como isolamento social, desemprego, conflitos em relações interpessoais, e abusos ou negligências são determinantes no desencadeamento do transtorno (MUNHOZ, 2012). Segundo Martins et al. (2011) aproximadamente 60% dos casos de episódios depressivos na fase adulta são precedidos de exposição a estressores, sendo que experiências traumáticas na infância estão entre os fatores de risco contribuintes mais potentes para o transtorno depressivo na idade adulta (HEIM et al., 2010). Além disso, o desenvolvimento do Transtorno Depressivo é crucialmente dependente das interações Gene x Ambiente, através das quais os efeitos genéticos são moderados por fatores ambientais específicos. Recentes evidências sugerem que o trauma na infância molda substancialmente os sistemas biológicos responsáveis pela regulação da resposta ao estresse, levando a um aumento da sensibilidade deste e a respostas aumentadas a estressores subsequentes (KUHLMAN et al., 2017).

#### **5.2.1.2. Trauma na Infância**

O trauma na infância é reconhecido como um importante fator de estresse e desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na vida adulta (CRAINE et al., 1988). Investigado por diferentes áreas, a palavra trauma, na origem grega significa ferida, furar. Na medicina ele é utilizado para caracterizar consequências de uma violência externa, e para a psicanálise, Freud deu o significado de ser uma vivência violenta na qual era capaz de romper barreiras protetoras do ego, acarretando situações perturbadoras sobre o psiquismo do indivíduo (FERREIRA, 1986; LAPLANCHE, 1988; FREUD, 1976).

Caracterizado por experiências nocivas e/ou a ausência de um ambiente confiável de suporte e afeto que proporcione à criança um bom desenvolvimento psicobiológico e socioemocional, o trauma na infância ameaça à vida ou integridade de quem o experimenta (COATES; GAENSBAUER, 2009). Segundo Bernstein et al. (1994), ele pode ser categorizado em cinco dimensões diferentes: abuso físico, abuso sexual, abuso emocional, negligência física e negligência emocional. A Organização Mundial de Saúde (OMS), define o abuso sexual como contato sexual não consensual, tentado ou efetivado, atos não consensuais de natureza sexual que não envolvem contato, atos de índole sexual cometidos contra alguém incapaz de recusar ou consentir e exploração on-line são algumas das características e tipos de violência sexual. O abuso emocional também conhecido como violência emocional, inclui atitudes que denigrem, ridicularizam, ameaçam, intimidam, tipos de discriminação, rejeição, outras formas não físicas de tratamento hostil, e situações de forçar uma criança presenciar um ato de violência. O abuso físico é característico por conter atos violentos, com uso de força física de forma intencional, não acidental e com objetivo de ferir, lesar, provocar dor e sofrimento, deixando ou não marcas evidentes no corpo, e as negligências são descritas como omissão pela qual se deixou de prover necessidades e cuidados básicos para o desenvolvimento físico, emocional ou social da vítima (OMS 2016).

Os dados apresentados pela OMS em seu relatório global sobre prevenção da violência, no ano de 2014, revelaram que 36% das crianças no mundo sofreram violência psicológica ao longo da vida. Segundo o estudo realizado por Viola et.al. (2016), observou-se que a Europa e a Ásia apresentavam as estimativas mais baixas de maus tratos infantis e a América do Sul as mais altas entre os continentes, sendo o Brasil o país com maiores estimativas de maus tratos contra crianças no mundo. Em uma pesquisa

realizada pelo Ministério da Saúde, em 2011 os dados apresentaram 14.625 notificações de violência doméstica na infância e na adolescência, na maioria dos casos, os agressores foram identificados como os pais ou familiares próximos (WAISELFIISZ, 2012). Segundo a OMS (2016), um quarto de todos os adultos relatam ter sofrido abusos físicos quando crianças, em média, uma em cada cinco mulheres e um em cada treze homens foram abusados sexualmente na infância. Importante salientar que, a violência vivenciada no âmbito familiar é mais prejudicial à vítima, pois ocasiona em um rompimento da confiança com as figuras parentais, que deveriam prover segurança e bem-estar (BORGES; DELL'AGLIO, 2008).

Sofrer maus tratos na infância acarreta inúmeras consequências negativas e prejuízos na vida adulta, a experiência de trauma está associada a um amplo espectro de transtornos mentais, como o desenvolvimento de sintomas típicos relacionados à depressão, transtorno de humor bipolar, menor qualidade de vida, comportamentos de risco, ou até suicídio (GREEN et al., 2010; SALA et al., 2014; AFIFI et al., 2007; WIERSMA et al., 2009). Segundo Xie et al., (2018) 55,5% dos indivíduos de sua amostra diagnosticados com transtorno depressivo vivenciaram pelo menos um domínio de trauma na infância; 61,8% dos indivíduos diagnosticados com Transtorno Bipolar também sofreram trauma na infância, enquanto os indivíduos com Transtorno Bipolar que não sofreram trauma infantil tiveram prevalência de 20,5%. De fato, outro estudo demonstrou que indivíduos com histórico de maus tratos infantis são 2,8 a 3,7 vezes mais propensos a desenvolver depressão na idade adulta (NELSON et al., 2017).

Alguns fatores como idade em que sofreu maus tratos, responsividade dos pais após a exposição dos filhos a estressores, tipo de maus tratos e tipo de psicopatologia ou distúrbio podem influenciar em perturbação no eixo HPA (NEMEROFF et al., 2003;

VON WERNE BAES et al., 2012). Diferentes tipos de traumas na infância podem modular padrões divergentes de ativação do eixo HPA e do sistema imunológico (VON WERNE BAES 2012).

A exposição precoce ao estresse foi associada com aumento da inflamação, e uma desregulação da retroalimentação negativa do eixo HPA mediada por glicocorticoides, assim como um aumento da reatividade do cortisol na idade adulta (BAUMEISTER et al., 2016; BALDWIN et al., 2018). Segundo Nemeroff e Binder (2014), essas alterações neuroendócrinas e neuroimunes após maus tratos experienciados na infância aumentam significativamente a vulnerabilidade à reatividade ao estresse ao longo da vida e o risco para o início de episódios depressivos.

Dentre os subtipos de trauma que podem ser vivenciados pela criança, o trauma emocional tende a ocorrer por períodos mais longos, com um estado crônico, que pode influenciar a atividade do eixo HPA, e alterações de padrões comportamentais (CARPENTER et al., 2009). Segundo Kuhlman et al., (2015), o abuso emocional também está associado à diminuição das respostas do cortisol, enquanto o domínio de abuso físico foi associado a reatividade mais rápida do eixo, quando experienciado o estresse agudo.

### **5.2.1.3. Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal ao Estresse**

O eixo HPA é um eixo neuroendócrino, que é constituído por três estruturas, o hipotálamo, a glândula pituitária e a glândula adrenal, o qual efetua um papel fundamental em resposta a estímulos e estressores psicológicos, mediando a principal resposta adaptativa. (YOUNG et al., 1995, JURUENA., 2004). Segundo Sandi e Haller (2015) o funcionamento do eixo pode ser dividido em 3 padrões temporais distintos: pulsos ultradianos basais, flutuação circadiana basal e atividade induzida por estímulos

estressores que mantém a homeostase corporal. Cada uma das estruturas do eixo HPA secreta um sinal hormonal fornecendo a interação funcional do eixo, onde o núcleo hipotalâmico calcula e integra uma rede neuronal para ativar um grupo de células que sintetiza e secreta o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo sistema porta-hipofisário (Figura 1). O CRH é constituído por 41 aminoácidos, sintetizado por um precursor de 91 aminoácidos chamados pré-pró CRH, exercendo sua função ao se ligar aos seus receptores de membrana celular acoplado à proteína G dos subtipos 1 (CRHR1) e 2 (CRHR2). A ativação dos receptores para CRH promove o aumento dos níveis intracelulares de Monofosfato de Adenosina Cíclico (AMPC) e o influxo de cálcio, levando a fosforilação da proteína cinase A (PKA) intracelular e de complexos protéicos que resulta no aumento da transcrição do gene pró-opiomelanocortina (POMC), o percurso imediato do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e da beta endorfina (AYALA, 2002; NEMEROFF, 1996). O CRH, como um importante hormônio mediador da resposta neuroendócrina, atua com maior afinidade no seu receptor CRHR1 presente na hipófise onde desencadeia a liberação ACTH da hipófise anterior, o qual por sua vez estimula a produção e liberação de glicocorticóides (cortisol) pela glândula adrenal (HSU et al, 2012; LARYEA, ARNETT, MUGLIA, 2012). O cortisol, uma vez liberado, atua por meio de seus receptores, receptores Glicocorticóides (RG) e receptores de mineralocorticóides (RM) e exerce uma gama de efeitos orquestrando a resposta sistêmica ao estresse. Através de um mecanismo de retroalimentação negativa, o cortisol inibe a secreção do ACTH pela hipófise e do CRH pelo hipotálamo restabelecendo o estado homeostático em respostas adaptativas (AYALA, 2002; SPENCER, DEAK; 2017).

Experiências consideradas estressantes, como a vivência de traumas costumam ser um estímulo para secreção de cortisol. A resposta neuroendócrina ao

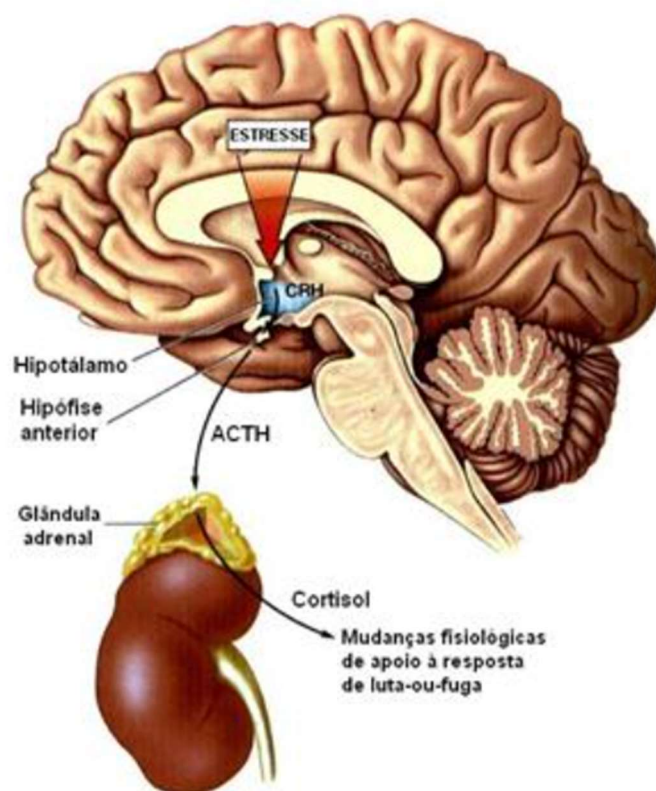
estresse é essencial para a recuperação subsequente de ameaças ambientais que interrompem a homeostase, e o funcionamento cerebral para garantir uma resposta comportamental adequada ao estressor. Entretanto, a mal adaptação induzida por estresse pode fornecer uma base mecanicista para a susceptibilidade alterada ao estresse mais tarde na vida (SANDI E HALLER, 2015; VAN BODEGOM et al., 2017). O conceito de estresse é entendido como um mecanismo de resposta e defesa que permite ao organismo reagir e adaptar-se em frente a um estímulo potencialmente nocivo, assim ajudando a manter sua homeostasia (SZABO, 1985). Segundo Hans Selye (1959), um dos primeiros estudiosos sobre o assunto, o estresse está inerente a toda doença, e desencadeia uma ação orquestrada do organismo definida como Síndrome Geral de Adaptação (SGA), um conjunto de respostas não específicas que desenvolve-se em três fases, reação de alarme (RA), fase de resistência (FR), e fase de exaustão (FE), compreendendo na dilatação do córtex da supra renal, atrofia dos órgãos linfáticos e úlceras gastrointestinais, além de perda de peso e outras alterações (TAN; YIP, 2018).

