

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO**

**NATÁLIA WIROWSKI**

**BIOMARCADORES SÉRICOS, USO DE SUBSTÂNCIAS AO LONGO DA VIDA E  
CONVERSÃO PARA O TRANSTORNO BIPOLAR: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

Pelotas

2023

NATÁLIA WIROWSKI

BIOMARCADORES SÉRICOS, USO DE SUBSTÂNCIAS AO LONGO DA VIDA E  
CONVERSÃO PARA O TRANSTORNO BIPOLAR: UM ESTUDO PROSPECTIVO

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

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

Pelotas

2023

Catálogo da Publicação  
Ficha elaborada a partir de dados fornecidos pelo(a) autor(a)  
Bibliotecária da UCPEL: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

Wirowski, Natália

**Biomarcadores séricos, uso de substâncias ao longo da vida e conversão para o transtorno bipolar./** Natália Wirowski. - Pelotas: UCPEL, 2023.

79 f.

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

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

1. Neurotrofinas. 2. Uso de substâncias. 3. Depressão. 4. Conversão. 5. Transtorno bipolar. I. Moreira, Fernanda Pedrotti. II. Título.

**BIOMARCADORES SÉRICOS, USO DE SUBSTÂNCIAS AO  
LONGO DA VIDA E CONVERSÃO PARA O TRANSTORNO  
BIPOLAR: UM ESTUDO PROSPECTIVO**

**BANCA EXAMINADORA:**

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

1º Examinadora Dr<sup>a</sup>. Karen Jansen

2º Examinador Dr. Jean Pierre Oses

Pelotas, 01 de Junho de 2023

## RESUMO

A conversão diagnóstica de transtorno depressivo maior (TDM) para transtorno bipolar (TB) é um tema que atualmente é alvo de várias pesquisas, porém, são escassos os estudos que esclarecem a interação entre a conversão, o uso de substâncias e biomarcadores. O objetivo deste estudo é investigar os níveis de biomarcadores séricos e uso de substâncias ao longo da vida como preditores para a conversão diagnóstica do TDM para o TB em uma amostra ambulatorial de adultos da cidade de Pelotas, Brasil. Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo, aninhado a um estudo maior realizado em duas fases. Foram incluídas pessoas de ambos os sexos, entre a faixa etária 18 e 60 anos, que foram diagnosticadas com TDM pelo MINI Plus e que participaram das duas etapas do estudo. Para avaliação do uso de substâncias foi utilizado o instrumento *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST) e as dosagens bioquímicas dos biomarcadores BDNF, NGF, GDNF, IL-6 e TNF- $\alpha$  foram realizadas através da técnica de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA). A taxa de conversão do TDM para o TB foi de 12,4%. A prevalência de indivíduos do sexo feminino, com escolaridade de até oito anos completos de estudo, que apresentaram sintomas psicóticos e uso de cocaína ao longo da vida foi maior entre os indivíduos que converteram seu diagnóstico para TB do que entre os indivíduos que não converteram o diagnóstico ( $p < 0,05$ ). Acerca do uso de substâncias, foram encontradas prevalências de 1,4% a 70,5% para opioides e álcool, respectivamente. Na análise bruta, não houve interação dos biomarcadores com o uso de substâncias, exceto para o NGF com a cocaína. Após o modelo de análise ajustada, foi observado que interação se mantém (OR: 1,476; IC95%: 1,019–2,137). Indivíduos com diagnóstico e tratamento tardios de transtorno bipolar podem apresentar pior prognóstico, portanto, resultados sugerindo que o NGF e o uso de cocaína são potenciais preditores de conversão para o transtorno bipolar podem auxiliar na prática clínica, contribuindo com a identificação da conversão e também para intervenções terapêuticas mais específicas.

**Palavras-chave:** neurotrofinas; uso de substâncias; depressão; conversão; transtorno bipolar;

## ABSTRACT

The diagnostic conversion from major depressive disorder (MDD) to bipolar disorder (BD) is a theme that is currently the subject of several research, however, there are few studies that clarify the interaction between conversion, substance use and biomarkers. The aim of this study was to investigate serum biomarker levels and lifetime substance use as predictors for the diagnostic conversion from MDD to BD in an outpatient sample of adults from the city of Pelotas, Brazil. This is a prospective longitudinal study, nested within a larger study carried out in two phases. People of both sexes, between the ages of 18 and 60, diagnosed with MDD by MINI Plus that participated in the two stages of the study were included. The *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST) instrument was used to evaluate the use of substances and the biochemical dosages of the biomarkers BDNF, NGF, GDNF, IL-6 and TNF- $\alpha$  were performed using the *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) technique. The conversion rate from MDD to BD was 12.4%. The prevalence of female individuals, with up to eight years of schooling, who had lifetime psychotic symptoms and use of cocaine was higher among individuals who converted their diagnosis to BD than among individuals who did not convert their diagnosis to BD ( $p < 0.05$ ). Regarding substance use, prevalence of 1.4% to 70.5% were found for opioids and alcohol, respectively. In the crude analysis, there was no interaction of biomarkers with substance use, except for NGF with cocaine. After the adjusted analysis model, it was observed that the interaction remains (OR: 1.476; 95%CI: 1.019–2.137). Individuals with late diagnosis and treatment of bipolar disorder may have a worse prognosis, therefore, results suggesting that NGF and cocaine use are potential predictors of conversion to bipolar disorder can help in clinical practice, contributing to the identification of conversion and also to more specific therapeutic interventions.

**Keywords:** neurotrophins; substance use; depression; conversion; bipolar disorder;

## LISTA DE TABELAS

### Projeto

<b>Tabela 1.</b>	Combinação de descritores e número de títulos encontrados e selecionados nas bases de dados.....	16
<b>Tabela 2.</b>	Cálculo do poder amostral dos biomarcadores em relação à conversão para TB.....	21
<b>Tabela 3.</b>	Cálculo do poder estatístico do uso de substâncias em relação à conversão para TB.....	21
<b>Tabela 4.</b>	Apresentação da variável dependente.....	22
<b>Tabela 5.</b>	Apresentação das variáveis independentes.....	22

### Artigo

<b>Tabela 1.</b>	Características sociodemográficas e clínicas dos participantes da segunda fase do estudo. Pelotas. 2017-2018. (n = 468).....	49
<b>Tabela 2.</b>	Níveis de NGF, BDNF, GDNF, IL-6 e TNF- $\alpha$ de acordo com conversão para TB.....	52
<b>Tabela 3.</b>	Análise multivariada para interação entre NGF e cocaína em relação à conversão de TDM para TB.....	53
<b>Tabela S1.</b>	Interação dos biomarcadores com o uso de substâncias na conversão para TB.....	54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
- ASSIST – *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test*
- BDNF – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (do inglês *Brain Derived Neurotrophic Factor*)
- BVS – Biblioteca Virtual em Saúde
- CID-10 - Classificação Internacional de Doenças
- DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition*)
- DU – Depressão Unipolar
- ELISA - *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*
- GDNF – Fator Neurotrófico Derivado da Glia (do inglês *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*)
- IL-6 – Interleucina 6
- MINI-Plus - *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus*
- NGF – Fator de Crescimento Neural (do inglês *Nerve Growth Factor*)
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- TB – Transtorno Bipolar
- TDM – Transtorno Depressivo Maior
- TNF- $\alpha$  – Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês *Tumor Necrosis Factor Alpha*)
- UCPel – Universidade Católica de Pelotas
- XML - *extensible markup language*

## SUMÁRIO

PARTE I - PROJETO	11
1 IDENTIFICAÇÃO	12
2 INTRODUÇÃO	13
3 OBJETIVOS E HIPÓTESES	14
3.1 Objetivo geral	14
3.2 Objetivos específicos	14
3.3 Hipóteses	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 Estratégias de busca	15
4.2 Descrição dos principais achados da literatura	16
5 MÉTODO	20
5.1 Delineamento	20
5.2 Caracterização dos sujeitos	20
5.2.1 População	20
5.2.2 Amostragem	20
5.2.3 Critérios de inclusão	20
5.2.4 Critérios exclusão	20
5.2.5 Cálculo do poder amostral	21
5.3 Variáveis	22
5.3.1 Variável dependente	22
5.3.2 Variáveis independentes	22
5.4 Coleta de dados	23

5.5	Instrumentos	24
5.6	Análise dos Dados	25
5.7	Aspectos Éticos	25
5.7.1	Riscos	26
5.7.2	Benefícios	26
5.8	Divulgação dos Resultados	26
6	CRONOGRAMA	27
7	ORÇAMENTO	27
	REFERÊNCIAS	28
	PARTE II – ARTIGO	34
1.	Introdução	37
2.	Métodos	38
2.1.	População do estudo e avaliação clínica	38
2.2.	Análises bioquímicas	40
2.3.	Análises estatísticas	40
3.	Resultados	40
4.	Discussão	41
5.	Conclusão	44
	Referências	44
	Tabelas	49
	ANEXOS	58
	Anexo A: <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> na versão <i>Plus</i> (MINI-Plus)	58
	Anexo B: Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)	65
	Anexo C: <i>Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test</i> (ASSIST)	70

Anexo D: Termo de consentimento livre e esclarecido	73
Anexo E: Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	76

## **PARTE I – PROJETO**

# **1 IDENTIFICAÇÃO**

**1.1 Título:** Biomarcadores séricos, uso de substâncias ao longo da vida e conversão para o transtorno bipolar: um estudo prospectivo

**1.2 Mestranda:** Natália Wirowski

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

**1.4 Instituição:** Universidade Católica de Pelotas

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

**1.6 Linha de Pesquisa:** Transtornos de humor

**1.7 Data:** Dezembro, 2022

## 2 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma das principais causas de incapacidade no mundo, estando associado a altas taxas de mortalidade (Frey et al., 2020; Hayes et al., 2015). Estima-se que a prevalência de TB em adultos seja de 1 a 7.5% (Moreira et al., 2017). Apesar de sua causa ainda ser desconhecida, a literatura aponta para uma etiologia multifatorial entre genética, neurobiologia e fatores ambientais tanto para o início quanto para a progressão do TB (Manji et al., 2011; Scaini et al., 2020).

Sabe-se também que a maioria dos sujeitos com TB apresenta inicialmente sintomas depressivos, sendo muitas vezes diagnosticados primeiramente com transtorno depressivo maior (TDM). Dessa forma, o diagnóstico correto para TB pode acontecer anos mais tarde, comprometendo o tratamento adequado e estando associado a neuroprogressão da doença (Kessing et al., 2004; McIntyre et al., 2019). Um estudo encontrou que 22,5% dos adolescentes e adultos com TDM acompanhados por um período médio de 12 a 18 anos desenvolveram TB (Ratheesh et al., 2017).

Fatores comumente citados como preditores para conversão são o abuso de substâncias, histórico familiar de TB e presença de sintomas psicóticos (Musliner & Østergaard, 2018; Oliveira et al., 2021; Ratheesh et al., 2017). Em relação ao abuso de substâncias, uma revisão sistemática relata que 66,7% dos estudos que avaliam o uso de substâncias, exibiram-no como um fator de risco para TB (Lalli et al., 2021). Em relação à cocaína, um estudo de coorte encontrou que os participantes que apresentaram uso na primeira fase do estudo tiveram um risco 3,41 vezes maior de conversão para TB em comparação a indivíduos que não apresentaram uso dessa substância (Cardoso et al., 2020).

Uma das teorias com foco nos fatores de risco neurobiológicos é a neuroinflamação. De forma geral, os episódios de humor têm sido caracterizados como estados pró-inflamatórios, com o foco das pesquisas nas citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6) e *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) (Magalhães et al., 2012; Sayana et al., 2017). Numerosos estudos encontraram níveis aumentados desses marcadores inflamatórios no TB (Luo et al., 2016; Rowland et al., 2018; Sayana et al., 2017). O TB está associado a uma desregulação inflamatória mais grave que o TDM, visto que os sujeitos com TB apresentam níveis de marcadores inflamatórios mais altos em comparação com os sujeitos com TDM (Bai et al., 2014).

Outro possível mecanismo relacionado à etiologia do TB está relacionado às neurotrofinas. As neurotrofinas atuam regulando a sobrevivência, desenvolvimento, manutenção e plasticidade neural (Huang & Reichardt, 2001). Dessa forma, é hipotetizado

que, ao haver modificações na neuroplasticidade, possam haver danos cerebrais culminando na piora de episódios de humor, complicando o curso clínico da doença (Scaini et al., 2020). Entre as neurotrofinas mais estudadas, está o *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), sendo sugerido uma diminuição dos níveis periféricos em sujeitos com TDM e TB (Tiwari et al., 2022; Rowland et al., 2018). O *nerve growth factor* (NGF) recentemente foi avaliado como um biomarcador associado à conversão para TB em mulheres, com diagnóstico inicial de transtorno depressivo. Os autores identificaram que os níveis séricos de NGF estavam aumentados em indivíduos que converteram para TB, sugerindo que esse fator pode ser um biomarcador útil associado à detecção de TB (Pedrotti Moreira et al., 2019).