Segundo Carr et al. (2013), o conceito de estresse na infância é bastante amplo e inclui as diferentes experiências traumáticas que ocorrem durante a infância e adolescência, gerando grandes repercussões e preocupações, não só no momento, mas também as mudanças significativas na idade adulta. Investigações sobre a ligação entre maus-tratos na infância e a desregulação do eixo HPA na idade adulta tem sido observado, estudos recentes têm mostrado que pacientes com depressão e histórico de abuso na infância são mais propensos a mostrar hiperatividade do eixo HPA, também foi concluído que a partir desses estudos, que maus tratos na infância podem levar a interrupções no funcionamento do eixo HPA, e o tipo de violência pode influenciar o grau e o padrão de perturbação ao eixo. A linha de base e ativação do eixo HPA induzida por estresse foi



descrita como sendo aumentada ou reduzida após a vivência de trauma na infância (VON WERNE BAES et al., 2012; NEMEROFF et al., 2003).

Alterações no funcionamento do eixo HPA também estão associadas a psicopatologias, quando o eixo HPA é ativado por um longo período e os níveis de glucocorticóide são cronicamente elevados, pode ocorrer alterações no cérebro, podendo levar ao desencadeamento do TD e de transtornos de ansiedade (WARDENAAR et al., 2011; LI et al., 2019).



**Figura 1.** Mecanismo de funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Figura disponível em: <http://www.psiquiatriageral.com.br/cerebro/texto13.htm>

### 5.2.2 Variações no gene *CRHR1*

O gene que codifica o CRHR1 está localizado no braço longo do cromossomo 17q21-31, e abrange 51kb de DNA genômico, contendo 13 éxons. Expresso em diferentes tecidos cerebrais, o *CRHR1* está presente no hipotálamo, córtex cerebelar, hipófise, amígdala e núcleo accumbens (HSU et al. 2012).

Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) neste gene têm sido associados a diferentes tipos de transtornos psiquiátricos, acredita-se que a desregulação no eixo possa estar acompanhada ou ser fruto de variações genéticas, gerando uma busca por associações entre genes importantes para o funcionamento do eixo e diferentes transtornos (JURUENA, 2014). A região promotora do gene do CRH contém tipos de ligações para diferentes elementos de respostas, um exemplo é o que ocorre com os glicocorticoides permitindo que fatores externos possam controlar a transcrição do seu gene. Desregulações neste sistema são altamente relevantes para uma variedade de psicopatologias.

Dentre os polimorfismos que ocorrem no gene do *CRHR1*, o rs110402 tem sido amplamente estudado no contexto de transtornos psiquiátricos (JURUENA, 2014). Esse polimorfismo demonstrou ser um moderador importante do trauma na infância no funcionamento do eixo HPA, e no desencadeamento do TDM (ISHITOB et al., 2012; TYRKA et al., 2009; RESSLER et al., 2010). Em um estudo realizado por Polanczk et al., (2009) o alelo A no rs110402 apresentou relação com o transtorno depressivo, contudo com efeito protetor contra a depressão, em indivíduos expostos a maus tratos na infância.

Em um importante estudo realizado por Bradley et al. (2008) relatou o seguinte, a interação entre trauma na infância e polimorfismos no gene *CRHR1* estiveram envolvidos na regulação da resposta ao estresse e depressão na idade adulta. A amostra era composta por uma população afro-americana que experienciaram níveis altos de exposição ao trauma, como abuso físico, sexual e emocional durante a infância. Também foi encontrado um haplótipo TAT específico de SNPs no *CRHR1* envolvendo rs110402, rs7209436 e rs242924 com efeito protetor contra a depressão para indivíduos que foram expostos a nível grave de trauma na infância. Outro estudo mostrou que um genótipo do *CRHR1* pode moderar o efeito de maus tratos na infância nas respostas ao cortisol na idade adulta, indivíduos psiquiatricamente saudáveis que experimentaram níveis graves de trauma na infância e que possuem o haplótipo protetor do *CRHR1*, rs110402 e rs242924 não apresentaram aumento na resposta do cortisol ao estresse, do que aqueles indivíduos que carregam outros genótipos. Eles também descobriram que aqueles indivíduos saudáveis sem histórico de maus tratos, não mostraram variações genéticas, o que sugere que o nível de cortisol e consequências são mediadas pela interação gene x ambiente no início da vida (TYRKA et al., 2008).

## **6. METODOLOGIA**

### **6.1 Delineamento e Amostra**

O estudo seguiu um delineamento do tipo transversal de base populacional como parte de um estudo maior intitulado “Estudo do temperamento e transtornos psiquiátricos na interface entre psiquiatria, psicologia e neurociências”, aprovado pelo comitê de ética da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), protocolo 2010/15 (ANEXO A). A seleção amostral foi realizada por conglomerados, considerando a população de aproximadamente 97 mil adultos de 18 a 35 anos de idade e a divisão censitária de 448

setores na cidade de Pelotas, ambos fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O cálculo do tamanho amostral foi realizado com base em parâmetros de confiabilidade de 95%, poder de 80%, prevalência do desfecho de 10% e menor prevalência esperada de 8%, estimando um número de 1126 adultos, a serem avaliados em 448 setores censitários, com pulo de dois domicílios entre os sorteados. E o cálculo do tamanho amostral realizado com o objetivo de determinar o tamanho mínimo necessário para que seja detectada uma diferença entre os portadores das diferentes variantes genéticas foi analisado pelo programa Openepi. O cálculo utilizou parâmetros de confiabilidade de 95%, poder de 80%, considerando como base uma proporção de 44% do alelo A de menor frequência para o polimorfismo do rs110402, e chegando a um número de 311 indivíduos.

### ***6. 1. 1 Critérios de elegibilidade***

#### *6. 1. 1. 1 Critérios inclusão*

- Os participantes tinham entre 18 e 35 anos de idade;
- Residiam na zona urbana de Pelotas-RS bem como no domicílio sorteado;

#### *6. 1. 1. 2 Critérios exclusão*

Foram excluídos do estudo indivíduos incapazes de responder à entrevista por problemas físicos ou cognitivos.

### **6. 2 Procedimentos e Instrumentos**

### **6.2.1 Caracterização da amostra**

As características da amostra foram determinadas através do questionário sociodemográfico [Anexo C], incluindo avaliação socioeconômica, sendo feita através do uso do Indicador Econômico Nacional (IEN).

### **6.2.2 Critérios diagnósticos e medidas psicológicas**

#### *6.2.2.1 Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI)*

A entrevista diagnóstica MINI, foi utilizada para o diagnóstico de episódios de Transtorno Depressivo [Anexo E]. A Mini é uma entrevista clínica estruturada, que dura de 15 a 30 minutos, baseada nos critérios do DSM, esta entrevista explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I, através de módulos. A versão utilizada neste trabalho é a 5.0, baseada nos critérios diagnósticos do DSM-IV. O módulo A desta versão detecta a presença de Transtorno Depressivo pela ocorrência de episódios depressivos. Esta entrevista é amplamente utilizada em pesquisas, por ser de aplicação rápida e ter bons índices de sensibilidade e especificidade.

#### *6.2.2.2 Questionário sobre Traumas na Infância (QUESI)*

O trauma na infância foi avaliado pelo QUESI, um inventário de autorrelato composto por 28 itens de autoria de Bernstein et al. (2003) traduzido e validado para o Brasil (GrassiOliveira et al. 2006; Grassi-Oliveira et al. 2014), que investiga retrospectivamente a ocorrência e intensidade de trauma em cinco domínios: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional [Anexo D]. O QUESI fornece pontos de corte para cada subescala sendo dividido em nenhum/baixo, baixo/moderado, moderado/grave e grave/extremo. A escala também inclui uma escala

de minimização/negação de três itens (questões 10, 16 e 22) desenvolvidas para detectar a subnotificação de maus-tratos (ou seja, uma tendência de gerenciamento de impressão positiva; Bernstein et al., 2003). Em nosso estudo, indivíduos com trauma moderado/grave e grave/extremo em pelo menos um dos domínios avaliados pela escala serão considerados expostos ao trauma (pontuação de corte  $\geq 10$  abuso físico,  $\geq 13$  abuso emocional,  $\geq 8$  abuso sexual,  $\geq 10$  negligência física e  $\geq 15$  por negligência emocional). Enquanto indivíduos que pontuaram nenhum/baixo e baixo/mínimo em todos os domínios serão considerados como não expostos ao trauma.

### **6.2.3 Coleta de material biológico**

As amostras de sangue foram realizadas por uma equipe de bioquímicos e enfermeiros através de punção venosa de 10 ml de sangue após a entrevista Clínica. O sangue coletado foi centrifugado e o DNA total foi extraído a partir de leucócitos utilizando-se o método descrito por Lahiri e Nurnberger (1987). Posteriormente o DNA total foi quantificado por espectrofotometria e armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$  até a análise molecular.

### **6.2.4 Análise do Polimorfismo**

O polimorfismo foi genotipado através de ensaios de discriminação alélica por PCR em tempo real no termociclador 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Foram utilizados primers e sondas contidos no ensaio de genotipagem personalizado TaqMan 40x (Life Technologies, Foster City, CA, EUA). As reações foram conduzidas em uma placa de 96 poços, em um total de 5  $\mu\text{l}$  de volume de reação usando 2 ng de DNA genômico, TaqMan Genotyping Master Mix 1x (Applied Biosystems) e Custom TaqMan Genotyping Assay 1x. Em seguida, as placas

foram posicionadas em um termociclador PCR em tempo real (sistema 7500 Fast Real PCR; Applied Biosystems) e aquecidas por 10 minutos a 95°C, seguidas de 40 ciclos de 95°C por 15 s e 60°C por 1 min. Os arquivos de dados de fluorescência de cada placa foram analisados usando o software System Sequence Detection v.1.4 (Applied Biosystems).

### ***6.2.5 Coleta de dados***

Os adultos jovens que atendiam os critérios de inclusão e residente dos domicílios sorteados foram convidados a participar do estudo, e após o aceite e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B), foi agendada uma visita domiciliar realizada no período da manhã por psicólogos treinados que usavam laptops individualmente contendo uma versão eletrônica de cada instrumento usado para coletar os dados. A coleta de sangue foi realizada por uma equipe de bioquímicos e enfermeiros através de punção venosa de 10 ml de sangue após a aplicação dos questionários.

### ***6.3 Análise dos dados***

Os questionários foram digitados e codificados diretamente no programa EpiInfo6 no momento da entrevista. A frequência genotípica e alélica do polimorfismo selecionado foi estimada por contagem direta dos alelos e o equilíbrio de Hardy-Weinberg foi testado pelo teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ).

As outras análises foram realizadas no programa Statistical Package for the Social Science 22.0 (SPSS 22.0), e o gráfico gerado no programa GraphPad Prism 6.0. As características sociodemográficas e clínicas foram comparadas utilizando os testes Qui-quadrado ( $\chi^2$ ), seguido do teste post-hoc de Bonferroni para variáveis categóricas e teste

T ou análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas. A regressão logística binária foi utilizada para confirmar as associações e realizar os ajustes para variáveis de confusão, bem como para realizar a análise de moderação e testar a interação entre os SNPs/haplótipo no gene *CRHR1* e o trauma na infância.

### **6.3.1 Divulgação dos Resultados**

Os resultados obtidos a partir dessa dissertação serão divulgados como um artigo científico em revista indexada, congressos e palestras, a fim da ciência estar acessível à população.

## **6.4 Aspectos Éticos**

Foram respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Sendo assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados. As pessoas que apresentaram transtornos psiquiátricos receberam encaminhamento para atendimento psicológico/psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPel. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UCPEL sob o protocolo número 2010/15 [Anexo A]. Todos os indivíduos que aceitaram participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido [Anexo B].

### **6.4.1 Riscos**

- Desconforto ao responder as questões avaliadas pelos questionários psicológicos padronizados.
  
- Dor e vermelhidão local na região da coleta de material biológico.



### 6.4.2 Benefícios

Além de gerar informações que vem a contribuir com a comunidade científica, os participantes identificados com transtornos psiquiátricos receberam encaminhamento adequado para atendimento psicológico.

## 7. Cronograma

| Atividades<br>Ano             | 2020         |              |              |              | 2021         |              |              |             |
|-------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
|                               | 1º trimestre | 2º trimestre | 3º trimestre | 4º trimestre | 1º trimestre | 2º trimestre | 3º trimestre | 4º bimestre |
| Revisão de literatura         |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Elaboração do Projeto         |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Qualificação                  |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Análise dos dados             |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Elaboração do artigo          |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Entrega ao orientador         |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Revisão e redação final       |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Entrega à banca               |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Defesa da pesquisa            |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Revisão do artigo pós-banca   |              |              |              |              |              |              |              |             |
| Submissão de artigo à revista |              |              |              |              |              |              |              |             |

Obs: As etapas de treinamento, estudo piloto, coleta de dados e experimentos bioquímicos não foram inseridas no cronograma, visto que já aconteceram.

## 8. Orçamento

A estimativa de custo total da pesquisa “Estudo do temperamento e transtornos psiquiátricos na interface entre psiquiatria, psicologia e neurociências”, da

qual esta pesquisa faz parte, foi de R\$ 695.250,00 com financiamento do Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX).

## 9. REFERÊNCIAS

ABELHA, Lúcia. Depressão, uma questão de saúde pública. **Caderno Saúde Coletiva**, v. 22, n. 3, p.223, 2014.

AFIFI, Tracie O. et al. Child abuse and health-related quality of life in adulthood. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 195, n. 10, p. 797-804, 2007.

AFIFI, Tracie O. et al. Childhood adversity and personality disorders: results from a nationally representative population-based study. **Journal of psychiatric research**, v. 45, n. 6, p. 814-822, 2011.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

ANSSEAU, Marc et al. Socioeconomic correlates of generalized anxiety disorder and major depression in primary care: the GADIS II study (Generalized Anxiety and Depression Impact Survey II). **Depression and Anxiety**, v. 25, n. 6, p. 506-513, 2008.

AYALA, Alejandro R. Antagonistas do hormônio liberador da corticotrofina: atualização e perspectivas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 46, n. 6, p. 619-625, 2002.

BERNSTEIN, David P. et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. **The American journal of psychiatry**, 1994.

BORGES, Jeane Lessinger; DELL'AGLIO, Débora Dalbosco. Abuso sexual infantil: indicadores de risco e conseqüências no desenvolvimento de crianças. **Interamerican Journal of Psychology**, v. 42, n. 3, p. 528-536, 2008.

BALDWIN, Jessie R. et al. Childhood victimization and inflammation in young adulthood: A genetically sensitive cohort study. **Brain, behavior, and immunity**, v. 67, p. 211-217, 2018.

BAUMEISTER, David et al. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$ . **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 5, p. 642-649, 2016.

BRADLEY, Rebekah G. et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. **Archives of general psychiatry**, v. 65, n. 2, p. 190-200, 2008.

BRAUN, Katharina; BOCK, Joerg. The experience-dependent maturation of prefrontal- limbic circuits and the origin of developmental psychopathology: implications for the

pathogenesis and therapy of behavioural disorders. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 53, p. 14-18, 2011.

BERNSTEIN, David P. et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child abuse & neglect**, v. 27, n. 2, p. 169-190, 2003.

Nemeroff CB, Binder E. The Preeminent Role Of Childhood Abuse and Neglect in Vulnerability to Major Psychiatric Disorder: Toward Elucidating the Underlying Neurobiological Mechanism. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 53, p 395 – 397, 2014.

CLARK, Lee Anna et al. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). **Psychological Science in the Public Interest**, v. 18, n. 2, p. 72-145, 2017.

COATES, Susan; GAENSBAUER, Theodore J. Event trauma in early childhood: Symptoms, assessment, intervention. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics**, v. 18, n. 3, p. 611-626, 2009.

CRAINE, Leigh Steiner et al. Prevalence of history of sexual abuse among female psychiatric patients in a state hospital system. **Serviços psiquiátricos**, v. 39, n. 3, pág. 300-304, 1988.

CARPENTER, Linda L. et al. Effect of childhood emotional abuse and age on cortisol responsivity in adulthood. **Biological psychiatry**, v. 66, n. 1, p. 69-75, 2009.

CARR, Clara Passmann et al. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 201, n. 12, p. 1007-1020, 2013.

CASTRÉN, Eero; VÕIKAR, Vootele; RANTAMÄKI, Tomi. Role of neurotrophic factors in depression. **Current opinion in pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 18-21, 2007.

CALIL, H.M. GUERRA A.BG. Depressão: uma doença mental? **Ciência Hoje**. v. 34, n. 301, p.28-37, 2004.

DALGALARRONDO, Paulo. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. Artmed Editora, 2018.

FREUD, Sigmund. Moisés e o monoteísmo (1939). **Edição standard brasileira das obras psicológicas completas de Sigmund Freud**, v. 23, 1976.

GUILLAUME, Sebastien et al. HPA axis genes may modulate the effect of childhood adversities on decision-making in suicide attempters. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 2, pág. 259-265, 2013.

GONÇALVES, Daniel Maffasioli; KAPCZINSKI, Flavio. Prevalência de transtornos mentais em indivíduos de uma unidade de referência para Programa Saúde da Família em Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 2043-2053, 2008.

GREEN, Jennifer Greif et al. Adversidades na infância e transtornos psiquiátricos em adultos na replicação da pesquisa nacional de comorbidade I: associações com o primeiro início de transtornos do DSM-IV. **Arquivos de psiquiatria geral**, v. 67, n. 2, pág. 113-123, 2010.

GAUDIANO, Brandon A.; ZIMMERMAN, Mark. The relationship between childhood trauma history and the psychotic subtype of major depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 121, n. 6, p. 462-470, 2010.

HEGADOREN, Kathy et al. As muitas faces da depressão na atenção primária. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 18, n. 1, pág. 155-164, 2009.

HSU, David T. et al. Variation in the corticotropin-releasing hormone receptor 1 (CRHR1) gene influences fMRI signal responses during emotional stimulus processing. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 9, p. 3253-3260, 2012.

HEIM, Christine et al. Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 3, p. 41, 2009.

HEIM, Christine et al. Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. **Developmental psychobiology**, v. 52, n. 7, p. 671-690, 2010.

IN, F. A. T. O. FERREIRA, ABH **Novo Dicionário Aurélio da Língua Portuguesa**. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, p. 614, 1986.

ISHITOBI, Yoshinobu et al. Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 159, n. 4, p. 429-436, 2012.

JURUENA, Mario F. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. **Epilepsy & Behavior**, v. 38, p. 148-159, 2014.

JURUENA, Mario F.; CLEARE, Anthony J.; PARIANTE, Carmine M. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 26, n. 3, p. 189-201, 2004.

KUHLMAN, Kate Ryan et al. Developmental psychoneuroendocrine and psychoneuroimmune pathways from childhood adversity to disease. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 80, p. 166-184, 2017.

KUHLMAN, Kate R. et al. Differential associations between childhood trauma subtypes and adolescent HPA-axis functioning. **Psychoneuroendocrinology**, v. 54, p. 103-114, 2015.

KELLER, Jennifer et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. **Molecular psychiatry**, v. 22, n. 4, p. 527-536, 2017.

LAPLANCHE, Jean; PONTALIS, Jean-Bertrand. Vocabulário da psicanálise. In: **Vocabulário da psicanálise**. 1988. p. 707-707

LAHIRI, D.K.; NURNBERGER, J.I. Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. In: **Nucleic Acids Res.** v. 19, p.5444. 1991.

LARYEA, Gloria; ARNETT, Melinda G.; MUGLIA, Louis J. Behavioral studies, and genetic alterations in corticotropin-releasing hormone (CRH) neurocircuitry: insights into human psychiatric disorders. **Behavioral sciences**, v. 2, n. 2, p. 135-171, 2012.

LI, Jianguo et al. Effects of corticosterone on the expression of mature brain-derived neurotrophic factor (mBDNF) and proBDNF in the hippocampal dentate gyrus. **Behavioural brain research**, v. 365, p. 150-156, 2019.

MENKE, Andreas et al. Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function. **Psychoneuroendocrinology**, v. 98, p. 22-29, 2018.