A conversão diagnóstica de TDM para TB é um tema atual, alvo de várias pesquisas. É hipotetizado que o uso de substâncias tem influência neuroquímica e comportamental nas neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias, que são potenciais biomarcadores associados ao TB. Porém, são escassos os estudos longitudinais que avaliam a interação entre o uso de substâncias e os biomarcadores na conversão, o que limita a identificação da causalidade (Lalli et al., 2022). Tendo isso em vista, o objetivo desse estudo é investigar os níveis de biomarcadores séricos e uso de substâncias ao longo da vida como preditores para a conversão diagnóstica do TDM para o TB em uma amostra ambulatorial de adultos na cidade de Pelotas, Brasil.

### **3 OBJETIVOS E HIPÓTESES**

#### **3.1 Objetivo geral**

Investigar os níveis de biomarcadores séricos e uso de substâncias ao longo da vida como preditores para a conversão diagnóstica do TDM para TB em uma amostra ambulatorial de adultos na cidade de Pelotas, Brasil.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Mensurar a prevalência do uso de substâncias ao longo da vida, na primeira fase do estudo.
- Mensurar a taxa de conversão diagnóstica do transtorno depressivo maior para o transtorno bipolar.

- Associar as características sociodemográficas e clínicas no *baseline*, de acordo com a conversão para o TB.
- Investigar o uso de substâncias ao longo da vida no *baseline* como fator de risco para a conversão para o TB.
- Investigar os níveis séricos de neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias no *baseline*, como fator de risco para a conversão para o TB.
- Investigar a interação preditiva entre o uso de substâncias e os biomarcadores séricos na conversão do TB.

### 3.3 Hipóteses

- A prevalência do uso de cocaína ao longo da vida será de 8%, o uso de tabaco será de 50% e de álcool 70%.
- A taxa de conversão do TDM para o TB será de 12%.
- Pessoas do sexo feminino, mais velhas, de renda socioeconômica mais baixa, com menor escolaridade e histórico familiar de TB apresentarão maior taxa de conversão para TB.
- Indivíduos que relataram uso de cocaína no *baseline* terão um risco maior de conversão para TB comparados àqueles que não relataram uso.
- Os baixos níveis séricos de neurotrofinas e altos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias no *baseline* serão fatores de risco para a conversão para o TB.
- Haverá uma interação significativa entre os níveis séricos de NGF e o uso de cocaína ao longo da vida naqueles indivíduos que converterem para o transtorno bipolar.

## 4 REVISÃO DE LITERATURA

### 4.1 Estratégias de busca

A revisão de literatura foi realizada no *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Embase, no período de maio e junho de 2022, sem uso de restrições. A combinação de descritores utilizada e o número de artigos encontrados e selecionados estão descritos na tabela 1. Após exportação das pesquisas nas bases de dados para o *website Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>), observaram-se 3736 títulos. Posteriormente, foram removidos 496 duplicados, restando 3240 entradas únicas e procedeu-se ao *screening*.

Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, editoriais, revisões sistemáticas e metanálises, que abordassem os biomarcadores periféricos NGF, BDNF, *Glial Cell Line-*

*Derived Neurotrophic Factor* (GDNF), IL-6, e TNF- $\alpha$ , relacionados ao uso de substâncias, e TDM e/ou TB em adultos. Foram excluídos estudos em mulheres grávidas, idosos, pacientes com câncer, hepatite C e insuficiência cardíaca, bem como estudos sobre a eficácia de intervenções medicamentosas e análise de expressões gênicas.

**Tabela 1.** Combinação de descritores e número de títulos encontrados e selecionados nas base de dados.

<b>Descritores</b>	<b>PubMed</b>	<b>BVS</b>	<b>Embase</b>
( <i>biomarkers</i> OR <i>cytokines</i> OR IL-6 OR TNF OR <i>neurotrophins</i> OR BDNF OR GDNF OR NGF) AND ( <i>substance use</i> OR <i>tobacco</i> OR <i>alcohol</i> OR <i>cannabis</i> OR <i>cocaine</i> OR <i>crack</i> OR <i>stimulants</i> OR <i>amphetamine</i> OR <i>inhalants</i> OR <i>sedatives</i> OR <i>hallucinogens</i> OR LSD OR <i>opioids</i> ) AND ( <i>conversion</i> OR <i>bipolar disorder</i> OR <i>major depressive disorder</i> )	1477	465	1794
Artigos selecionados para leitura integral		76	
Artigos selecionados		17	
Outros (lista de referência de autores)		10	
Total		27	

## 4.2 Descrição dos principais achados da literatura

Os artigos selecionados são referentes a artigos originais, artigos de revisão, editoriais, revisões sistemáticas e metanálises. A maioria dos artigos originais foi conduzida no Brasil, sendo um total de seis artigos, seguido pela Dinamarca, com três. Os restantes foram realizados nos países China, Espanha, Estados Unidos da América, França, Irã, Nepal e Suíça, com um artigo cada. Foram mais comuns os estudos de coorte, com um total de sete, e seis estudos transversais e metanálises. Também foram incluídos três estudos caso-controle, dois artigos de revisão, um editorial e duas revisões sistemáticas.

São numerosos os estudos sobre neurotrofinas no TDM. Uma metanálise com o objetivo de determinar se o BDNF poderia atuar como um biomarcador para a depressão encontrou que seus níveis periféricos diminuiriam significativamente em comparação com controles saudáveis não deprimidos, porém relatou heterogeneidade significativa entre os estudos (Tiwari et al., 2022). Hasselbalch et al. (2012) encontraram níveis diminuídos em indivíduos com remissão da depressão unipolar (DU), o que pode sugerir alterações

neurotróficas além do estado depressivo. Porém, os níveis foram medidos no sangue total, não podendo ser diretamente comparados com estudos medindo BDNF no soro ou plasma.

Um estudo transversal pareado encontrou níveis séricos de NGF significativamente reduzidos no TDM e no TDM com risco de suicídio em comparação com os controles, indicando que os níveis de NGF possivelmente estão reduzidos devido à presença do TDM e não ao risco de suicídio (Wiener et al., 2015). Em divergência, um estudo comparando níveis de BDNF e NGF em indivíduos no seu primeiro episódio de depressão maior e controles saudáveis encontrou níveis maiores de BDNF nos indivíduos em episódio depressivo, enquanto que nenhuma diferença significativa foi encontrada nos níveis séricos de NGF (Kheirouri et al., 2016).

Um artigo francês que avaliou os níveis de BDNF plasmáticos e o tabagismo em sujeitos com TDM encontrou que os atuais usuários mostraram níveis plasmáticos de BDNF significativamente mais altos do que os não usuários, sendo que os níveis foram positivamente correlacionados com a magnitude do consumo (Colle et al., 2016).

Encontram-se também vários estudos sobre os marcadores inflamatórios no TDM. Haapakoski et al. (2015) realizaram uma metanálise cumulativa para avaliar a força da associação TDM e marcadores inflamatórios, encontrando uma associação de média intensidade entre IL-6 e TDM e níveis sanguíneos aumentados de TNF- $\alpha$ . Em concordância, outra metanálise mediu os níveis de citocinas e quimiocinas, os participantes com TDM apresentaram concentrações significativamente mais altas de IL-6 e TNF- $\alpha$  em comparação com controles (Köhler et al., 2017).

Muitos estudos avaliam o comportamento das neurotrofinas e citocinas no TB. Uma metanálise relata níveis de BDNF significativamente diminuídos na mania e na depressão bipolar, enquanto que na eutimia não houve diferença significativa (Rowland et al., 2018).

Em um estudo comparando os níveis de neurotrofinas e marcadores inflamatórios em pessoas com TB tipo I com controles saudáveis, foi encontrado um aumento de 64% de IL-6 e interleucina-8 nos indivíduos com TB tipo I. Porém, nos modelos ajustados, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em nenhuma medida (Jacoby et al., 2016). Numerosos estudos encontram níveis aumentados de marcadores inflamatórios no TB (Luo et al., 2016; Rowland et al., 2018; Sayana et al., 2017). Divergentemente, um estudo de coorte na Suíça encontrou que o TB ao longo da vida foi associado a níveis diminuídos de TNF- $\alpha$  (Glaus et al., 2014).

A conversão diagnóstica de TDM para TB é o alvo de vários estudos recentes. Oliveira et al. (2021) apresentaram como fatores preditores para conversão para TB as

seguintes características: cor da pele não branca, uso de substância ilícita ao longo da vida, ter o primeiro episódio depressivo antes dos 20 anos e histórico familiar de TB.

Uma metanálise que avaliou as características preditivas de transição para TB em estudos prospectivos de pessoas com TDM encontrou uma incidência cumulativa de TB de 4,0 por 100 pessoas-ano de seguimento. A conversão de TDM para TB foi predita por histórico familiar de TB, idade precoce de início da depressão e presença de sintomas psicóticos (Ratheesh et al., 2017). Musliner & Østergaard (2018) encontraram resultados que vão ao encontro dessa metanálise, relatando que pacientes com DU que apresentam sintomatologia psicótica comórbida e histórico parental de TB apresentaram risco aumentado de conversão para TB.

Em um estudo longitudinal prospectivo, Pedrotti Moreira et al. (2019) avaliaram os biomarcadores BDNF, GDNF, NGF, IL-6 e TNF- $\alpha$  em mulheres diagnosticadas com TDM, apresentando que apenas o NGF poderia ser um possível biomarcador para a conversão diagnóstica. Este biomarcador exibiu níveis mais altos naqueles que foram diagnosticados com TB na segunda fase do estudo, quando comparados ao grupo com TDM em remissão e com TDM em episódio atual.

Um estudo investigou a associação dos níveis de biomarcadores no plasma *post mortem*, líquido cefalorraquidiano e em amostras cerebrais com o diagnóstico de indivíduos, incluindo transtornos de humor. Ele sugere que os níveis cerebrais GDNF estariam aumentados no cérebro de indivíduos transtornos de humor em comparação com os controles (Gadad et al., 2021).

Uma revisão sistemática que investigou o uso de substâncias como preditor de TB encontrou que 66,7% dos estudos que avaliaram o uso geral de substâncias expuseram que o este era um fator de risco para TB, com as porcentagens variando de 42,9% a 55,6% no uso de álcool, nicotina, uso não médico de medicamentos e *Cannabis* (Lalli et al., 2021). Um estudo de coorte avaliando o uso de nove substâncias como preditor de conversão diagnóstica de TB encontrou uma relação significativa entre o uso de cocaína e a conversão, sendo que os participantes que relataram o uso no *baseline* tiveram um risco 3,41 vezes maior de conversão para TB em comparação a indivíduos que não relataram uso de cocaína (Cardoso et al., 2020).

Uma metanálise encontrou que indivíduos com uso ativo de substâncias ilícitas e usuários de álcool e crack/cocaína apresentam BDNF sérico mais baixo do que os controles (Ornell et al., 2018). Sordi et al. (2014) observou que os níveis de BDNF em usuários de crack foram menores do que nos controles na admissão e na alta hospitalar. Ademais,

indivíduos com menor gravidade do uso de crack estavam correlacionados com o aumento dos níveis de BDNF após a retirada precoce da droga.

Por outro lado, um estudo brasileiro investigou alterações sistêmicas em pessoas com transtorno por uso de crack e encontrou que o uso da substância estava relacionado a níveis mais elevados de BDNF, comparando com controles. Porém, essa diferença estava presente apenas naqueles que usaram crack no último mês. Além disso, os pacientes também apresentaram nível mais alto de TNF- $\alpha$  (Narvaez et al., 2013).

Outro estudo avaliando o BDNF em sujeitos com transtorno por uso de álcool encontrou que aqueles com maior gravidade do transtorno e com padrões de *binge-drinking* apresentaram níveis séricos médios de BDNF mais altos em comparação com aqueles de menor gravidade de do transtorno por uso de álcool e sem padrões de *binge-drinking* (Neupane et al., 2015).

Um estudo espanhol comparou biomarcadores em indivíduos com transtorno de abuso de substância de cocaína e álcool, e indivíduos controles saudáveis. Foi encontrado menor TNF- $\alpha$  no grupo cocaína em comparação com o grupo controle, porém, não houve diferenças nas concentrações entre o grupo álcool e o controle (García-Marchena et al., 2019).