MARTINS, Camila Maria Severi et al. Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: a systematic review. **Psychology & Neuroscience**, v. 4, n. 2, p. 219-227, 2011.

MARTINS, Camila Maria Severi et al. Emotional abuse in childhood is a differential factor for the development of depression in adults. **The Journal of nervous and mental disease**, v. 202, n. 11, p. 774-782, 2014.

MELHEM, Nadine et al. Biomarkers in the HPA axis and inflammatory pathways for suicidal behavior in youth. **Psychoneuroendocrinology**, n. 61, p. 43, 2015.

MOUSSAVI, Saba et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. **The Lancet**, v. 370, n. 9590, p. 851-858, 2007.

MUNHOZ, Tiago Neuenfeld. **Prevalência e fatores associados à depressão em adultos: estudo de base populacional**. 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pelotas.

MULLINS, Niamh; LEWIS, Cathryn M. Genetics of depression: progress at last. **Current psychiatry reports**, v. 19, n. 8, p. 43, 2017.

NELSON, Janna et al. Childhood maltreatment and characteristics of adult depression: meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**, v. 210, n. 2, p. 96-104, 2017.

NEMEROFF, Charles B. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. **Mol. Psychiatry**, v. 1, p. 336-342, 1996.

NEMEROFF, Charles B. et al. Respostas diferenciais à psicoterapia versus farmacoterapia em pacientes com formas crônicas de depressão maior e trauma infantil. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 24, p. 14293-14296, 2003.

PITSILLOU, Eleni et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. **Molecular biology reports**, v. 47, n. 1, p. 753-770, 2020.

RESSLER, Kerry J. et al. Polymorphisms in CRHR1 and the serotonin transporter loci: gene× gene× environment interactions on depressive symptoms. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 153, n. 3, p. 812-824, 2010.

ROY, Alec et al. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. **Journal of psychiatric research**, v. 46, n. 1, p. 72-79, 2012.

RUTTER, Michael. The interplay of nature, nurture, and developmental influences: the challenge ahead for mental health. **Archives of General Psychiatry**, v. 59, n. 11, p. 996-1000, 2002.

SCHIEPERS, Olga JG; WICHERS, Marieke C.; MAES, Michael. Citocinas e depressão maior. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 29, n. 2, pág. 201-217, 2005.

SALA, Regina et al. Childhood maltreatment and the course of bipolar disorders among adults: epidemiologic evidence of dose-response effects. **Journal of affective disorders**, v. 165, p. 74-80, 2014.

SANDI, Carmen; HALLER, József. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 5, p. 290-304, 2015.

SPENCER, Robert L.; DEAK, Terrence. A user's guide to HPA axis research. **Physiology & behavior**, v. 178, p. 43-65, 2017.

STECKLER, Thomas; HOLSBOER, Florian. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. **Biological psychiatry**, v. 46, n. 11, p. 1480-1508, 1999.

SULLIVAN, Patrick F.; NEALE, Michael C.; KENDLER, Kenneth S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552-1562, 2000.

SELYE, Hans. Perspectivas na pesquisa de estresse. **Perspectives in biology and medicine**, v. 2, n. 4, pág. 403-416, 1959.

SZABO, Sandor. The creative and productive life of Hans Selye: a review of his major scientific discoveries. **Experientia**, v. 41, n. 5, p. 564, 1985.

TAN, Siang Yong; YIP, A. Hans Selye (1907–1982): Founder of the stress theory. **Singapore medical journal**, v. 59, n. 4, p. 170, 2018.

TYRKA, Audrey R. et al. Childhood parental loss and adult hypothalamic-pituitary-adrenal function. **Biological psychiatry**, v. 63, n. 12, p. 1147-1154, 2008.

TYRKA, Audrey R. et al. Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 7, pág. 681-685, 2009.

VARESE, Filippo et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. **Schizophrenia bulletin**, v. 38, n. 4, p. 661-671, 2012.

VAN BODEGOM, Miranda; HOMBERG, Judith R.; HENCKENS, Marloes JAG. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 11, p. 87, 2017.

VISMARI, Luciana; ALVES, Glaucie Jussilane; PALERMO-NETO, João. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 35, n. 5, p. 196-204, 2008.

VON WERNE BAES, Cristiane et al. Assessment of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity: glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor function in depression with early life stress—a systematic review. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 24, n. 1, p. 4-15, 2012.

VIOLA, Thiago Wendt et al. A influência de fatores geográficos e econômicos nas estimativas de abuso e negligência na infância usando o Questionário de Trauma na Infância: Uma análise de meta-regressão mundial. **Abuso infantil e negligência**, v. 51, p. 1-11 de 2016.



WANG, Xiao-Dong et al. Forebrain CRHR1 deficiency attenuates chronic stress-induced cognitive deficits and dendritic remodeling. **Neurobiology of diseases**, v. 42, n. 3, pág. 300-310, 2011.

WARDENAAR, Klaas J. et al. Dimensions of depression and anxiety and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **Biological psychiatry**, v. 69, n. 4, p. 366-373, 2011.

WAISELFISZ, J. J. Mapa da Violência 2012. Crianças e adolescentes do Brasil. **FLACSO Brasil. Rio de Janeiro**. 2012. Disponível em: Acesso em: 16 nov. 2020.

WHO, Depression. Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. **World Health Organization, Geneva**, 2017.

WHO, Depression. No. Who/Fact/Sheets/Depression. **World Health Organization**, 2018.

WHO, Depression. No. Who/Fact/Sheets/Depression. **World Health Organization**, 2020.

WIERSMA, Jenneke E. et al. The importance of childhood trauma and childhood life events for chronicity of depression in adults. **Journal of clinical Psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 983, 2009.

YOUNG, Elizabeth A. et al. Evidence against changes in corticotroph CRF receptors in depressed patients. **Biological psychiatry**, v. 37, n. 6, p. 355-363, 1995.

**ARTIGO**

**Parte II****Interaction between childhood trauma and *CRHR1* genetic variant confers risk for depression in men.**

Malu Ribeiro Duarte<sup>a</sup>, Clarissa Ribeiro Bastos<sup>a</sup>, Laísa Camerini<sup>a</sup>, Janaína Xavier<sup>a</sup>, Karen Jansen<sup>a</sup>, Ricardo Azevedo da Silva<sup>a</sup>, Diogo Rizzato Lara<sup>b</sup>, Gabriele Ghisleni<sup>a#</sup>

<sup>a</sup>Center of Health Sciences, Post-Graduation Program of Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>b</sup>Department of Cellular and Molecular Biology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

# Corresponding Author: Gabriele Ghisleni  
E-mail: ghisleni.g@gmail.com  
Laboratory of Clinical Neuroscience  
Post-Graduation Program of Health and Behavior  
Center of Health Sciences  
Catholic University of Pelotas  
Rua Gonçalves Chaves 373, sala 324C  
CEP 96015-560  
Fone: +55 53 2128-8031  
Fax: +55 53 2128 8229

\*O artigo encontra-se nas normas para submissão ao periódico XX.

## Abstract

Suffering punishment during childhood is one of the greatest environmental risks for psychopathology in adult life. Studies between a Gene x Environment (GxE) interaction provide important information about complex diseases. The interaction between childhood trauma and Depression seems to have biological bases, consisting of dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis at different levels. Variations in the corticotropin-releasing-hormone receptor 1 (*CRHR1*) gene appear to moderate the development of depression after childhood trauma. We investigate the effect of the rs110402 polymorphism on the *CRHR1* gene on susceptibility to depressive disorder and verify whether this effect is moderated by childhood trauma. The study enrolled 1126 young adults aged 18 to 35 years old in a cross-sectional population-based survey. The diagnosis of a depressive episode was carried out through the Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0 (*MINI* 5.0), and the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) was used to assess the presence of trauma in childhood. Total DNA was extracted and genotyped by real-time PCR. We did not observe an association between the polymorphism and diagnosis of depression. However, we noted that the GG genotype of the SNP rs110402 appears to have a risk effect in men exposed to childhood trauma. This result agrees with other studies where there is that men exposed to child abuse and carriers of the GG genotype were more susceptible to develop depression and depressive symptoms.

**Key words:** Depression; Childhood trauma; *CRHR1* gene; Genetic Variation; rs110402.

## 1. Introduction

Depression is a serious public health problem that affects more than 322 million people of all ages worldwide (World Health Organization, 2018). According to the Global Burden of Diseases (2017) depressive disorder accounted for 35% of disability adjusted life years caused by mental disorder, and new cases increased from 172 million in 1990 to 258 million in 2017 (Kyu et al., 2018; Liu et al., 2019). The disorder results from a complex interaction of social, psychological, and biological factors, and when left untreated it is associated with a reduced quality of life, being the most important risk factors for suicide (Turecki, 2014). Characterized by the presence of sad, irritable, or depressed mood, loss of pleasure or interest in their daily activities, they may present significant changes in weight and sleep, feelings of guilt or worthlessness, difficulty concentrating, fatigue and mood swings (American Psychiatric Association, 2013).

A meta-analysis indicated that the heritability of depression is between 31% and 42%, relatively low compared to schizophrenia and bipolar disorder (approximately 80% and 85%), suggesting that factors other than genetic factors contribute to risk of depression (Sullivan; Neale; Kendler, 2000). Changes in the function of the HPA axis is one of the most robust findings in the hypothesis of the pathophysiology of depression, where the hypercortisolemia condition follows the symptoms of the disease, severity of symptoms and response to pharmacological treatment (Keller et al., 2017). The gene encoding the type 1 receptor for corticotropin-releasing hormone (*CRHR1*), located on chromosome 17q21.31, plays an important role in activating signal translation pathways that activate the HPA axis response to stressful events (Steckler; Holsboer, 1999, Wang. et al., 2011, Guillaume et al., 2013). Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the *CRHR1* gene have been associated with a variety of psychiatric disorders (Li et al., 2020).

It is believed that dysregulation in the axis may be accompanied or be the result of these genetic variations (Juruena, 2014). Among the SNPs in the *CRHRI* gene, the rs110402 polymorphism was previously related by moderates the impact of childhood trauma in the HPA axis activity and depressive symptoms (Ishitob et al., 2012; Tyrka et al., 2009; Ressler et al., 2010).

Indeed, childhood trauma have an important implication for the individual's development, and associated with genetic risk, increases the predisposition to depression (Coates; Gaensbauer, 2009; Braun; Bock, 2011; Jaworska-Andryszewska; Rybakowski, 2019; Mandelli et al., 2015). Although persistent neurobiological consequences of early life stress are suggested to mediate vulnerability to adult depression in childhood trauma victims, variants in the *CRHRI* gene might moderates the development of depression after childhood trauma exposure (Heim et al., 2009). The present study sought to investigate the effect of the rs110402 polymorphism in the *CRHRI* gene of the HPA axis and its interaction with childhood trauma on susceptibility to depressive disorder in a cross-sectional population-based study of young adults in the city of Pelotas, Brazil.

## **2. Methodology**

### **2.1. Study design and participants**

This is a cross-sectional population-based study conducted in the urban area of the city of Pelotas, southern Brazil, between June 2011 and May 2013, which evaluated 1.126 young adults aged 18 to 35 years. The sample selection was performed according to multistage clusters, considering a population of 97.000 young adults, and the current census of 448 sectors in the city, data requested according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). To ensure a representative sample, 83 census-based sectors were selected, systematically and randomly with a skip of six sectors. After the

selection of households in the designated sectors, initial contact and presentation of the study, residents of the specified age range were invited to participate and signed the informed consent form. Individuals unable to understand and/or respond to the instruments due to physical or cognitive problems were excluded from the study. Home visits performed in the morning where trained professionals interviewed participants individually where the participants answered questionnaires with sociodemographic, lifestyle, and clinical information. On the same occasion, trained professionals collected the blood of the participants who agreed to perform the procedure. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Catholic University of Pelotas, Brazil (Protocol number 2010/15). Individuals who were diagnosed with a psychiatric disorder were referred for treatment in the public health system at the location closest to their homes.

## **2.2. Diagnosis**

The depression diagnosis was performed by trained psychologists using a structured clinical interview using the *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I. 5.0 Brazilian version, Medical Outcome Systems Inc., Jacksonville, USA), according to the DSM-IV criteria (Amorim, 2000). For this study, we considered individuals in the past and current episode of depression. Childhood Trauma was assessed using *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ) translated and validated for Brazil (Grassi-Oliveira *et al.*, 2006). The CTQ is a self-reported inventory of 28 items on a five-point Likert scale (0 = never, 1 = few times, 2 = sometimes, 3 = often, and 4 = always), authored by Bernstein *et al.*, (2003), which is intended to retrospectively investigate the occurrence and intensity of trauma in five domains: physical abuse, emotional abuse, sexual abuse, physical neglect, and emotional neglect. Groups were categorized from the

results obtained in the total scores, independent of the types of abuse or neglect. Participants with a CTQ total score exceeding the 75<sup>th</sup> percentile's score of the sample were assigned to the "severe/extreme" category. The same procedure was applied to assign participants to the mild/moderate ( $\leq 74^{\text{th}}$  to  $26^{\text{th}} \geq$  percentile) and absent ( $\leq 25^{\text{th}}$  percentile) category.

### **2.3. Sample collection and Molecular Analyses**

After the Clinical Interview, during the morning, 10ml of blood was collected from each individual by venipuncture into a vacuum tube. The samples were immediately centrifuged at 3500g for 15 min, and total DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using a standardized salting-out procedure (Lahiri & Nurnberger, 1991). Subsequently, DNA was quantified, diluted, and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  until molecular analysis. CRHR1 rs110402 (G/A) SNP was genotyped using primers and probes contained in the 40x Human Custom TaqMan Genotyping Assay (Life Technologies, Foster City, CA, USA). The reactions were conducted in a 96-well plate, in a total 5  $\mu\text{l}$  reaction volume using 2 ng of genomic DNA, TaqMan Genotyping Master Mix 1x (Applied Biosystems), and Custom TaqMan Genotyping Assay 1x. Then plates were positioned in a real-time PCR thermal cycler (7500 Fast Real PCR System; Applied Biosystems) and heated for 10 min at  $95^{\circ}\text{C}$ , followed by 45 cycles of  $95^{\circ}\text{C}$  for 15 s and  $60^{\circ}\text{C}$  for 1 min. Fluorescence data files from each plate were analyzed using automated allele-calling software (SDS 2.0.1; Applied Biosystems).

### **2.4. Statistical analysis**

The genotypic and allelic frequencies of rs110402 SNP were estimated by direct counting of alleles, and the Hardy-Weinberg equilibrium were verified by the Chi-



squared ( $\chi^2$ ). Sociodemographic, clinical and biological characteristics were described according to diagnosis of depression and tested using the  $\chi^2$  test followed by Bonferroni's post-hoc test or the Student's t-test for categorical or nominal variables. Therefore, participants were classified into four groups based on the presence/absence of the GG genotype, and the presence/absence of childhood trauma as follows: 1) individuals carrying the GG genotype with trauma (reference group in statistical analysis); 2) individuals carrying the GG genotype not exposed to childhood trauma; 3) individuals with the A-Allele the GG genotype exposed to childhood trauma; and 4) individuals with the A-Allele genotype not exposed to childhood trauma. Binary logistic regression was utilized to test the interaction between the rs110402 SNP of the *CRHR1* gene and childhood trauma with depression adjusting for covariates as skin color and age. The effect estimate was calculated by logistic regression and presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). Values of  $p \leq 0.05$  were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software, v22.0 (<https://www.ibm.com/products/spss-statistics>; RRID: SCR\_019096; SPSS Inc., USA).

### 3. Results

A total of 1126 young adults were included in this study, of whom 483 (42.9%) presented actual or past episodes of depression. The characteristics of the sample according to diagnosis of depression are depicted in Table 1. The analysis shows that the prevalence of depression is higher in women (50.2%;  $p < 0.001$ ), in low-income individuals (49.3%;  $p < 0.021$ ), smokers (55.2%;  $p < 0.001$ ), and individuals who suffered childhood trauma (42.9%;  $p < 0.001$ ). No significant differences were found according to age, skin color, and body mass index (BMI). The sociodemographic and clinical

characteristics such as sex, age, skin color, smoke, socioeconomic level, BMI, childhood trauma did not differ according to genotypes distribution ( $p > 0.05$ ). Our results revealed no association between the genotypes distribution of *CRHRI* rs110402 polymorphism according to the diagnosis of depression, using both additive (GG; AG; AA;  $p = 0.400$ ) and dominant models (GG vs A allele;  $p = 0.390$ ). Considering the higher prevalence of depression in women, we analyzed the dominant model according to depression after sex stratification, but not association was observed for women ( $p = 0.987$ ) and men ( $p = 0.185$ ).

We tested the Gene x Environment interaction effect using the logistic regression model, showing a significant impact of the interaction term for childhood trauma with rs110402 SNP [OR:3.42 (95% CI:1.31–8.90;  $p = 0.012$ )] in men. For women, the interaction effect was not significant [OR:0.72 (95% CI:0.34–1.52;  $p = 0.393$ )].

The data observed in Figure 1, demonstrates how genotypes of rs110402 polymorphism modifies the impact of childhood trauma exposure on depression for both sexes. Data shows that men who suffer childhood trauma carrying the GG genotype present more risk to develop depression than those with the A allele. In women, the trauma appears to increase the depression risk regardless of genotype.

#### **4. Discussion**

Although depression is one of the most important global health problems, its advanced pathogenesis is poorly understood. In our sample, we investigated the effect of the rs110402 polymorphism in the *CRHRI* gene on depression in young adults who suffered childhood trauma and found that men who were exposed to childhood trauma, carrying the GG genotype of this polymorphism were more likely to trigger depressive disorder.

In recent decades, researchers have focused on the influences of the interaction of genetic variations and stressful life events for the occurrence of depression (Hosannig et al., 2014; Sharpley et al., 2014; Wang et al., 2018). Furthermore, adversities in early life have been shown to be associated with the atypical development of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis stress response, which makes victims more susceptible to subsequent psychiatric disorders (Heim et al., 2008; McCrory et al., 2012). Indeed, HPA axis dysfunction has been linked to depression in humans (Dale et al., 2015). Interestingly, studies provide evidence that men and women tend to react differently with stress-both psychologically and biologically. Neuroimaging studies demonstrated sex-related differences in the effects of stress on brain structure and function, where greater severity of maltreatment is related to overall lower gray matter thickness and smaller caudate volume in female depressive patients (Thompson et al., 2020). Moreover, female rodents showed a greater neuroendocrine response to stress in comparison to males (Heck and Handa, 2019; Zuloaga et al., 2020), as well higher estrogen levels are associated with greater stress response (Liu et al., 2011). So, genes may play a role in explaining the sex gap, but the corresponding empirical evidence is still sparse, and the results emphasize the need to consider the sex in the studies of neurobiology of depression.

The role of the *CRHRI* gene in mediating stress responses and HPA axis stimulation has attracted many researchers to explore SNPs that can be associated with depression (Layfield et al., 2021). SNPs are the most common form of genetic variants that contribute to lower or higher risk of the disease (Wang et al., 2005). Studies indicate an association between SNPs in *CRHRI* gene, childhood adversities and depression, suggesting that *CRHRI* gene may play a role in triggering the disorder (Ishitob et al., 2012; Papiol et al., 2007). Of particular attention, the rs110402 polymorphism located in the *CRHRI* gene seems to be an important moderator of childhood trauma in the

functioning of the HPA axis (Jurueña, 2014; Ishitob et al., 2012; Tyrka et al., 2009; Ressler et al., 2010). In fact, similar to our findings, Heim et al. (2009) shows the protective effect of the rs110402 A-allele against the development of depression after childhood trauma exposure in men, with no effect in women. Moreover, in a subsample the rs110402 A-allele was associated with decreased cortisol response in the dexamethasone/CRH test only in men, while women carrying the A-allele and exposed to childhood trauma, exhibited an increased response to cortisol compared to men. In contrast, Tyrka et al., (2009) demonstrated that for those individuals with maltreatment, the rs110402 GG genotype was associated with elevated cortisol responses to the dexamethasone/CRH test, independently of sex.

In a broad spectrum of *CRHRI* SNPs analysis, significant gene and environment interactions was found, and the rs110402 GG genotype showed the strongest moderation effect of child abuse on the risk of depression symptoms in adults (Bradley et al., 2008). Haplotype analysis for the rs7209436, rs110402, and rs242924 also corroborate with protective effect of rs110402 A-allele against adult depression among participants who reported maltreatment during childhood (Polanczyk et al., 2009). On the other hand, some controversial findings have been reported a risk effect of the rs110402 A-allele for depression in a sample of non-suicidal women, suicidal men, and young adults of both sexes who suffered childhood trauma (Laucht et al., 2013; Papiol et al., 2007 Wasserman et al., 2009).

The results found for the rs110402 SNP for other psychiatric disorders, are also controversial. Interactions between the rs110402 and childhood trauma exposure appear to increase the risk of alcoholism or alcohol use disorder in those individuals carrying the A-Allele (Ray et al., 2013), while individuals with the rs110402 GG genotype or G-allele

presented elevated anxiety traits associated with a higher baseline cortisol (Mahon et al., 2013), or increased risk for post-traumatic stress disorder (PTSD) (Boscarino et al., 2012).