Além das neurotrofinas e os marcadores inflamatórios estarem potencialmente associados ao TB, o uso de substâncias interfere na neuroquímica desses biomarcadores, podendo explicar a influência do uso de substância como predição clínica para a conversão do TB (Lalli et al., 2022). Post & Kalivas (2013) trazem que além de estressores poderem desencadear o início de episódios de TB, há a possibilidade de um ciclo vicioso na sensibilização cruzada do estresse, cocaína e dos episódios de humor. Os estressores estariam envolvidos na sensibilização à cocaína e na sensibilização aos episódios de humor e estes, por sua vez, também contribuiriam a sensibilização ao estresse, como uma espécie de *feedback* positivo aumentando a responsividade e vulnerabilidade ao transtorno. O episódio maníaco poderia comportar-se similarmente a um estresse agudo, induzindo uma oscilação nos níveis de neurotrofinas e citocinas, incluindo os fatores de crescimento, como o NGF. Dessa forma, agindo como uma resposta para superar eventos adversos (Ceci et al., 2020).

De acordo com os achados descritos, percebe-se que os biomarcadores são bastante estudados no TDM, sendo os mais investigados o BDNF, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Apesar de alguns achados contrários, identifica-se que a maioria dos estudos descrevem níveis diminuídos de neurotrofinas e níveis elevados de marcadores inflamatórios no TDM. Já no TB e nos transtornos por uso de substâncias, os resultados são mais divergentes. A conversão diagnóstica de TDM para TB é um assunto investigado recentemente, e há a necessidade de

estudos para esclarecer a interação entre ambos o uso de substâncias e os biomarcadores nessa conversão. Dessa forma, o objetivo desse estudo é investigar os níveis de biomarcadores séricos e uso de substâncias ao longo da vida como preditores para a conversão diagnóstica do transtorno depressivo maior para o TB em uma amostra ambulatorial de adultos na cidade de Pelotas, Brasil.

## **5 MÉTODO**

### **5.1 Delineamento**

Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo, aninhado a um estudo maior intitulado “Prevalência e fatores de risco para conversão de diagnóstico de transtorno depressivo maior para transtorno bipolar em uma amostra clínica”, realizado em duas fases.

### **5.2 Caracterização dos sujeitos**

#### **5.2.1 População**

Pessoas de ambos os sexos, entre a faixa etária 18 e 60 anos, que foram diagnosticados com transtorno depressivo maior (TDM) pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus* (M.I.N.I. Plus, ANEXO A).

#### **5.2.2 Amostragem**

A amostragem foi realizada por conveniência. O estudo foi divulgado na rede de saúde pública do município e na mídia local e realizado no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) . Na primeira fase do estudo (2012-2015) foram recrutados 585 participantes com diagnóstico de TDM, dos quais 244 aceitaram realizar a coleta de sangue. Na segunda fase, ocorrida em média três anos após a primeira (2017-2018), todos os indivíduos foram convidados a participar. A taxa de participação nesta etapa foi de 80% da primeira fase, resultando em 468 indivíduos.

#### **5.2.3 Critérios de inclusão**

Pessoas entre a faixa etária 18 e 60 anos, diagnosticadas com TDM pelo M.I.N.I. Plus, que participaram das duas etapas do estudo.

#### **5.2.4 Critérios exclusão**

Incapacidade de compreender os instrumentos.

### 5.2.5 Cálculo do poder amostral

Os cálculos do poder estatístico foram realizados no *website OpenEpi* versão 3.01, considerando um intervalo de confiança de 95%. Foram realizados cálculos de poder estatístico dos biomarcadores em relação à conversão para TB (tabela 2) e do uso de substâncias em relação à conversão para TB (tabela 3).

**Tabela 2.** Cálculo do poder estatístico dos biomarcadores em relação à conversão para TB.

Biomarcadores	Sujeitos que não converteram			Sujeitos que converteram			Poder estatístico (%)
	n	Média	DP	n	Média	DP	
BDNF	163	9.62	7.23	24	10.45	9.91	5.5
NGF	161	29.63	66.14	30	16.48	8.64	67.5
GDNF	161	29.94	68.77	24	25.56	30.84	7.4
IL-6	159	9.13	20.58	23	5.92	5.22	37.3
TNF- $\alpha$	158	48.52	175.66	23	134.30	413.53	16.4

DP = desvio padrão; BDNF = média expressa em ng/mL

NGF, GDNF, IL-6, TNF- $\alpha$  = média expressa em pg/mL

**Tabela 3.** Cálculo do poder estatístico do uso de substâncias em relação à conversão para TB.

Substância	Não expostos		Expostos		Poder estatístico (%)
	n	Prevalência conversão TB (%)	n	Prevalência conversão TB (%)	
Tabaco	223	12.1	215	13.5	6.1
Álcool	129	14.0	309	12.3	74.0
Maconha	371	11.9	67	17.9	27.1
Cocaína	405	11.6	33	27.3	74.0
Anfetaminas ou êxtase	425	12.7	13	15.4	4.2
Inalantes	418	12.7	20	15.0	4.4
Hipnóticos /sedativos	260	12.7	178	12.9	1.7
Alucinógenos	428	12.9	10	10.0	4.0

Opioides	432	12.7	6	16.7	4.3
----------	-----	------	---	------	-----

Não haverá poder estatístico para testar as hipóteses referentes aos biomarcadores BDNF, GDNF, IL-6 e TNF- $\alpha$  e ao uso das substâncias como tabaco, maconha, anfetaminas, inalantes, hipnóticos, alucinógenos e opioides. Este é um estudo exploratório nos dados já disponíveis, porém são necessários outros estudos com maior poder estatístico para confirmar a hipótese.

### 5.3 Variáveis

#### 5.3.1 Variável dependente

**Tabela 4.** Apresentação da variável dependente.

Variável	Tipo de variável	Coleta de dados
Conversão para TB	Qualitativa dicotômica	Sim / Não

#### 5.3.2 Variáveis independentes

**Tabela 5.** Apresentação das variáveis independentes.

Variável	Tipo de variável	Coleta de dados
Sexo	Qualitativa dicotômica	Feminino Masculino
Idade	Quantitativa discreta	Anos completos
Escolaridade	Quantitativa discreta	Em anos de estudo
Classe socioeconômica	Qualitativa dicotômica	ABEP
Trabalho atual	Qualitativa dicotômica	Autorrelato
Uso de medicação psiquiátrica	Qualitativa dicotômica	Autorrelato
Histórico familiar de TB	Qualitativa dicotômica	Autorrelato
Uso ao longo da vida de tabaco e derivados	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST
Uso ao longo da vida de álcool	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST
Uso ao longo da vida de maconha	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST
Uso ao longo da vida de cocaína, crack	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST

Uso ao longo da vida de anfetaminas ou êxtase	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST
Uso ao longo da vida de inalantes	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST
Uso ao longo da vida de hipnóticos, sedativos	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST
Uso ao longo da vida de alucinógenos	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST
Uso ao longo da vida de opióides	Qualitativa dicotômica	Questão número 1 do ASSIST
BDNF	Quantitativa contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em ng/mL
GDNF	Quantitativa contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em pg/mL
NGF	Quantitativa contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em pg/mL
IL-6	Quantitativa contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em pg/mL
TNF- $\alpha$	Quantitativa contínua	Dosado através da técnica de ELISA e expresso em pg/mL

---

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; ASSIST – *Alcohol Smoking and Substance Involvement Screening Test*; BDNF – *Brain Derived Neurotrophic Factor*; ELISA – *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*; GDNF – *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*; IL-6 – Interleucina 6; NGF – *Nerve Growth Factor*; TB – Transtorno bipolar; TNF- $\alpha$  – *Tumor Necrosis Factor Alpha*

#### 5.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi feita por meio de *tablet* utilizando o *software Open Data Kit Collect*. O questionário na forma eletrônica possibilita que as perguntas da entrevista sejam expostas de forma acessível, reduzindo enganos, enquanto demandam o preenchimento de todas as questões, dificultando a perda de informações fundamentais. O aplicativo salvou as

respostas coletadas no formato *extensible markup language* (XML) individualmente para cada participante.

Os participantes foram entrevistados no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) por psicólogos treinados nos instrumentos do estudo. Na primeira fase, foi utilizado um questionário para obter as características sociodemográficas, como sexo, idade, anos de estudo, nível socioeconômico. O nível econômico foi classificado de acordo com a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2011; ANEXO B). O uso de substâncias foi avaliado com o instrumento *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST, ANEXO C), validado para versão brasileira por Henrique et al. (2004). Os diagnósticos de TDM e TB foram realizados usando M.I.N.I. Plus, validado para versão brasileira por Amorim (2000). Além disso, o diagnóstico era acompanhado de entrevista clínica com psicólogos qualificados e treinados, considerado o padrão ouro neste tipo de avaliação. Em caso de dúvida no diagnóstico, os indivíduos eram reavaliados por um psiquiatra experiente para confirmar ou refutar o diagnóstico.

Também fez parte da primeira fase a análise bioquímica. Nos participantes que aceitaram a coleta de sangue, foi feita, logo após a entrevista (entre 8h00 e 11h00) uma punção venosa de 10mL em tubo sem anticoagulantes. Seguidamente, o sangue foi centrifugado a 4000g durante 10 minutos, sendo posteriormente separado o soro e este mantido congelado a -80°C até a análise. A técnica de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) usando um kit de imunoensaio comercial (*DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc.*, EUA) foi aplicada para a dosagem de BDNF, GDNF, NGF, IL-6 e TNF- $\alpha$ . A unidade de medida para GDNF, NGF, IL-6 e TNF- $\alpha$  é pg/mL, enquanto o BDNF foi expresso em ng/mL.

Na segunda fase, todos os indivíduos que participaram do estudo foram convidados a serem entrevistados novamente. O M.I.N.I. Plus foi utilizado novamente para avaliar um possível diagnóstico de TB. Um psiquiatra foi solicitado para analisar casos em que houve dúvida sobre o diagnóstico, em ambas as fases.

## 5.5 Instrumentos

ASSIST: é um instrumento criado para a Organização Mundial da Saúde (OMS). com o objetivo de facilitar o reconhecimento de riscos à saúde relacionados ao uso de substâncias e guiar posterior encaminhamento ou intervenção. Consiste em questionário de

oito perguntas em relação a nove tipos de substâncias (derivados do tabaco, bebidas alcoólicas, maconha, cocaína/crack, anfetaminas ou êxtase, inalantes, hipnóticos/sedativos, alucinógenos e opioides) (World Health Organization, 2010). Foi considerado que o indivíduo já fez uso da substância quando respondiam “Sim” para a pergunta “Na sua vida qual(is) dessa(s) substâncias você já usou?”.

M.I.N.I. Plus: o instrumento M.I.N.I. Plus é uma boa escolha para fins de pesquisa, pois se trata de uma entrevista estruturada baseada nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV) e Classificação Internacional de Doenças (CID-10) que pode ser aplicada em um tempo breve, obtendo um diagnóstico preciso em 20 minutos (Amorim, 2000).

## **5.6 Análise dos Dados**

A análise de dados será realizada no programa IBM SPSS *Statistics* 22.0. Para a análise das características sociodemográficas e clínicas de variáveis categóricas será utilizado o teste do  $\chi^2$ . Para as variáveis numéricas, a apresentação das medidas de posição e dispersão da amostra será realizada de acordo com a distribuição na curva de Gauss. Se a distribuição for normal, os dados serão apresentados por média e desvio padrão e a análise será processada através do teste t, análise de variância (ANOVA) e correlação de Pearson. Caso contrário, serão apresentados por medianas e intervalos interquartis, e serão realizados os testes não paramétricos correspondentes: Mann-Whitney, Kruskal-Wallis e correlação de Spearman. A análise de interação dos biomarcadores e uso de substâncias com a conversão para TB será realizada por regressão logística binária. Caso seja necessário, será conduzida a regressão logística múltipla. A regressão logística múltipla será feita pelo método inserir, adicionando no bloco um todas as variáveis com  $p < 0,200$  associadas com a conversão para o TB e no bloco dois será adicionada a interação. Serão consideradas estatisticamente significativas as associações com  $p < 0,05$ .

## **5.7 Aspectos Éticos**

Todos os participantes assinaram voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO D). Na primeira fase, os participantes diagnosticados foram encaminhados para tratamento na Clínica de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas (UCPel), e, na segunda fase, para o serviço de saúde pública mais apropriado. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas, sob o número de protocolo 1.879.902 (ANEXO E).

### **5.7.1 Riscos**

O risco à saúde do participante é mínimo. Há a possibilidade de sentir desconforto emocional ou constrangimento ao lidar com questões relacionadas à saúde e ocorrer hematomas após a punção venosa.