Our results must be interpreted in the context of some limitations. The first limitation concerns the sample size, which may have impacted the accuracy of our findings. Other studies with larger sizes are noteworthy to replicate our results and assess the types of childhood trauma, verifying how each domain can cause the vulnerability and severity of the depressive disorder, and its effect in terms of interaction with the rs110402 polymorphism. A limitation is the retrospective and self-reported assessment of childhood trauma, which can be influenced by a classification score. Further studies are necessary to elucidate the mechanisms involved in the sex-specific moderation of *CRHR1* gene in childhood adversities, as well better understand the functionality of the rs110402 SNP.

## 5. References

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

AMORIM, Patrícia. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, p. 106-115, 2000.

BEN-EFRAIM, Y. J. et al. Gene–environment interactions between CRHR1 variants and physical assault in suicide attempts. *Genes, Brain and Behavior*, v. 10, n. 6, p. 663-672, 2011.

BRADLEY, Rebekah G. et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. **Archives of general psychiatry**, v. 65, n. 2, p. 190-200, 2008.

BRAUN, Katharina; BOCK, Joerg. The experience-dependent maturation of prefrontal- limbic circuits and the origin of developmental psychopathology: implications for the pathogenesis and therapy of behavioural disorders. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 53, p. 14-18, 2011.

BOSCARINO, Joseph A. et al. Higher FKBP5, COMT, CHRNA5, and CRHR1 allele burdens are associated with PTSD and interact with trauma exposure: implications for neuropsychiatric research and treatment. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 8, p. 131, 2012.

COATES, Susan; GAENSBAUER, Theodore J. Event trauma in early childhood: Symptoms, assessment, intervention. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics**, v. 18, n. 3, p. 611-626, 2009.

DALE, Elena; BANG-ANDERSEN, Benny; SÁNCHEZ, Connie. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. **Biochemical pharmacology**, v. 95, n. 2, p. 81-97, 2015.

GANELLA, Despina E. et al. Early life stress alters pituitary growth during adolescence—A longitudinal study. **Psychoneuroendocrinology**, v. 53, p. 185-194, 2015.

GLASER, Yi G. et al. Indirect effect of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene variation on negative emotionality and alcohol use via right ventrolateral prefrontal cortex. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 11, p. 4099-4107, 2014.

GUILLAUME, Sebastien et al. HPA axis genes may modulate the effect of childhood adversities on decision-making in suicide attempters. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 2, p. 259-265, 2013.

GRASSI-OLIVEIRA, Rodrigo; STEIN, Lilian Milnitsky; PEZZI, Julio Carlos. Translation and content validation of the Childhood Trauma Questionnaire into Portuguese language. **Revista de saúde pública**, v. 40, n. 2, p. 249-255, 2006.

HEIM, Christine et al. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biological psychiatry*, v. 63, n. 4, p. 398-405, 2008.

HEIM, Christine et al. Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 3, p. 41, 2009.

HOSANG, Georgina M. et al. Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. **BMC medicine**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2014.

ISHITOBI, Yoshinobu et al. Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 159, n. 4, p. 429-436, 2012.

JAWORSKA-ANDRYSZEWSKA, Paulina; RYBAKOWSKI, Janusz K. Childhood trauma in mood disorders: neurobiological mechanisms and implications for treatment. **Pharmacological Reports**, v. 71, n. 1, p. 112-120, 2019.

JURUENA, Mario F. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. **Epilepsy & Behavior**, v. 38, p. 148-159, 2014.

KELLER, Jennifer et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. **Molecular psychiatry**, v. 22, n. 4, p. 527-536, 2017.

KEERS, Robert; UHER, Rudolf. Gene–environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. *Current psychiatry reports*, v. 14, n. 2, p. 129-137, 2012.

KYU, Hmwe et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1859-1922, 2018.

KRANZLER, Henry R. et al. A CRHR1 haplotype moderates the effect of adverse childhood experiences on lifetime risk of major depressive episode in African American women. **American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics**, v. 156, n. 8, p. 960-968, 2011.

LAHIRI, Debomoy K.; NURNBERGER JR, John I. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic acids research**, v. 19, n. 19, p. 5444, 1991.

LAUCHT, Manfred et al. Interactive effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene and childhood adversity on depressive symptoms in young adults: findings from a longitudinal study. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 358-367, 2013.

LAYFIELD, Savannah Dee et al. Multiomic biological approaches to the study of child abuse and neglect. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 210, p. 173271, 2021.

LI, Muzi et al. Interactions of childhood maltreatment and genetic variations in adult depression: a systematic review. **Journal of affective disorders**, 2020.

LICINIO, J. et al. Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans. **Molecular psychiatry**, v. 9, n. 12, p. 1075-1082, 2004.

LIU, Zhongchun et al. Association of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene SNP and haplotype with major depression. **Neuroscience letters**, v. 404, n. 3, p. 358-362, 2006

LIU, Qingqing et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. **Journal of psychiatric research**, v. 126, p. 134-140, 2020.

LONSDALE, John et al. The genotype-tissue expression (GTEx) project. **Nature genetics**, v. 45, n. 6, p. 580-585, 2013.

LUDWIG, Birgit et al. Influence of CRHR1 polymorphisms and childhood abuse on suicide attempts in affective disorders: a GxE approach. **Frontiers in psychiatry**, v. 9, p. 165, 2018.

MAHON, Pamela Belmonte et al. Genetic association of FKBP5 and CRHR1 with cortisol response to acute psychosocial stress in healthy adults. **Psychopharmacology**, v. 227, n. 2, p. 231-241, 2013.

MANDELLI, L.; PETRELLI, C.; SERRETTI, A. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. Childhood trauma and adult depression. **European psychiatry**, v. 30, n. 6, p. 665-680, 2015.

MCCRORY, Eamon; DE BRITO, Stephane A.; VIDING, Essi. The link between child abuse and psychopathology: a review of neurobiological and genetic research. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 105, n. 4, p. 151-156, 2012.

MULLINS, Niamh; LEWIS, Cathryn M. Genetics of depression: progress at last. **Current psychiatry reports**, v. 19, n. 8, p. 43, 2017.

PAPIOL, Sergi et al. Genetic variability at HPA axis in major depression and clinical response to antidepressant treatment. **Journal of affective disorders**, v. 104, n. 1-3, p. 83-90, 2007.



POLANCZYK G, Caspi A, Williams B, Price TS, Danese A, Sugden K, et al. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension. **Arch Gen Psychiatry**. 2009;66(9):978–85.

RAFIKOVA, E. I.; RYSKOV, A. P.; VASILYEV, V. A. Genetics of Depressive Disorders: Candidate Genes and Genome-Wide Association Studies. **Russian Journal of Genetics**, v. 56, n. 8, p. 903-915, 2020.

RAY, Lara A. et al. The CRHR1 gene, trauma exposure, and alcoholism risk: a test of G×E effects. **Genes, Brain and Behavior**, v. 12, n. 4, p. 361-369, 2013.

RESSLER, Kerry J. et al. Polymorphisms in CRHR1 and the serotonin transporter loci: gene× gene× environment interactions on depressive symptoms. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, v. 153, n. 3, p. 812-824, 2010.

SCHATZBERG, Alan F. et al. HPA axis genetic variation, cortisol, and psychosis in major depression. **Molecular psychiatry**, v. 19, n. 2, p. 220-227, 2014.

SHARPLEY, Christopher F. et al. An update on the interaction between the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress and depression, plus an exploration of non-confirming findings. **Behavioural brain research**, v. 273, p. 89-105, 2014.

STECKLER, Thomas; HOLSBOER, Florian. Corticotropin-releasing hormone receptor subtypes and emotion. **Biological psychiatry**, v. 46, n. 11, p. 1480-1508, 1999.

SULLIVAN, Patrick F.; NEALE, Michael C.; KENDLER, Kenneth S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. **American Journal of Psychiatry**, v. 157, n. 10, p. 1552-1562, 2000.

SPSS, IBM. Statistical package for the Social Sciences (SPSS). **SPSS Base 12.0 User's Guide for Windows**, 2004.

TURECKI, Gustavo. The molecular bases of the suicidal brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n. 12, p. 802-816, 2014.

TYRKA, Audrey R. et al. Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 7, p. 681-685, 2009.

WANG, Xuting et al. Single nucleotide polymorphism in transcriptional regulatory regions and expression of environmentally responsive genes. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 207, n. 2, p. 84-90, 2005.

WANG, Xiao-Dong et al. Forebrain CRHR1 deficiency attenuates chronic stress-induced cognitive deficits and dendritic remodeling. **Neurobiology of diseases**, v. 42, n. 3, p. 300-310, 2011.

WANG, Qingzhong; SHELTON, Richard C.; DWIVEDI, Yogesh. Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective disorders**, v. 225, p. 422-428, 2018.

WHO, Depression. No. Who/Fact/Sheets/Depression. **World Health Organization**, 2018.

**Legends:**

**Figure 1:** Interaction model between childhood trauma and rs110402 polymorphism in the *CRHR1* gene in depression diagnosis according to sex.

**Table 1.** Sociodemographic and clinical characteristics of the sample according to diagnosis of depression.

| Variables                   | Past/Current depression |             | <i>p</i> value  |
|-----------------------------|-------------------------|-------------|-----------------|
|                             | Yes                     | No          |                 |
| <b>Sex</b>                  |                         |             | <b>&lt;0.01</b> |
| Female                      | 319 (50.2%)             | 326 (49.8%) |                 |
| Male                        | 164 (33.4%)             | 327 (66.6%) |                 |
| <b>Age</b>                  | 26.26±5.12              | 25.70±5.32  | 0.07            |
| <b>Skin Color</b>           |                         |             | 0.80            |
| White                       | 369 (43.2%)             | 486 (56.8%) |                 |
| Non-White                   | 114 (42.1%)             | 157 (57.9%) |                 |
| <b>Socioeconomic Class*</b> |                         |             | 0.021           |
| High                        | 112 (49.3%)             | 115 (50.7%) |                 |
| Intermediate                | 246 (43.3%)             | 322 (56.7%) |                 |
| Low                         | 124 (37.6%)             | 206 (62.4%) |                 |
| <b>BMI</b>                  | 25.87±5.52              | 26.08±5.19  | 0.53            |
| <b>Tobacco use*</b>         |                         |             | <b>&lt;0.01</b> |
| Yes                         | 143 (55.2%)             | 116 (44.8%) |                 |
| No                          | 338 (39.2%)             | 525 (60.8%) |                 |
| <b>Medication*</b>          |                         |             | <b>&lt;0.01</b> |
| None                        | 225 (40.3%)             | 334 (59.7%) |                 |
| Anti-inflammatory           | 47 (43.9%)              | 60 (56.1%)  |                 |
| Psychiatric                 | 52 (66.7%)              | 26 (33.3%)  |                 |
| <b>Childhood trauma</b>     |                         |             | <b>&lt;0.01</b> |
| Mild/Moderate               | 309 (37.0%)             | 527 (63.0%) |                 |
| Severe/High                 | 174 (60.0%)             | 116 (40.0%) |                 |
| <b>Total</b>                | 483                     | 643         |                 |