### **5.7.2 Benefícios**

Entre os benefícios para os participantes, está a obtenção do diagnóstico clínico pelos profissionais, e o encaminhamento apropriado para serviço de saúde.

### **5.8 Divulgação dos Resultados**

Os resultados serão divulgados através de publicação de artigos científicos e apresentação de trabalho em congressos, bem como do salão universitário da instituição. Com o propósito de disseminar os resultados nas redes sociais, especialmente em grupos de pesquisa, será produzido um breve texto sobre o estudo.

## 6 CRONOGRAMA

Ações	2022		2023
	1º Sem.	2º Sem.	1º Sem.
Revisão bibliográfica	X	X	X
Elaboração do projeto	X	X	
Qualificação		X	
Análise dos resultados			X
Escrita do artigo			X
Defesa			X

## 7 ORÇAMENTO

Em razão de o estudo ser realizado com dados já coletados e análises bioquímicas já realizadas, os gastos previstos para execução do projeto são: notebook (R\$ 4000,00) e provedor de internet (R\$ 2000,00), somando o total de R\$ 6000,00, sendo a fonte viabilizadora a própria pesquisadora.

## REFERÊNCIAS

- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106–115. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462000000300003>
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. (2011). *Critério de Classificação Econômica Brasil*. <https://www.abep.org/criterio-brasil>
- Bai, Y.-M., Su, T.-P., Li, C.-T., Tsai, S.-J., Chen, M.-H., Tu, P.-C., & Chiou, W.-F. (2014). Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar Disorders*, 17(3), 269–277. <https://doi.org/10.1111/bdi.12259>
- Cardoso, T. de A., Jansen, K., Mondin, T. C., Pedrotti Moreira, F., de Lima Bach, S., da Silva, R. A., de Mattos Souza, L. D., Balanzá-Martínez, V., Frey, B. N., & Kapczinski, F. (2020). Lifetime cocaine use is a potential predictor for conversion from major depressive disorder to bipolar disorder: A prospective study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74, 418–423. <https://doi.org/10.1111/pcn.13012/full>
- Ceci, F. M., Ferraguti, G., Petrella, C., Greco, A., Tirassa, P., Iannitelli, A., Ralli, M., Vitali, M., Ceccanti, M., Chaldakov, G. N., Versacci, P., & Fiore, M. (2020). Nerve Growth Factor, Stress and Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 28(15), 2943–2959. <https://doi.org/10.2174/0929867327999200818111654>
- Colle, R., Trabado, S., Rotenberg, S., Brailly-Tabard, S., Benyamina, A., Aubin, H. J., Hardy, P., Falissard, B., Becquemont, L., Verstuyft, C., Fève, B., & Corruble, E. (2016). Tobacco use is associated with increased plasma BDNF levels in depressed patients. *Psychiatry Research*, 246, 370–372. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.012>
- Frey, B. N., Vigod, S., de Azevedo Cardoso, T., Librenza-Garcia, D., Favotto, L., Perez, R., & Kapczinski, F. (2020). The Early Burden of Disability in Individuals With Mood and Other Common Mental Disorders in Ontario, Canada. *JAMA Network Open*, 3(10), e2020213. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20213>
- Gadad, B. S., Vargas-Medrano, J., Ramos, E. I., Najera, K., Fagan, M., Forero, A., & Thompson, P. M. (2021). Altered levels of interleukins and neurotrophic growth factors in mood disorders and suicidality: an analysis from periphery to central nervous system. *Translational Psychiatry*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01452-1>
- García-Marchena, N., Barrera, M., Mestre-Pintó, J. I., Araos, P., Serrano, A., Pérez-Mañá,

- C., Papaseit, E., Fonseca, F., Ruiz, J. J., De Fonseca, F. R., Farré, M., Pavón, F. J., & Torrens, M. (2019). Inflammatory mediators and dual depression: Potential biomarkers in plasma of primary and substance-induced major depression in cocaine and alcohol use disorders. *PLoS ONE*, *14*(3), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213791>
- Glaus, J., Vandeleur, C. L., von Känel, R., Lasserre, A. M., Strippoli, M. P. F., Gholam-Rezaee, M., Castela, E., Marques-Vidal, P., Bovet, P., Merikangas, K., Mooser, V., Waeber, G., Vollenweider, P., Aubry, J. M., & Preisig, M. (2014). Associations between mood, anxiety or substance use disorders and inflammatory markers after adjustment for multiple covariates in a population-based study. *Journal of Psychiatric Research*, *58*, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.012>
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, *49*, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Hasselbalch, B. J., Knorr, U., Bennike, B., Hasselbalch, S. G., Søndergaard, M. H. G., & Vedel Kessing, L. (2012). Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in the remitted state of unipolar depressive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *126*(3), 157–164. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01831.x>
- Hayes, J. F., Miles, J., Walters, K., King, M., & Osborn, D. P. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(6), 417–425. <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
- Henrique, I. F. S., Micheli, D. De, Lacerda, R. B. de, Lacerda, L. A. de, & Formigoni, M. L. O. de S. (2004). Validação da versão brasileira do teste de triagem de envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras*, *50*(2), 199–206.
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Jacoby, A. S., Munkholm, K., Vinberg, M., Pedersen, B. K., & Kessing, L. V. (2016). Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar i disorder - Results from a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, *197*, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.040>
- Kessing, L. V., Hansen, M. G., & Andersen, P. K. (2004). Course of illness in depressive and bipolar disorders: Naturalistic study, 1994-1999. *British Journal of Psychiatry*,

- 185(NOV.), 372–377. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.5.372>
- Kheirouri, S., Noorazar, S. G., Alizadeh, M., & Dana-Alamdari, L. (2016). Elevated brain-derived neurotrophic factor correlates negatively with severity and duration of major depressive episodes. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 29(1), 24–31. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000089>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Lalli, M., Brouillette, K., Kapczinski, F., & Cardoso, T. de A. (2021). Substance use as a risk factor for bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 144(July), 285–295. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.012>
- Lalli, M., Kapczinski, F., Pedrotti Moreira, F., & Cardoso, T. A. de. (2022). Biological underpinnings for the association between substance use and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 24(3), 227–228. <https://doi.org/10.1111/bdi.13201>
- Liu, X., Zhang, T., He, S., Hong, B., Chen, Z., Peng, D., Wu, Y., Wen, H., Lin, Z., Fang, Y., & Jiang, K. (2014). Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 218(1–2), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.042>
- Luo, Y., He, H., Zhang, M., Huang, X., & Fan, N. (2016). Altered serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients. *Psychiatry Research*, 244, 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.07.027>
- Magalhães, P. V. S., Fries, G. R., & Kapczinski, F. (2012). Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 39(2), 60–67. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000200004>
- Manji, H. K., Henter, I. D., & Zarate Jr, C. A. (2011). Bipolar Disorder: A Neurobiological Synthesis. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Issue 5, pp. 331–340). <https://doi.org/10.1007/7854>
- McIntyre, R. S., Zimmerman, M., Goldberg, J. F., & First, M. B. (2019). Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder Versus Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 80(3), 15–24. <https://doi.org/10.4088/jcp.ot18043ah2>
- Moreira, A. L. R., Van Meter, A., Genzlinger, J., & Youngstrom, E. A. (2017). Review and meta-analysis of epidemiologic studies of adult bipolar disorder. *Journal of Clinical*

- Psychiatry*, 78(9), e1259–e1269. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r11165>
- Musliner, K. L., & Østergaard, S. D. (2018). Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(5), 422–432. <https://doi.org/10.1111/acps.12869>
- Narvaez, J. C. M., Magalhães, P. V., Fries, G. R., Colpo, G. D., Czepielewski, L. S., Vianna, P., Chies, J. A. B., Rosa, A. R., Von Diemen, L., Vieta, E., Pechansky, F., & Kapczinski, F. (2013). Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neuroscience Letters*, 544, 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.03.045>
- Neupane, S. P., Lien, L., Ueland, T., Mollnes, T. E., Aukrust, P., & Bramness, J. G. (2015). Serum brain-derived neurotrophic factor levels in relation to comorbid depression and cytokine levels in Nepalese men with alcohol-use disorders. *Alcohol*, 49(5), 471–478. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.01.012>
- Oliveira, J. P. de, Jansen, K., Cardoso, T. A. de, Mondin, T. C., Souza, L. D. de M., Silva, R. A. da, & Pedrotti Moreira, F. (2021). Predictors of conversion from major depressive disorder to bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 297, 113740. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113740>
- Ornell, F., Hansen, F., Schuch, F. B., Pezzini Rebelatto, F., Tavares, A. L., Scherer, J. N., Valerio, A. G., Pechansky, F., Paim Kessler, F. H., & von Diemen, L. (2018). Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 193, 91–103. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.036>
- Pedrotti Moreira, F., Cardoso, T. C., Mondin, T. C., Wiener, C. D., de Mattos Souza, L. D., Oses, J. P., Jansen, K., & da Silva, R. A. (2019). Serum level of nerve growth factor is a potential biomarker of conversion to bipolar disorder in women with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(9), 590–593. <https://doi.org/10.1111/pcn.12896>
- Pedrotti Moreira, F., Medeiros, J. R. C., Lhullier, A. C., Souza, L. D. de M., Jansen, K., Portela, L. V., Lara, D. R., Silva, R. A. da, Wiener, C. D., & Oses, J. P. (2016). Cocaine abuse and effects in the serum levels of cytokines IL-6 and IL-10. In *Drug and Alcohol Dependence* (Vol. 158). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.024>
- Post, R. M., & Kalivas, P. (2013). Bipolar disorder and substance misuse: Pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *British Journal of Psychiatry*, 202(3), 172–176. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116855>

- Preuss, U. W., Schaefer, M., Born, C., & Grunze, H. (2021). Bipolar disorder and comorbid use of illicit substances. *Medicina (Lithuania)*, 57(11), 1–14. <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>
- Ratheesh, A., Davey, C., Hetrick, S., Alvarez-Jimenez, M., Voutier, C., Bechdolf, A., McGorry, P. D., Scott, J., Berk, M., & Cotton, S. M. (2017). A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(4), 273–284. <https://doi.org/10.1111/acps.12686>
- Rowland, T., Perry, B. I., Upthegrove, R., Barnes, N., Chatterjee, J., Gallacher, D., & Marwaha, S. (2018). Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: Systematic review and meta-analyses. *British Journal of Psychiatry*, 213, 514–525. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.144>
- Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., Giridharan, V. V., Teixeira, A. L., Quevedo, J., & Barichello, T. (2017). A systemic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 160–182. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018>
- Scaini, G., Valvassori, S. S., Diaz, A. P., Lima, C. N., Benevenuto, D., Fries, G. R., & Quevedo, J. (2020). Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(5), 536–551. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
- Sordi, A. O., Pechansky, F., Kessler, F. H. P., Kapczinski, F., Pfaffenseller, B., Gubert, C., De Aguiar, B. W., De Magalhães Narvaez, J. C., Ornell, F., & Von Diemen, L. (2014). Oxidative stress and BDNF as possible markers for the severity of crack cocaine use in early withdrawal. *Psychopharmacology*, 231(20), 4031–4039. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3542-1>
- Tiwari, S., Qi, L., Wong, J., & Han, Z. (2022). Association of peripheral manifestation of brain-derived neurotrophic factor with depression: A meta-analysis. *Brain and Behavior*, e32581, 1–11. <https://doi.org/10.1002/brb3.2581>
- Wiener, C. D., De Mello Ferreira, S., Pedrotti Moreira, F., Bittencourt, G., de Oliveira, J. F., Lopez Molina, M., Jansen, K., De Mattos Souza, L. D., Rizzato Lara, D., Portela, L. V., Da Silva, R. A., & Oses, J. P. (2015). Serum levels of nerve growth factor (NGF) in patients with major depression disorder and suicide risk. *Journal of Affective Disorders*, 184, 245–248. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.067>
- World Health Organization. (2010). *The Alcohol, Smoking and Substance Involvement*

*Screening Test (ASSIST)*. 1 January 2010.  
<https://www.who.int/publications/i/item/978924159938-2>

**PARTE II – ARTIGO**

**Artigo a ser submetido para a revista *Bipolar Disorders***

**Fator de impacto:** 5,345

**Biomarcadores séricos, uso de substâncias ao longo da vida e conversão para o transtorno bipolar: um estudo prospectivo**

Natália Wirowski<sup>1</sup>, Taiane de Azevedo Cardoso<sup>2</sup>, Thaise Campos Mondin<sup>3</sup>, Luciano Dias de Matos Souza<sup>1</sup>, Ricardo Azevedo da Silva<sup>1</sup>, Letícia Vasques Bender<sup>1</sup>, Andressa Schneider Lobato<sup>1</sup>, Jean Pierre Oses<sup>4</sup>, Carolina David Wiener<sup>1</sup>, Karen Jansen<sup>1</sup>, Fernanda Pedrotti Moreira<sup>1\*</sup>

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

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatria e Neurociências Comportamentais – Universidade McMaster Hamilton, ON, Canadá;

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

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Bioquímica e Bioprospecção (PPGBBIO)– Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Pelotas, RS, Brasil.