Bivariate analysis is represented by n (%) or mean ± SD. *p* values <0.005 were considered significant and were computed using the chi-square test and t-test. \*missing

**Table 2:** Genotype distribution of rs110402 polymorphism in the *CRHR1* gene according to diagnosis of depression.

|                                      | Past/Current depression |             | <i>p</i> value |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------|----------------|
|                                      | Yes                     | No          |                |
| CRHR1 polymorphism (rs110402)        |                         |             | 0.40           |
| GG                                   | 196 (40.5%)             | 243 (37.8%) |                |
| AG                                   | 210 (43.4%)             | 305 (47.4%) |                |
| AA                                   | 78 (16.1%)              | 95 (14.8%)  |                |
| CRHR1 polymorphism (dominant model)  |                         |             | 0.39           |
| GG                                   | 196 (40.5%)             | 243 (37.8%) |                |
| AG+AA                                | 288 (59.5%)             | 400 (62.2%) |                |
| CRHR1 polymorphism (recessive model) |                         |             | 0.59           |
| AA                                   | 78 (16.1%)              | 95 (14.8%)  |                |
| GG+AG                                | 406 (83.9%)             | 548 (85.2%) |                |

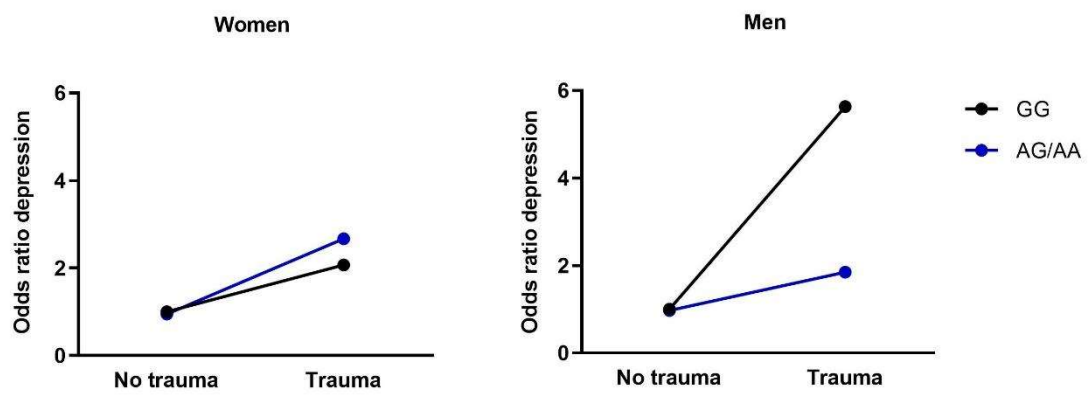
\**p* values <0.005 were considered significant and computed using the chi-square test. Data are presented as n (%).

**Table 3:** Interaction model between childhood trauma and rs110402 polymorphism in the *CRHR1* gene in depression diagnosis according to sex.

| <b>Depression</b>            | <b>OR</b> | <b>95%IC</b> | <b>p-value</b> |
|------------------------------|-----------|--------------|----------------|
| <b>Woman</b>                 |           |              |                |
| rs110402                     | 1.07      | 0.71-1.62    | 0.733          |
| Childhood Trauma             | 2.82      | 1.66-4.80    | 0.001          |
| Ethnicity                    | 1.09      | 0.61-1.93    | 0.756          |
| Childhood Trauma x Ethnicity | 0.97      | 0.41-2.26    | 0.956          |
| Childhood Trauma x rs110402  | 0.72      | 0.34-1.52    | 0.393          |
| rs110402 x Ethnicity         | 0.91      | 0.42-1.96    | 0.811          |
| <b>Men</b>                   |           |              |                |
| rs110402                     | 1.15      | 0.69-1.91    | 0.571          |
| Childhood Trauma             | 2.00      | 1.08-3.70    | 0.026          |
| Ethnicity                    | 0.97      | 0.50-1.86    | 0.933          |
| Childhood Trauma x Ethnicity | 0.74      | 0.28-1.96    | 0.553          |
| Childhood Trauma x rs110402  | 3.42      | 1.31-8.90    | <b>0.012</b>   |
| rs110402 x Ethnicity         | 0.55      | 0.21-1.44    | 0.230          |

Results obtained from binary logistic regression with interaction term between childhood trauma and rs110402 polymorphism. Data presented as OR: odds ratio; Confidence Interval (95%). *p* values <0.005 were considered significant

Figure 1.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS/CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar o efeito do polimorfismo rs110402 no gene *CRHR1* do eixo HPA e sua interação com o trauma na infância na susceptibilidade ao transtorno depressivo em jovens adultos. Nosso resultado principal mostrou que homens expostos ao trauma infantil e portadores do genótipo GG foram mais suscetíveis a desenvolver transtorno depressivo. Também encontramos outros resultados que corroboram com a literatura, como a maior prevalência do transtorno no sexo feminino, em indivíduos de classe social baixa, fumantes, que faziam uso de medicação psiquiátrica, e que sofreram trauma na infância. Contudo, não foi verificada associação direta do polimorfismo rs110402 com o diagnóstico de depressão.

Cabe ressaltar que após a qualificação do projeto, foram realizadas as modificações sugeridas pela banca, a fim de manter a qualidade do presente estudo.



## **ANEXOS**

## ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética



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

### RESULTADO

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

**Número:** 2010/15

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

**Investigador(a) principal:** Ricardo Azevedo da Silva

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

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

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

Pelotas, 30 de julho de 2010

Prof. Ricardo Tavares Pinheiro  
Coordenador CEP/UCPel

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



### UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS - UCPEL CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

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

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

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

Este estudo pode trazer vários benefícios. Ainda que em longo prazo, poderemos saber diferenciar variantes bioquímicas e hormonais que possam aumentar a predisposição a sintomas relacionados a comportamento/temperamento. Essas descobertas ajudarão no desenvolvimento do conhecimento científico, que poderá eventualmente beneficiar você ou outras famílias.

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

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

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

#### Declaração do Participante

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

Participante: \_\_\_\_\_

#### Declaração de Entrevistador

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

## ANEXO C- Questionário Sociodemográfico

## PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

|   |               |             |              |
|---|---------------|-------------|--------------|
| Setor: _____  | Pessoa: _____ | QUEST _____ | setor _____  |
|   |               |             | pesoa _____  |
| <b>1. Sexo do entrevistado:</b>   |               |             | sexo _____   |
| (1) feminino      (2) masculino   |               |             | idade _____  |
| <b>2. Qual é a tua idade?</b> _____ em anos completos   |               |             | cpete _____  |
| <b>3. A tua cor ou raça é? (LER AS OPÇÕES)</b>  |               |             | peso _____   |
| (1) branca  |               |             | altur _____  |
| (2) preta   |               |             |              |
| (3) mulata  |               |             |              |
| (4) amarela   |               |             |              |
| (5) indígena  |               |             |              |
| <b>4. Peso: (Kg):</b>   |               |             | escch _____  |
| <b>5. Altura (cm):</b>  |               |             | ndorm _____  |
| <b>6. Qual a escolaridade do chefe da família? (chefe da família = pessoa de maior renda)</b>   |               |             |              |
| (1) nenhuma ou até 3ª série (primário incompleto)   |               |             |              |
| (2) 4ª série (primário completo) ou 1º grau (ginasial) incompleto   |               |             |              |
| (3) 1º grau (ginasial) completo ou 2º grau (colegial) incompleto  |               |             |              |
| (4) 2º grau (colegial) completo ou nível superior incompleto  |               |             |              |
| (5) nível superior completo   |               |             |              |
| <b>7. Quantas peças são utilizadas como dormitórios nesta casa?</b> _____ peças   |               |             | nbanho _____ |
| <b>8. Quantos banheiros existem na casa?</b> (Considere somente os que têm vaso mais chuveiro ou banheira). _____ banheiros      (00) Caso não tenha banheiro |               |             |              |
| <b>NESTE DOMICÍLIO TÊM, E SE TÊM: QUANTOS?</b>  |               |             |              |
| 9. Televisão:      (0) (1) (2) (3) (4 ou +)   |               |             | ntv _____    |
| 10. Automóvel (de uso particular):      (0) (1) (2) (3) (4 ou +)  |               |             | nauto _____  |
| <b>NESTE DOMICÍLIO TÊM? (em condições de uso)</b>   |               |             |              |
| 11. Rádio:      (0) não      (1) sim  |               |             | radio _____  |
| 12. Geladeira ou freezer:      (0) não      (1) sim   |               |             | gelad _____  |
| 13. Videocassete ou DVD:      (0) não      (1) sim  |               |             | video _____  |
| 14. Máquina de lavar roupa (não considerar o tanquinho):      (0) não      (1) sim  |               |             | lavar _____  |

15. Forno de micro-ondas: (0) não (1) sim microond \_\_
16. Telefone fixo (não considerar celular): (0) não (1) sim telfix \_\_
17. Microcomputador: (0) não (1) sim microc \_\_
18. Aparelho de ar condicionado: (0) não (1) sim arcond \_\_
19. Até a série que tu completaste na escola, são quantos anos de estudo?  
(00) se nunca estudou \_\_\_\_ anos completos. escolj \_\_
20. Qual o teu estado civil?  
(0) solteiro (1) casado/vive junto (2) separado/divorciado ecivil \_\_
21. Estás trabalhando atualmente?  
(0) não (1) sim (8) Nunca trabalhou trabatu \_\_
22. Tu tens pais separados?  
(0) não (1) sim apisepa \_\_
23. Atualmente, moras com:  
Pai? (0) Não (1) sim mpai \_\_  
SE NÃO: Até que idade morou? \_\_\_\_ anos completos (88) quando mora até hoje iddpai \_\_
- Mãe? (0) Não (1) sim mmae \_\_  
SE NÃO: Até que idade morou? \_\_\_\_ anos completos (88) quando mora até hoje iddmae \_\_
24. Morastes por pelo menos um mês com padrasto ou madrastra? (mesmo que more com os pais) (0) Não (1) sim padrast \_\_
25. Tu tens filhos? SE SIM: Quantos?  
(00) Não tem filhos (pule para questão 27) \_\_\_\_ filhos filho \_\_
26. Com quantos anos tiveste o primeiro filho? \_\_\_\_ anos (88) NSA iddfilho \_\_
- SE: TEVE FILHOS com 20 anos ou mais pule para questão 29.
27. Teu primeiro filho foi planejado?  
(0) não (1) sim (8) NSA planej \_\_
28. Tu moras com teu filho?  
(0) não (1) já morei, não moro mais (2) sim (8) NSA mfilho \_\_
29. Você faz atividade física regularmente?  
(0) Não (1) Sim (pule para a questão 29) ativreg \_\_

**30. Qual o principal motivo para tu NÃO fazeres atividade física REGULARMENTE?**

- (01) Falta de tempo  
 (02) Falta de dinheiro  
 (03) Cansaço, preguiça  
 (04) Falta de companhia  
 (05) Falta de local apropriado  
 (06) Lesão, doença ou restrição médica  
 (07) Não precisa/não gosta  
 ( ) Outro. Qual? \_\_\_\_\_  
 (88) Não se aplica

princnao \_\_\_

**31. Qual o principal motivo para tu fazeres atividade física REGULARMENTE?**

- (01) Importante para a saúde/bem-estar  
 (02) Por problema(s) de saúde/doença  
 (03) Recomendação/orientação médica  
 (04) Preparo físico/condicionamento  
 (05) Emagrecimento/perda de peso  
 (06) Beleza/estética/manter a forma  
 (07) Porque gosta/por diversão ou lazer  
 ( ) Outro. Qual? \_\_\_\_\_  
 (88) Não se aplica

prinsim \_\_\_

❖ As seguintes perguntas referem-se às atividades físicas que você fez nos últimos sete dias, unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer.