**\*Autor correspondente**

**Fernanda Pedrotti Moreira (fepedrotti@gmail.com)**

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

Rua Gonçalves Chaves 373, sala 324C

96015560

Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Phone: +55 53 2128 8031

## RESUMO

O objetivo deste estudo é investigar os níveis de biomarcadores séricos e uso de substâncias ao longo da vida como preditores para a conversão diagnóstica do TDM para o TB em uma amostra ambulatorial de adultos da cidade de Pelotas, Brasil. Trata-se de um estudo longitudinal prospectivo, aninhado a um estudo maior realizado em duas fases. Foram incluídas pessoas de ambos os sexos, entre a faixa etária 18 e 60 anos, que foram diagnosticadas com TDM pelo MINI Plus e que participaram das duas etapas do estudo. Para avaliação do uso de substâncias foi utilizado o instrumento ASSIST e as dosagens bioquímicas dos biomarcadores BDNF, NGF, GDNF, IL-6 e TNF- $\alpha$  foram realizadas através da técnica de ELISA. A taxa de conversão do TDM para o TB foi de 12,4%. A prevalência de indivíduos do sexo feminino, com escolaridade de até oito anos completos de estudo, que apresentaram sintomas psicóticos e uso de cocaína ao longo da vida foi maior entre os indivíduos que converteram seu diagnóstico para TB do que entre os indivíduos que não converteram o diagnóstico ( $p < 0,05$ ). Acerca do uso de substâncias, foram encontradas prevalências de 1,4% a 70,5% para opioides e álcool, respectivamente. Na análise bruta, não houve interação dos biomarcadores com o uso de substâncias, exceto para o NGF com a cocaína. Após o modelo de análise ajustada, foi observado que interação se mantém (OR: 1,476; IC95%: 1,019–2,137). Indivíduos com diagnóstico e tratamento tardios de transtorno bipolar podem apresentar pior prognóstico, portanto, resultados sugerindo que o NGF e o uso de cocaína são potenciais preditores de conversão para o transtorno bipolar podem auxiliar na prática clínica, contribuindo com a identificação da conversão e também para intervenções terapêuticas mais específicas.

**Palavras-chave:** neurotrofinas; uso de substâncias; depressão; conversão; transtorno bipolar;

## 1. Introdução

O transtorno bipolar (TB) é uma das principais causas de incapacidade no mundo, estando associado a altas taxas de mortalidade (Frey et al., 2020; Hayes et al., 2015). Estima-se que a prevalência de TB em adultos seja de 1 a 7.5% (Moreira et al., 2017). Apesar de sua causa ainda ser desconhecida, a literatura aponta para uma etiologia multifatorial entre genética, neurobiologia e fatores ambientais tanto para o início quanto para a progressão do TB (Manji et al., 2011; Scaini et al., 2020).

Sabe-se também que a maioria dos sujeitos com TB apresenta inicialmente sintomas depressivos, sendo muitas vezes diagnosticados primeiramente com transtorno depressivo maior (TDM). Dessa forma, o diagnóstico correto para TB pode acontecer anos mais tarde, comprometendo o tratamento adequado e estando associado à neuroprogressão da doença (Kessing et al., 2004; McIntyre et al., 2019). Um estudo encontrou que 22,5% dos adolescentes e adultos com TDM acompanhados por um período médio de 12 a 18 anos desenvolveram TB (Ratheesh et al., 2017).

Fatores comumente citados como preditores para conversão são o abuso de substâncias, histórico familiar de TB e presença de sintomas psicóticos (Musliner & Østergaard, 2018; Oliveira et al., 2021; Ratheesh et al., 2017). Em relação ao abuso de substâncias, uma revisão sistemática relata que 66,7% dos estudos que avaliam o uso de substâncias, exibiram-no como um fator de risco para TB (Lalli et al., 2021). Em relação à cocaína, um estudo de coorte encontrou que os participantes que apresentaram uso na primeira fase do estudo tiveram um risco 3,41 vezes maior de conversão para TB em comparação a indivíduos que não apresentaram uso dessa substância (Cardoso et al., 2020).

Uma das teorias com foco nos fatores de risco neurobiológicos é a neuroinflamação. De forma geral, os episódios de humor têm sido caracterizados como estados pró-inflamatórios, com o foco das pesquisas nas citocinas pró-inflamatórias interleucina-6 (IL-6) e *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) (Magalhães et al., 2012; Sayana et al., 2017). Numerosos estudos encontraram níveis aumentados desses marcadores inflamatórios no TB (Luo et al., 2016; Rowland et al., 2018; Sayana et al., 2017). O TB está associado a uma desregulação inflamatória mais grave que o TDM, visto que os sujeitos com TB apresentam níveis de marcadores inflamatórios mais altos em comparação com os sujeitos com TDM (Bai et al., 2014).

Outro possível mecanismo relacionado à etiologia do TB está relacionado às neurotrofinas. As neurotrofinas atuam regulando a sobrevivência, desenvolvimento, manutenção e plasticidade neural (Huang & Reichardt, 2001). Dessa forma, é hipotetizado

que, ao haver modificações na neuroplasticidade, possa haver danos cerebrais culminando na piora de episódios de humor, complicando o curso clínico da doença (Scaini et al., 2020). Entre as neurotrofinas mais estudadas, está o *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), sendo sugerido uma diminuição dos níveis periféricos em sujeitos com TDM e TB (Rowland et al., 2018; Tiwari et al., 2022). O *nerve growth factor* (NGF) recentemente foi avaliado como um biomarcador associado à conversão para TB em mulheres, com diagnóstico inicial de transtorno depressivo. Os autores identificaram que os níveis séricos de NGF estavam aumentados em indivíduos que converteram para TB, sugerindo que esse fator pode ser um biomarcador útil associado à detecção de TB (Pedrotti Moreira et al., 2019).

A conversão diagnóstica de TDM para TB é um tema atual, alvo de várias pesquisas. É hipotetizado que o uso de substâncias tem influência neuroquímica e comportamental nas neurotrofinas e citocinas pró-inflamatórias, que são potenciais biomarcadores associados ao TB. Porém, são escassos os estudos longitudinais que avaliam a interação entre o uso de substâncias e os biomarcadores na conversão, o que limita a identificação da causalidade (Lalli et al., 2022). Tendo isso em vista, o objetivo desse estudo é investigar os níveis de biomarcadores séricos e uso de substâncias ao longo da vida como preditores para a conversão diagnóstica do TDM para o TB em uma amostra ambulatorial de adultos na cidade de Pelotas, Brasil.

## **2. Métodos**

### **2.1. População do estudo e avaliação clínica**

Este é um estudo longitudinal prospectivo, aninhado a um estudo maior intitulado “Prevalência e fatores de risco para conversão de diagnóstico de transtorno depressivo maior para transtorno bipolar em uma amostra clínica”, realizado em duas fases. Foram incluídas pessoas de ambos os sexos, entre a faixa etária 18 e 60 anos, diagnosticadas com transtorno depressivo maior (TDM) pelo *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus* (M.I.N.I. Plus) e que participaram das duas etapas do estudo. Foram excluídos aqueles incapazes de compreender os instrumentos.

A amostragem foi realizada por conveniência. O estudo foi divulgado na rede de saúde pública do município e na mídia local e realizado no Ambulatório de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) por psicólogos treinados nos instrumentos do estudo. Na primeira fase (2012-2015), foi utilizado um questionário para obter as características sociodemográficas, como: sexo, idade, anos de estudo, nível

socioeconômico. O nível econômico foi classificado de acordo com a Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa, 2011). Também nesta fase foram realizados o diagnóstico de TDM, a avaliação do uso de substâncias, coleta de sangue e análise bioquímica. Na primeira fase do estudo foram recrutados 585 participantes com diagnóstico de TDM, dos quais 244 aceitaram realizar a coleta de sangue.

Na segunda fase, ocorrida em média três anos após a primeira (2017-2018), todos os indivíduos que participaram do estudo foram convidados a serem entrevistados novamente. O M.I.N.I. Plus foi utilizado novamente para avaliar um possível diagnóstico de TB. Um psiquiatra foi solicitado para analisar casos em que houve dúvida sobre o diagnóstico, em ambas as fases. A taxa de participação nesta etapa foi de 80% da primeira fase, resultando em 468 indivíduos. Entre os 244 indivíduos que aceitaram realizar coleta de sangue na primeira fase, 191 retornaram para a segunda fase do estudo.

Os diagnósticos de TDM e TB foram realizados usando M.I.N.I. Plus, validado para versão brasileira por Amorim (2000). O instrumento M.I.N.I. Plus é uma boa escolha para fins de pesquisa, pois se trata de uma entrevista estruturada baseada nos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV) e Classificação Internacional de Doenças (CID-10) que pode ser aplicada em um tempo breve, obtendo um diagnóstico preciso em 20 minutos (Amorim, 2000). Além disso, o diagnóstico era acompanhado de entrevista clínica com psicólogos qualificados e treinados, considerado o padrão ouro neste tipo de avaliação. Em caso de dúvida no diagnóstico, os indivíduos eram reavaliados por um psiquiatra experiente para confirmar ou refutar o diagnóstico.

O uso de substâncias foi avaliado com o instrumento *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST), validado para versão brasileira por Henrique et al. (2004). Foi considerado que o indivíduo já fez uso da substância ao longo da vida quando respondiam “Sim” para a pergunta “Na sua vida qual(is) dessa(s) substâncias você já usou?”.

A coleta de dados foi feita por meio de *tablet* utilizando o *software Open Data Kit Collect*. O questionário na forma eletrônica possibilita que as perguntas da entrevista sejam expostas de forma acessível, reduzindo enganos, enquanto demandam o preenchimento de todas as questões, dificultando a perda de informações fundamentais. O aplicativo salvou as respostas coletadas no formato *extensible markup language* (XML) individualmente para cada participante.

Todos os participantes assinaram voluntariamente o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de qualquer procedimento do estudo. Na primeira fase, os participantes

diagnosticados foram encaminhados para tratamento na Clínica de Pesquisa e Extensão em Saúde Mental da UCPel, e, na segunda fase, para o serviço de saúde pública mais apropriado. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas, sob o número de protocolo 1.879.902.

## 2.2. Análises bioquímicas

As análises bioquímicas foram realizadas na primeira fase do estudo. Nos participantes que aceitaram a coleta de sangue, foi feita, logo após a entrevista (entre 8h00 e 11h00) uma punção venosa de 10mL em tubo sem anticoagulantes. Seguidamente, o sangue foi centrifugado a 4000g durante 10 minutos, sendo posteriormente separado o soro e este mantido congelado a  $-80^{\circ}\text{C}$  até a análise. A técnica de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) usando um kit de imunoensaio comercial (*DuoSet ELISA Development, R&D Systems, Inc.*, EUA) foi aplicada para a dosagem de BDNF, *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF), NGF, IL-6 e TNF- $\alpha$ . A unidade de medida para GDNF, NGF, IL-6 e TNF- $\alpha$  é pg/mL, enquanto que o BDNF foi expresso em ng/mL.

## 2.3. Análises estatísticas

A análise de dados foi realizada no programa IBM SPSS *Statistics* 20.0. Para a análise das características sociodemográficas e clínicas de variáveis categóricas foi utilizado o teste do  $\chi^2$ , estando representadas por frequências absoluta (n) e relativa (%). Em relação às variáveis numéricas, os biomarcadores BDNF, NGF, GDNF, IL-6 e TNF- $\alpha$  apresentaram distribuição não normal, portanto foi usado o teste de Mann-Whitney para associação com o TB e estão representados por mediana e intervalo interquartil 25/75. A análise de interação dos biomarcadores e uso de substâncias com a conversão para TB foi realizada por regressão logística. A regressão logística múltipla foi realizada somente nas interações com  $p < 0,05$ . A regressão logística múltipla foi feita pelo método inserir, adicionando no bloco um todas as variáveis com  $p < 0,200$  associadas com a conversão para o TB e no bloco dois foi adicionada a interação. Foram consideradas estatisticamente significativas as associações com  $p < 0,05$ .

## 3. Resultados

As características sociodemográficas e clínicas no *baseline* em relação à conversão para TB estão descritas na tabela 1. No total, foram incluídos 468 participantes. A taxa de conversão diagnóstica de TDM para TB foi de 12,4% (n=58). A prevalência de indivíduos do sexo feminino, com escolaridade de até oito anos completos de estudo, que apresentaram

sintomas psicóticos e uso de cocaína ao longo da vida foi maior entre os indivíduos que converteram seu diagnóstico para TB do que entre os indivíduos que não converteram o diagnóstico ( $p < 0,05$ ). Acerca do uso de substâncias, foram encontradas prevalências de 1,4% a 70,5% para opioides e álcool, respectivamente.

A tabela 2 expõe os níveis de biomarcadores em relação à conversão para TB. Nenhum biomarcador mostrou associação com a conversão diagnóstica ( $p > 0,05$ ).

As análises de interação dos biomarcadores com o uso de substâncias na conversão para TB estão disponíveis na tabela S1. Na análise bruta, não houve interação dos biomarcadores com o uso de substâncias, exceto para o NGF com a cocaína (OR: 1,11; IC95%: 1,033 – 1,194) ( $p = 0,005$ ). Na tabela 3 é observado que, mesmo após a análise ajustada, há uma interação significativa entre o biomarcador NGF e o uso de cocaína ao longo da vida para a conversão de diagnóstico para o TB (OR: 1,476; IC95%: 1,019 – 2,137) ( $p = 0,039$ ). Dessa forma, a interação do uso de cocaína ao longo da vida e a alteração nos níveis de NGF aumentará a chance da conversão do diagnóstico de TDM para TB.

#### 4. Discussão

Este é um estudo longitudinal com o objetivo de investigar os níveis dos biomarcadores NGF, BDNF, GDNF, IL-6 e TNF- $\alpha$  e uso de substâncias ao longo da vida como preditores para a conversão diagnóstica do TDM para TB em uma amostra ambulatorial de adultos. Os resultados mostram que, entre as substâncias, somente a cocaína está associada à conversão, e nenhum biomarcador demonstrou associação direta à conversão. Porém, ao investigar a interação preditiva entre o uso de substâncias e os biomarcadores séricos estudados na conversão do TB, há uma interação significativa entre o uso de cocaína ao longo da vida e os níveis de NGF.

A taxa de conversão diagnóstica de TDM para TB foi de 12,4%. Considerando que a segunda fase do estudo ocorreu em média três anos após a primeira, este dado está de acordo com a literatura, visto que uma metanálise encontrou uma incidência cumulativa de TB de 4,0 por 100 pessoas-ano de seguimento (Ratheesh et al., 2017). De mesmo modo, entre as características associadas à conversão estão o sexo feminino, escolaridade mais baixa e presença de sintomas psicóticos ao longo da vida, também relatadas frequentemente em estudos (Musliner & Østergaard, 2018; Ratheesh et al., 2017).

Embora as oscilações hormonais femininas relacionadas ao ciclo menstrual e reprodutivo possam influenciar o TB, as mulheres se mostram muitas vezes mais dispostas a

procurar ajuda para seus sintomas, levando a um possível viés de amostragem em pesquisas (Dell’Osso et al., 2021; Gogos et al., 2019). Neste estudo, o sexo feminino representou 84,4% da amostra total. Na literatura, o TB frequentemente é associado a classe econômica e escolaridade mais baixas e maiores chances de estar desempregado (Hakulinen et al., 2019; Sletved et al., 2023). Neste estudo, somente a escolaridade apresentou associação significativa, com a prevalência de baixa escolaridade maior entre aqueles que converteram o diagnóstico. O relato de sintomas psicóticos ao longo da vida é comumente associado à conversão para TB (Musliner & Østergaard, 2018; Oliveira et al., 2021; Ratheesh et al., 2017). A identificação, acompanhamento e avaliação de sintomas psicóticos é importante, pois a presença destes no TB estão associadas à hospitalizações mais frequentes e um curso de doença mais grave (van Bergen et al., 2019).

Nossa hipótese inicial era que os baixos níveis séricos de neurotrofinas e altos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias no *baseline* seriam fatores de risco para a conversão de TDM para o TB (Glaus et al., 2014; Haapakoski et al., 2015; Jacoby et al., 2016; Köhler et al., 2017; Luo et al., 2016; Rowland et al., 2018; Sayana et al., 2017; Tiwari et al., 2022). No entanto, não foi encontrada associação entre os biomarcadores estudados e a conversão diagnóstica para o TB, sugerindo que os níveis séricos dos biomarcadores medidos na primeira fase neste estudo não são preditores à conversão diagnóstica para TB na segunda fase, quando avaliados individualmente. Uma revisão sistemática que investigou o uso de substâncias como preditor de TB encontrou que 66,7% dos estudos que avaliaram o uso geral de substâncias expuseram que este era um fator de risco para TB, com as porcentagens variando de 42,9% a 55,6% no uso de álcool, nicotina, uso não médico de medicamentos e *Cannabis* (Lalli et al., 2021). Entre as substâncias avaliadas por nosso estudo, só foi encontrada associação entre a cocaína e a conversão para TB.

Em geral, as razões mais comuns para os indivíduos com transtorno bipolar usarem substâncias ilícitas são: melhorar o humor, aliviar a tensão, combater o tédio, aumentar a energia, sentir euforia e fugir da realidade. Além disso, alguns indivíduos com TB podem tentar replicar estados maníacos e hipomaníacos, vendo-os como estados de humor desejáveis, fazendo uso de substâncias ilícitas. O uso de cocaína pode desencadear ou prolongar episódios maníacos caracterizados por níveis elevados de energia e excitação. Durante os episódios depressivos, estimulantes podem ser usados na tentativa de aliviar o humor deprimido ou os baixos níveis de energia (Preuss et al., 2021).

Além disso, a literatura demonstra relação entre os níveis de biomarcadores com o abuso de substâncias. Os transtornos de uso de álcool e uso de crack, e uso de tabaco em

indivíduos com TDM já foram relacionados a maiores níveis de BDNF (Colle et al., 2016; Narvaez et al., 2013; Neupane et al., 2015). Contrariamente, uma metanálise encontrou que indivíduos com uso ativo de substâncias e usuários de álcool e crack/cocaína apresentam BDNF sérico mais baixo do que os controles (Ornell et al., 2018). Em relação às citocinas pró-inflamatórias, o uso de cocaína/crack também traz resultados divergentes (García-Marchena et al., 2019; Narvaez et al., 2013).

Neste estudo foi observada uma interação significativa entre a alteração nos níveis de NGF e o uso de cocaína ao longo da vida, aumentando a chance de conversão de diagnóstico de TDM para o TB. Achados indicando que níveis alterados de NGF e o uso de cocaína ao longo da vida poderiam servir como preditores para o desenvolvimento do transtorno bipolar podem ser valiosos na prática clínica. Os transtornos de humor são particularmente vulneráveis a situações estressantes, onde o estresse agudo, semelhante ao que ocorre durante um episódio maníaco, pode causar alterações significativas nos fatores de crescimento (Ceci et al., 2020). No estudo de Liu et al. (2014), o nível sérico de NGF em pacientes com episódios maníacos estava significativamente elevado quando comparados a controles.

Post & Kalivas (2013) trazem que além de estressores poderem desencadear o início de episódios de TB, há a possibilidade de um ciclo vicioso na sensibilização cruzada do estresse, cocaína e dos episódios de humor. Os estressores estariam envolvidos na sensibilização à cocaína e na sensibilização aos episódios de humor e estes, por sua vez, também contribuiriam a sensibilização ao estresse, como uma espécie de *feedback* positivo aumentando a responsividade e vulnerabilidade ao transtorno (Post & Kalivas, 2013). O episódio maníaco poderia comportar-se similarmente a um estresse agudo, induzindo uma oscilação nos níveis de neurotrofinas e citocinas, incluindo os fatores de crescimento, como o NGF. Dessa forma, agindo como uma resposta para superar eventos adversos (Ceci et al., 2020).

O NGF age modulando processos inflamatórios, podendo aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6 (Wiener et al., 2015). Notavelmente, o estudo de Pedrotti Moreira et al. (2016) encontrou que os níveis de IL-6 estão elevados em indivíduos que usam cocaína em comparação com grupos de controle. Adicionalmente, o presente estudo demonstrou uma interação significativa entre o uso de cocaína e os níveis NGF na conversão de TDM para TB. Esta descoberta sugere que o NGF pode servir como um marcador precoce, precedendo as alterações detectáveis nos níveis de citocinas, na identificação de indivíduos em risco da conversão de TDM para TB. Esses resultados enfatizam a importância potencial

do NGF como um biomarcador preditivo e fornecem informações sobre a complexa interação entre NGF, IL-6, uso de cocaína e o desenvolvimento de transtornos do humor.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a investigar a interação preditiva entre o uso de substâncias e os biomarcadores séricos na conversão do TB. O TB é uma doença que ainda não tem uma causa totalmente compreendida e carece de uma abordagem de tratamento totalmente satisfatória (Ceci et al., 2020). Portanto, é relevante a identificação de uma interação entre biomarcadores e o uso de substâncias, incluindo o uso ao longo da vida.

O estudo possui algumas limitações. Primeiramente, a amostragem foi realizada por conveniência. Segundamente, as informações sobre o uso de substâncias foram coletadas de forma retrospectiva, podendo causar um viés de memória. Além disso, indivíduos que usaram substâncias ilegais podem preferir negar o uso. Por fim, o pequeno tamanho da amostra de usuários de algumas substâncias e de indivíduos que aceitaram a coleta de sangue provavelmente limita a generalização dos achados. Entretanto, entre os aspectos positivos, este é um estudo longitudinal, no qual somente foram incluídas pessoas com TDM na primeira fase, portanto, foi possível avaliar a conversão de diagnóstico para TB na segunda fase. Salienta-se ainda que o diagnóstico foi feito por psicólogos qualificados e treinados e, em caso de dúvida, os sujeitos eram reavaliados por psiquiatra.

## **5. Conclusão**

O transtorno bipolar é uma grande causa de incapacidade, interferindo na qualidade de vida dos portadores. Os indivíduos com diagnóstico e tratamento tardios de transtorno bipolar podem apresentar pior prognóstico, portanto, resultados sugerindo que o NGF e o uso de cocaína são potenciais preditores de conversão para o transtorno bipolar podem auxiliar na prática clínica, contribuindo com a identificação da conversão e para intervenções terapêuticas mais específicas.

## **Conflito de interesses**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## **Agradecimentos**

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

## **Referências**

- Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106–115. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462000000300003>
- Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. (2011). *Critério de Classificação Econômica Brasil*. <https://www.abep.org/criterio-brasil>
- Bai, Y.-M., Su, T.-P., Li, C.-T., Tsai, S.-J., Chen, M.-H., Tu, P.-C., & Chiou, W.-F. (2014). Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. *Bipolar Disorders*, 17(3), 269–277. <https://doi.org/10.1111/bdi.12259>
- Cardoso, T. de A., Jansen, K., Mondin, T. C., Pedrotti Moreira, F., de Lima Bach, S., da Silva, R. A., de Mattos Souza, L. D., Balanzá-Martínez, V., Frey, B. N., & Kapczinski, F. (2020). Lifetime cocaine use is a potential predictor for conversion from major depressive disorder to bipolar disorder: A prospective study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74, 418–423. <https://doi.org/10.1111/pcn.13012/full>
- Ceci, F. M., Ferraguti, G., Petrella, C., Greco, A., Tirassa, P., Iannitelli, A., Ralli, M., Vitali, M., Ceccanti, M., Chaldakov, G. N., Versacci, P., & Fiore, M. (2020). Nerve Growth Factor, Stress and Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 28(15), 2943–2959. <https://doi.org/10.2174/0929867327999200818111654>
- Colle, R., Trabado, S., Rotenberg, S., Brailly-Tabard, S., Benyamina, A., Aubin, H. J., Hardy, P., Falissard, B., Becquemont, L., Verstuyft, C., Fève, B., & Corruble, E. (2016). Tobacco use is associated with increased plasma BDNF levels in depressed patients. *Psychiatry Research*, 246, 370–372. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.012>
- Dell’Osso, B., Cafaro, R., & Ketter, T. A. (2021). Has Bipolar Disorder become a predominantly female gender related condition? Analysis of recently published large sample studies. *International Journal of Bipolar Disorders*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-020-00207-z>
- Frey, B. N., Vigod, S., de Azevedo Cardoso, T., Librenza-Garcia, D., Favotto, L., Perez, R., & Kapczinski, F. (2020). The Early Burden of Disability in Individuals With Mood and Other Common Mental Disorders in Ontario, Canada. *JAMA Network Open*, 3(10), e2020213. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.20213>
- García-Marchena, N., Barrera, M., Mestre-Pintó, J. I., Araos, P., Serrano, A., Pérez-Mañá, C., Papaseit, E., Fonseca, F., Ruiz, J. J., De Fonseca, F. R., Farré, M., Pavón, F. J., & Torrens, M. (2019). Inflammatory mediators and dual depression: Potential biomarkers in plasma of primary and substance-induced major depression in cocaine and alcohol use