32. Desde <dia da semana> passada, quantos dias tu caminhastes por, "pelo menos, 10 minutos seguidos" no seu tempo livre? (não considere as caminhadas para ir ou voltar do seu trabalho ou escola) (0) Nenhum (pule para a questão 34) \_\_\_ dias na semana

lpaq1 \_\_\_

33. Nos dias em que tu caminhaste no seu tempo livre, quanto tempo no total tu gastou em minutos por dia? \_\_\_ minutos (888) Não se aplica

lpaq2 \_\_\_

❖ A próxima pergunta é sobre atividade física FORTE.

Atividades física "fortes" é aquela que precisa de um grande esforço físico e que fazem você respirar "muito" mais forte que o normal (não considere as atividades feita no trabalho)

34. Desde <dia da semana> passada, quantos dias tu fez atividades FORTES no teu tempo livre, por pelo menos 10 minutos contínuos, como correr, fazer ginástica/academia, nadar rápido ou pedalar rápido? (0) Nenhum (pule para a questão 36) \_\_\_ dias na semana

lpaq3 \_\_\_

35. Nos dias em que tu fizeste estas atividades FORTES no teu tempo livre, quanto tempo no total tu gastaste em minutos "por dia"? \_\_\_ minutos (888) Não se aplica

lpaq4 \_\_\_

❖ A próxima pergunta é sobre atividade física MÉDIA.

Atividades física "média" é aquela que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar



"um pouco" mais forte que o normal (não considere as atividades feitas no trabalho)

36. Sem considerar as caminhadas, desde <dia da semana> passada, quantos dias tu fez atividades MÉDIAS no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei, basquete, tênis?

(0) Nenhum (pule para a questão 38) \_\_\_\_\_ dias na semana

lpaq5 \_\_

37. Nos dias em que tu fizeste atividades MÉDIAS no seu tempo livre, quanto tempo no total tu gastaste em minutos "por dia"? \_\_\_\_\_ minutos (888) Não se aplica

lpaq6 \_\_\_\_\_

❖ Agora vamos falar sobre deslocamento. Pense em qualquer tipo de caminhada ou pedalada nos últimos sete dias, para ir de um lugar para outro.

38. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (Não incluir o pedalar por lazer ou exercício)

(0) Nenhum (pule para a questão 38) \_\_\_\_\_ dias na semana

lpaq7 \_\_

39. Nos dias em que você pedala quanto tempo no total você pedalou por dia, para ir de um lugar para outro em minutos? \_\_\_\_\_ minutos (888) Não se aplica

lpaq8 \_\_\_\_\_

40. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (Não incluir caminhadas por lazer ou exercício)

(0) Nenhum (pule para a questão 42) \_\_\_\_\_ dias na semana

lpaq9 \_\_

41. Nos dias em que você caminha quanto tempo no total você caminha por dia para ir de um lugar para outro em minutos? \_\_\_\_\_ minutos (888) Não se aplica

lpaq10 \_\_\_\_\_

❖ Agora vamos falar sobre alguns aspectos de tua saúde.

42. Tu tens algum problema de saúde?

(0) não (pule para a questão 44) (1) sim

doenca \_\_

|   |
|---|
| <p>SE SIM: 43. Qual a doença? _____<br/> Qual a doença? _____<br/> Qual a doença? _____<br/> Qual a doença? _____</p> |
|---|

quald1 \_\_\_\_\_

quald2 \_\_\_\_\_

quald3 \_\_\_\_\_

quald4 \_\_\_\_\_

cons \_\_

44. Tu já consultaste com psiquiatra ou psicólogo?

(0) não (1) sim

tratpsi \_\_

45. Tu já fizeste ou fazes tratamento psicoterapêutico com psiquiatra ou psicólogo?

(0) não (1) sim

intern \_\_

46. Tu baixaste hospital alguma vez por problemas de nervos/psiquiátricos?

(0) não (1) sim. SE SIM: Quantas vezes tu foi internado? \_\_\_\_\_ internações

nintern \_\_\_\_\_

47. Nos últimos 30 dias, tu tomaste alguma medicação?

(0) não (1) sim

medic \_\_

**SE SIM: Qual a medicação?**

Medicação 1: \_\_\_\_\_  
 Medicação 2: \_\_\_\_\_  
 Medicação 3: \_\_\_\_\_  
 Medicação 4: \_\_\_\_\_  
 Medicação 5: \_\_\_\_\_

tmediq1 \_\_ \_\_

tmediq2 \_\_ \_\_

tmediq3 \_\_ \_\_

tmediq4 \_\_ \_\_

tmediq5 \_\_ \_\_

**48. Alguma vez na vida tu fizeste tratamento com acupuntura?**

(0) não (*pule para a questão 50*)      (1) sim

acupunt \_\_

**49. SE SIM: Por quais problemas de saúde procurastes o tratamento com acupuntura?**

Motivo 1: \_\_\_\_\_ (88) Não se aplica

Motivo 2: \_\_\_\_\_ (88) Não se aplica

Motivo 3: \_\_\_\_\_ (88) Não se aplica

mot1acu \_\_ \_\_

mot2acu \_\_ \_\_

mot3acu \_\_ \_\_

❖ Neste momento, gostaríamos que você lesse com atenção os eventos vitais listados abaixo, marcando se eles aconteceram ou não com você ÚLTIMO ANO.

- |  |         |         |
|--|---------|---------|
| 50. Morte do cônjuge   | (1) sim | (0) não |
| 51. Separação  | (1) sim | (0) não |
| 52. Casamento  | (1) sim | (0) não |
| 53. Morte de alguém da família                                       | (1) sim | (0) não |
| 54. Gravidez   | (1) sim | (0) não |
| 55. Doença na família  | (1) sim | (0) não |
| 56. Acréscimo ou diminuição do número de pessoas morando em sua casa | (1) sim | (0) não |
| 57. Nascimento na família  | (1) sim | (0) não |
| 58. Mudança de casa  | (1) sim | (0) não |
| 59. Mudança de escola  | (1) sim | (0) não |
| 60. Reconciliação matrimonial  | (1) sim | (0) não |
| 61. Aposentadoria  | (1) sim | (0) não |
| 62. Perda de emprego   | (1) sim | (0) não |
| 63. Mudança de trabalho (favorável ou desfavorável)                  | (1) sim | (0) não |
| 64. Dificuldades com a chefia  | (1) sim | (0) não |
| 65. Reconhecimento profissional                                      | (1) sim | (0) não |
| 66. Acidentes  | (1) sim | (0) não |
| 67. Perdas financeiras   | (1) sim | (0) não |

eventa \_\_

eventb \_\_

eventc \_\_

eventd \_\_

evente \_\_

eventf \_\_

eventg \_\_

eventh \_\_

eventi \_\_

eventj \_\_

eventk \_\_

eventl \_\_

eventm \_\_

eventn \_\_

evento \_\_

eventp \_\_

eventq \_\_

eventr \_\_



|  |         |         |           |
|--|---------|---------|-----------|
| 68. Dificuldades sexuais               | (1) sim | (0) não | events __ |
| 69. Problemas de saúde                 | (1) sim | (0) não | eventt __ |
| 70. Morte de um amigo                  | (1) sim | (0) não | eventu __ |
| 71. Dívidas                            | (1) sim | (0) não | eventw __ |
| 72. Mudanças de hábitos pessoais       | (1) sim | (0) não | eventv __ |
| 73. Mudanças de atividades recreativas | (1) sim | (0) não | eventx __ |
| 74. Mudanças de atividades religiosas  | (1) sim | (0) não | eventy __ |
| 75. Mudanças de atividades sociais     | (1) sim | (0) não | eventz __ |

## ANEXO D – *Questionário de Trauma na Infância (QUEST)*

### Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

**As afirmações a seguir se referem a algumas experiências de quando você era criança ou adolescente.**

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

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

Enquanto eu crescia...

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

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

Anexo D - *Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI)*

# M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview

Brazilian version 5.0.0

DSM IV

**Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine**  
Hôpital de la Salpêtrière – Paris - França  
**D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan**  
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

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

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

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

**M.I.N.I. 5.0.0 Brazilian version / DSM IV / Current (December 1999)**

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

#### A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

|                            |  |          |     |   |
|----------------------------|--|----------|-----|---|
| A1                         | Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?  | NÃO      | SIM | 1 |
| A2                         | Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente? | NÃO      | SIM | 2 |
| A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ? |  | →<br>NÃO | SIM |   |

|    |  |     |     |   |
|----|--|-----|-----|---|
| A3 | Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:  |     |     |   |
| a  | O seu apetite mudou de forma significativa, ou o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg)<br>COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO | NÃO | SIM | 3 |
| b  | Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?  | NÃO | SIM | 4 |
| c  | Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?  | NÃO | SIM | 5 |
| d  | Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?   | NÃO | SIM | 6 |
| e  | Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?  | NÃO | SIM | 7 |
| f  | Teve dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões, quase todos os dias?   | NÃO | SIM | 8 |
| g  | Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a)?  | NÃO | SIM | 9 |

A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ?  
(ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO")

|  |     |
|--|-----|
| NÃO                                    | SIM |
| <b>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL</b> |     |

SE (A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

|     |  |          |     |    |
|-----|--|----------|-----|----|
| A5a | Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentia deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos ? (SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a A A3g) ? | →<br>NÃO | SIM | 10 |
| b   | Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?   | NÃO      | SIM | 11 |

A5b É COTADA SIM ?

|  |     |
|--|-----|
| NÃO                                      | SIM |
| <b>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO</b> |     |