- disorders. *PLoS ONE*, *14*(3), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213791>
- Glaus, J., Vandeleur, C. L., von Känel, R., Lasserre, A. M., Strippoli, M. P. F., Gholam-Rezaee, M., Castela, E., Marques-Vidal, P., Bovet, P., Merikangas, K., Mooser, V., Waeber, G., Vollenweider, P., Aubry, J. M., & Preisig, M. (2014). Associations between mood, anxiety or substance use disorders and inflammatory markers after adjustment for multiple covariates in a population-based study. *Journal of Psychiatric Research*, *58*, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.012>
- Gogos, A., Ney, L. J., Seymour, N., Van Rheenen, T. E., & Felmingham, K. L. (2019). Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? *British Journal of Pharmacology*, *176*(21), 4119–4135. <https://doi.org/10.1111/bph.14584>
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 $\beta$ , tumour necrosis factor  $\alpha$  and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, *49*, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Hakulinen, C., Musliner, K. L., & Agerbo, E. (2019). Bipolar disorder and depression in early adulthood and long-term employment, income, and educational attainment: A nationwide cohort study of 2,390,127 individuals. *Depression and Anxiety*, *36*(11), 1080–1088. <https://doi.org/10.1002/da.22956>
- Hayes, J. F., Miles, J., Walters, K., King, M., & Osborn, D. P. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(6), 417–425. <https://doi.org/10.1111/acps.12408>
- Henrique, I. F. S., Micheli, D. De, Lacerda, R. B. de, Lacerda, L. A. de, & Formigoni, M. L. O. de S. (2004). Validação da versão brasileira do teste de triagem de envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). *Rev Assoc Med Bras*, *50*(2), 199–206.
- Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2001). Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 677–736. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.677>
- Jacoby, A. S., Munkholm, K., Vinberg, M., Pedersen, B. K., & Kessing, L. V. (2016). Cytokines, brain-derived neurotrophic factor and C-reactive protein in bipolar i disorder - Results from a prospective study. *Journal of Affective Disorders*, *197*, 167–174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.03.040>
- Kessing, L. V., Hansen, M. G., & Andersen, P. K. (2004). Course of illness in depressive and bipolar disorders: Naturalistic study, 1994-1999. *British Journal of Psychiatry*,

- 185(NOV.), 372–377. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.5.372>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *135*(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Lalli, M., Brouillette, K., Kapczinski, F., & Cardoso, T. de A. (2021). Substance use as a risk factor for bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, *144*(July), 285–295. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.10.012>
- Lalli, M., Kapczinski, F., Pedrotti Moreira, F., & Cardoso, T. A. de. (2022). Biological underpinnings for the association between substance use and bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *24*(3), 227–228. <https://doi.org/10.1111/bdi.13201>
- Liu, X., Zhang, T., He, S., Hong, B., Chen, Z., Peng, D., Wu, Y., Wen, H., Lin, Z., Fang, Y., & Jiang, K. (2014). Elevated serum levels of FGF-2, NGF and IGF-1 in patients with manic episode of bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *218*(1–2), 54–60. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.03.042>
- Luo, Y., He, H., Zhang, M., Huang, X., & Fan, N. (2016). Altered serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients. *Psychiatry Research*, *244*, 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.07.027>
- Magalhães, P. V. S., Fries, G. R., & Kapczinski, F. (2012). Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clinica*, *39*(2), 60–67. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000200004>
- Manji, H. K., Henter, I. D., & Zarate Jr, C. A. (2011). Bipolar Disorder: A Neurobiological Synthesis. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Issue 5, pp. 331–340). <https://doi.org/10.1007/7854>
- McIntyre, R. S., Zimmerman, M., Goldberg, J. F., & First, M. B. (2019). Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder Versus Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *80*(3), 15–24. <https://doi.org/10.4088/jcp.ot18043ah2>
- Moreira, A. L. R., Van Meter, A., Genzlinger, J., & Youngstrom, E. A. (2017). Review and meta-analysis of epidemiologic studies of adult bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, *78*(9), e1259–e1269. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r11165>
- Musliner, K. L., & Østergaard, S. D. (2018). Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *137*(5), 422–432. <https://doi.org/10.1111/acps.12869>

- Narvaez, J. C. M., Magalhães, P. V., Fries, G. R., Colpo, G. D., Czepielewski, L. S., Vianna, P., Chies, J. A. B., Rosa, A. R., Von Diemen, L., Vieta, E., Pechansky, F., & Kapczinski, F. (2013). Peripheral toxicity in crack cocaine use disorders. *Neuroscience Letters*, *544*, 80–84. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.03.045>
- Neupane, S. P., Lien, L., Ueland, T., Mollnes, T. E., Aukrust, P., & Bramness, J. G. (2015). Serum brain-derived neurotrophic factor levels in relation to comorbid depression and cytokine levels in Nepalese men with alcohol-use disorders. *Alcohol*, *49*(5), 471–478. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2015.01.012>
- Oliveira, J. P. de, Jansen, K., Cardoso, T. A. de, Mondin, T. C., Souza, L. D. de M., Silva, R. A. da, & Pedrotti Moreira, F. (2021). Predictors of conversion from major depressive disorder to bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *297*, 113740. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113740>
- Ornell, F., Hansen, F., Schuch, F. B., Pezzini Rebelatto, F., Tavares, A. L., Scherer, J. N., Valerio, A. G., Pechansky, F., Paim Kessler, F. H., & von Diemen, L. (2018). Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, *193*, 91–103. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.036>
- Pedrotti Moreira, F., Medeiros, J. R. C., Lhullier, A. C., Souza, L. D. de M., Jansen, K., Portela, L. V., Lara, D. R., Silva, R. A. da, Wiener, C. D., & Oses, J. P. (2016). Cocaine abuse and effects in the serum levels of cytokines IL-6 and IL-10. In *Drug and Alcohol Dependence* (Vol. 158). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.024>
- Pedrotti Moreira, F., Cardoso, T. C., Mondin, T. C., Wiener, C. D., de Mattos Souza, L. D., Oses, J. P., Jansen, K., & da Silva, R. A. (2019). Serum level of nerve growth factor is a potential biomarker of conversion to bipolar disorder in women with major depressive disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *73*(9), 590–593. <https://doi.org/10.1111/pcn.12896>
- Post, R. M., & Kalivas, P. (2013). Bipolar disorder and substance misuse: Pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation. *British Journal of Psychiatry*, *202*(3), 172–176. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.116855>
- Preuss, U. W., Schaefer, M., Born, C., & Grunze, H. (2021). Bipolar disorder and comorbid use of illicit substances. *Medicina (Lithuania)*, *57*(11), 1–14. <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>
- Ratheesh, A., Davey, C., Hetrick, S., Alvarez-Jimenez, M., Voutier, C., Bechdolf, A.,

- McGorry, P. D., Scott, J., Berk, M., & Cotton, S. M. (2017). A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *135*(4), 273–284. <https://doi.org/10.1111/acps.12686>
- Rowland, T., Perry, B. I., Upthegrove, R., Barnes, N., Chatterjee, J., Gallacher, D., & Marwaha, S. (2018). Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: Systematic review and meta-analyses. *British Journal of Psychiatry*, *213*, 514–525. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.144>
- Sayana, P., Colpo, G. D., Simões, L. R., Giridharan, V. V., Teixeira, A. L., Quevedo, J., & Barichello, T. (2017). A systemic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, *92*, 160–182. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018>
- Scaini, G., Valvassori, S. S., Diaz, A. P., Lima, C. N., Benevenuto, D., Fries, G. R., & Quevedo, J. (2020). Neurobiology of bipolar disorders: A review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *42*(5), 536–551. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0732>
- Sletved, K. S. O., Ziersen, S. C., Andersen, P. K., Vinberg, M., & Kessing, L. V. (2023). Socio-economic functioning in patients with bipolar disorder and their unaffected siblings - results from a nation-wide population-based longitudinal study. *Psychological Medicine*, *53*(3), 706–713. <https://doi.org/10.1017/S0033291721002026>
- Tiwari, S., Qi, L., Wong, J., & Han, Z. (2022). Association of peripheral manifestation of brain-derived neurotrophic factor with depression: A meta-analysis. *Brain and Behavior*, *e32581*, 1–11. <https://doi.org/10.1002/brb3.2581>
- van Bergen, A. H., Verkooijen, S., Vreeker, A., Abramovic, L., Hillegers, M. H., Spijker, A. T., Hoencamp, E., Regeer, E. J., Knapen, S. E., Riemersma-Van Der Lek, R. F., Schoevers, R., Stevens, A. W., Schulte, P. F. J., Vonk, R., Hoekstra, R., Van Beveren, N. J., Kupka, R. W., Sommer, I. E. C., Ophoff, R. A., ... Boks, M. P. M. (2019). The characteristics of psychotic features in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, *49*(12), 2036–2048. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002854>

**Tabela 1.** Características sociodemográficas e clínicas dos participantes da segunda fase do estudo. Pelotas. 2017-2018. (n = 468)

Variáveis	Amostra	Conversão para TB		Valor p*
	total	Sim	Não	

	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Sexo</b>				0,019
Feminino	395 (84,4)	55 (94,8)	340 (82,9)	
Masculino	73 (15,6)	3 (5,2)	70 (17,1)	
<b>Idade</b>				0,127
Até 29 anos	145 (31,0)	23 (39,7)	122 (29,8)	
30 anos ou mais	323 (69,0)	35 (60,3)	288 (70,2)	
<b>Escolaridade</b>				0,022
Até 8 anos de estudo	148 (31,7)	26 (44,8)	122 (29,8)	
9 anos de estudo ou mais	319 (68,3)	32 (55,2)	287 (70,2)	
<b>Classe socioeconômica</b>				0,110
Alta (A ou B)	190 (40,7)	18 (31,0)	172 (42,1)	
Média/baixa (C, D ou E)	277 (59,3)	40 (69,0)	237 (57,9)	
<b>Trabalho atual</b>				0,301
Sim	239 (51,2)	26 (44,8)	213 (52,1)	
Não	228 (48,8)	32 (55,2)	196 (47,9)	
<b>Uso de medicação psiquiátrica</b>				0,958
Sim	361 (77,5)	44 (72,2)	317 (77,5)	
Não	105 (22,5)	13 (22,8)	92 (22,5)	
<b>Histórico Familiar TB em parentes de primeiro grau</b>				0,060
Sim	19 (4,1)	5 (8,6)	14 (3,4)	
Não	449 (95,9)	53 (91,4)	396 (96,6)	
<b>Sintomas psicóticos ao longo da vida</b>				0,028
Sim	38 (8,1)	9 (15,5)	29 (7,1)	
Não	430 (91,9)	49 (84,5)	381 (92,9)	
<b>Idade do primeiro episódio depressivo</b>				0,121
0-24 anos	205 (53,8)	32 (64,0)	173 (52,3)	
25 anos ou mais	176 (46,2)	18 (36,0)	158 (47,7)	

<b>Uso de tabaco</b>				0,665
Sim	215 (49,1)	29 (51,8)	186 (48,7)	
Não	223 (50,9)	27 (48,2)	196 (51,3)	
<b>Uso de álcool</b>				0,636
Sim	309 (70,5)	38 (67,9)	271 (70,9)	
Não	129 (29,5)	18 (32,1)	111 (29,1)	
<b>Uso de <i>Cannabis</i></b>				0,172
Sim	67 (15,3)	12 (21,4)	55 (14,4)	
Não	371 (84,7)	44 (78,6)	327 (85,6)	
<b>Uso de cocaína</b>				0,010
Sim	33 (7,5)	9 (16,1)	24 (6,3)	
Não	405 (92,5)	47 (83,9)	358 (93,7)	
<b>Uso de estimulantes (anfetamina/ecstasy)</b>				0,776
Sim	13 (3,0)	2 (3,6)	11 (2,9)	
Não	425 (97,0)	54 (96,4)	371 (97,1)	
<b>Uso de inalantes</b>				0,761
Sim	20 (4,6)	3 (5,4)	17 (4,5)	
Não	418 (95,4)	53 (94,6)	365 (95,5)	
<b>Uso de hipnóticos/sedativos</b>				0,944
Sim	178 (40,6)	23 (41,1)	155 (40,6)	
Não	260 (59,4)	33 (58,9)	227 (59,4)	
<b>Uso de alucinógenos</b>				0,790
Sim	10 (2,3)	1 (1,8)	9 (2,4)	
Não	428 (97,7)	55 (98,2)	373 (97,6)	
<b>Uso de opioides</b>				0,774
Sim	6 (1,4)	1 (1,8)	5 (1,3)	
Não	432 (98,6)	55 (98,2)	377 (98,7)	

Análises realizadas através do teste do  $\chi^2$ , representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%)

TB, transtorno bipolar.

**Tabela 2.** Níveis de NGF, BDNF, GDNF, IL-6 e TNF- $\alpha$  de acordo com conversão para TB. (n = 191)

Variáveis	Conversão para TB		Valor p
	Sim	Não	
<b>NGF</b>	14,23 (10,82-20,10)	12,79 (10,48-19,46)	0,906
<b>BDNF</b>	6,76 (4,30-12,49)	7,32 (4,29-12,93)	0,987
<b>GDNF</b>	13,15 (6,11-39,06)	9,81 (6,87-21,76)	0,875
<b>IL-6</b>	6,15 (0,83-8,82)	5,12 (3,18-9,15)	0,744
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	8,78 (4,69-15,00)	7,95 (5,45-19,32)	0,968

Análises realizadas através do teste de Mann-Whitney e representadas por mediana (intervalo interquartil).

BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; NGF, fator de crescimento nervoso; GDNF, fator neurotrófico derivado da glia; IL-6, interleucina 6; TB, transtorno bipolar; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa.

**Tabela 3.** Análise multivariada para interação entre NGF e cocaína em relação à conversão de TDM para TB.

<b>Variáveis</b>	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
Sexo masculino	29,898	6352,377	0,000	9,648E+12 (0,000 - )	0,996
Idade mais jovem	-0,189	0,654	0,084	0,828 (0,230 – 2,984)	0,772
Escolaridade mais baixa	-0,419	0,563	0,555	0,657 (0,218 – 1,982)	0,456
Classe socioeconômica mais baixa	-0,280	0,537	0,272	0,756 (0,264 – 2,164)	0,602
Histórico familiar de TB	0,986	1,312	0,565	2,679 (0,205 – 35,041)	0,452
Sintomas psicóticos ao longo da vida	0,416	0,775	0,288	1,516 (0,332 – 6,928)	0,592
Idade do primeiro episódio depressivo	-0,215	0,597	0,129	0,807 (0,250 – 2,600)	0,719
Uso de <i>Cannabis</i>	-2,214	2,108	1,103	0,109 (0,002 – 6,803)	0,294
NGF * Uso de cocaína	0,389	0,189	4,247	1,476 (1,019 – 2,137)	0,039

Regressão logística binária realizada através do método inserir. Todas as variáveis foram incluídas ao mesmo tempo.

NGF, fator de crescimento nervoso; TB – Transtorno bipolar; TDM – Transtorno depressivo maior.

**Tabela S1.** Interação dos biomarcadores com o uso de substâncias na conversão para TB.

<b>Interação</b>	<b>B</b>	<b>S.E.</b>	<b>Wald</b>	<b>Odds ratio (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>NGF</b>					
NGF * tabaco	-0,005	0,009	0,305	0,995 (0,979 – 1,012)	0,581
NGF * álcool	-0,007	0,010	0,565	0,993 (0,974 – 1,012)	0,452
NGF * <i>Cannabis</i>	-0,004	0,014	0,079	0,996 (0,970 – 1,023)	0,779
NGF * cocaína	0,105	0,037	8,031	1,111 (1,03 – 1,194)	0,005
NGF * anfetaminas ou êxtase	0,016	0,050	0,104	1,016 (0,921 – 1,121)	0,748
NGF * inalantes	0,018	0,028	0,396	1,018 (0,964 – 1,075)	0,529
NGF * hipnóticos/sedativos	-0,003	0,009	0,140	0,997 (0,979 – 1,014)	0,709
NGF * alucinógenos	-1,777	1177,210	0,000	0,169 (0,000 - )	0,999
NGF * opioides	-0,009	0,204	68,578	0,991 (0,888 – 1,106)	0,874
<b>BDNF</b>					
BDNF * tabaco	0,010	0,032	0,092	1,010 (0,948 – 1,075)	0,762
BDNF * álcool	0,002	0,031	0,004	1,002 (0,942 – 1,066)	0,952
BDNF * <i>Cannabis</i>	-0,108	0,107	1,015	0,897 (0,727 - 1,108)	0,314
BDNF * cocaína	0,073	0,063	1,358	1,076 (0,952 – 1,216)	0,244

BDNF * anfetaminas ou êxtase	-0,060	0,167	0,130	0,941 (0,678 – 1,307)	0,718
BDNF * inalantes	0,110	0,082	1,778	1,116 (0,950 – 1,312)	0,182
BDNF * hipnóticos/sedativos	0,027	0,030	0,789	1,027 (0,968 – 1,090)	0,375
BDNF * alucinógenos	-1,770	1583,738	0,000	0,170 (0,000 - )	0,999
BDNF * opioides	-0,035	0,161	0,047	0,966 (0,705 – 1,324)	0,829
<b>GDNF</b>					
GDNF * tabaco	0,001	0,004	0,028	1,001 (0,992 – 1,009)	0,866
GDNF * álcool	0,000	0,004	0,003	1,000 (0,992 – 1,007)	0,954
GDNF * <i>Cannabis</i>	-0,192	0,199	0,932	0,825 (0,559 – 1,219)	0,334
GDNF * cocaína	0,015	0,010	2,380	1,015 (0,996 – 1,034)	0,123
GDNF * anfetaminas ou êxtase	-0,015	0,050	0,088	0,985 (0,893 – 1,087)	0,766
GDNF * inalantes	-0,006	0,026	0,047	0,994 (0,945 – 1,046)	0,829
GDNF * hipnóticos/sedativos	0,001	0,005	0,070	1,001 (0,992 – 1,010)	0,792
GDNF * alucinógenos	-3,833	742,808	0,000	0,022 (0,000 - )	0,996
GDNF * opioides	0,059	0,066	0,785	1,060 (0,931 – 1,207)	0,375

**IL-6**

IL-6 * tabaco	-0,021	0,042	0,261	0,979 (0,902 – 1,062)	0,610
IL-6 * álcool	-0,020	0,038	0,281	0,980 (0,910 – 1,055)	0,596
IL-6 * <i>Cannabis</i>	-22,854	1984,108	0,000	0,000 (0,000 - )	0,991
IL-6 * cocaína	-0,032	0,101	0,097	0,969 (0,795 – 1,181)	0,755
IL-6 * anfetaminas ou êxtase	-0,147	0,473	0,096	0,864 (0,341 – 2,184)	0,757
IL-6 * inalantes	-0,022	0,088	0,063	0,978 (0,823 – 1,162)	0,801
IL-6 * hipnóticos/sedativos	-0,019	0,037	0,257	0,981 (0,912 – 1,056)	0,612
IL-6 * alucinógenos	-15,930	2275,290	0,000	0,000 (0,000 - )	0,994
IL-6 * opioides	0,034	0,122	0,076	1,034 (0,815 – 1,313)	0,783

**TNF- $\alpha$** 

TNF- $\alpha$ * tabaco	-0,036	0,032	1,266	0,965 (0,906 – 1,027)	0,261
TNF- $\alpha$ * álcool	0,001	0,001	0,866	1,001 (0,999 – 1,003)	0,352
TNF- $\alpha$ * <i>Cannabis</i>	-523,967	4806,695	0,015	0,000 (0,000 - )	0,913
TNF- $\alpha$ * cocaína	0,026	0,053	0,243	1,027 (0,925 – 1,139)	0,622
TNF- $\alpha$ * anfetaminas ou êxtase	0,008	0,134	0,003	1,008 (0,775 – 1,310)	0,954

TNF- $\alpha$ * inalantes	0,032	0,083	0,149	1,032 (0,878 – 1,214)	0,699
TNF- $\alpha$ * hipnóticos/sedativos	0,001	0,001	1,467	1,001 (0,999 – 1,004)	0,226
TNF- $\alpha$ * alucinógenos	-3,403	4624,097	0,000	0,033 (0,000 - )	0,999
TNF- $\alpha$ * opioides	-0,006	0,022	0,069	0,994 (0,953 – 1,037)	0,792

---

Regressão logística binária realizada através do método inserir. Cada interação foi feita separadamente.

BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; NGF, fator de crescimento nervoso; GDNF, fator neurotrófico derivado da glia; IL-6, interleucina 6; TB, transtorno bipolar; TNF- $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa.

**ANEXO A - *Mini International Neuropsychiatric Interview* na versão Plus (MINI-Plus)**

# M.I.N.I. PLUS

## MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

### Brazilian Version 5.0.0

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

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



*Tradução para o português (Brasil) : Patrícia Amorim*

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

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

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

\* *versões brasileiras do M.I.N.I. - cadastro, cópias e treinamentos : [pat.amorinha@gmail.com.br](mailto:pat.amorinha@gmail.com.br)*

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

## A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

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

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

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

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M10B), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA ÀS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

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

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

A3		Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:		Episódio Atual		Episódio Passado		
a	Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias ? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (VARIACÃO DE $\pm 5\%$ AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, $\pm 3,5$ KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9
SE A3e = SIM: PEDIR UM EXEMPLO.								
O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE ? <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM								

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

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

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

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

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

## D. EPISÓDIO (HIPO) MANÍACO

(→) SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UME PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

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

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

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M10B), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA ÀS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

D1	a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia ou cheio(a) de si que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL).	NÃO	SIM	1
SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO(A)" OU "CHEIO (A) DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou produtivo ou impulsivo(a).					
SE D1a = SIM:					
	b	Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?	NÃO	SIM	2
D2	a	Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família? Você ou outras pessoas achou/acharam que você estava mais irritável ou hiperreativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável ? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL).	NÃO	SIM	3
SE D2a = SIM:					
	b	Sente-se, continuamente irritável atualmente?	NÃO	SIM	4
<b>D1a OU D2a SÃO COTADAS "SIM" ?</b>			→	NÃO	SIM

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

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

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

		<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>										
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10								
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	11								
<b>D3 (SUMÁRIO):</b> HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3 OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL) ?		NÃO	SIM	➔ NÃO	SIM									
VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO.														
SE D3 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D 3 a - D3 g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.														
D4 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim													
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim													
<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO:</i> O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA (HIPO)MANIA ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).														
<b>D4 (SUMÁRIO):</b> UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?		NÃO	SIM	INCERTO	NÃO	SIM								
INCERTO 12														
SE D4 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR D 3 e D4 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.														
D5	Esses problemas duraram pelo menos uma semana E o (a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais OU necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	13								
D6	COTAR SIM PARA EPISÓDIO HIPOMANÍACO SE: <b>D3 (SUMÁRIO) = SIM E D4 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO E D5 = NÃO, E NENHUMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM D3a.</b>  ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.			<table border="1"> <thead> <tr> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>EPISÓDIO HIPOMANÍACO</b></td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		NÃO	SIM	<b>EPISÓDIO HIPOMANÍACO</b>		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>	
NÃO	SIM													
<b>EPISÓDIO HIPOMANÍACO</b>														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													
D7	COTAR SIM PARA EPISÓDIO MANÍACO SE: <b>D3 (SUMÁRIO) = SIM E D4 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO E D5 = SIM OU UMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM D3a.</b>  ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.			<table border="1"> <thead> <tr> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>EPISÓDIO MANÍACO</b></td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		NÃO	SIM	<b>EPISÓDIO MANÍACO</b>		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>	
NÃO	SIM													
<b>EPISÓDIO MANÍACO</b>														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													
D8	COTAR SIM SE: <b>D3 (SUMÁRIO) E D4b E D5 = SIM E D4 (SUMÁRIO) = NÃO</b>  ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.			<table border="1"> <thead> <tr> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral</b></td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>		NÃO	SIM	<b>Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral</b>		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>	
NÃO	SIM													
<b>Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral</b>														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													

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

<b>NÃO</b>	<b>SIM</b>
<i>Episódio (Hipo) Maníaco induzido por substância</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

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

#### SUBTIPOS

Ciclagem Rápida

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

<b>NÃO</b>	<b>SIM</b>	14
<i>Ciclagem Rápida</i>		

Episódio Misto

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

<b>NÃO</b>	<b>SIM</b>	15
<i>Episódio Misto</i>		

Padrão Sazonal

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

<b>NÃO</b>	<b>SIM</b>	16
<i>Padrão Sazonal</i>		

Com remissão completa entre episódios

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

<b>NÃO</b>	<b>SIM</b>	17
<i>Com remissão completa entre episódios</i>		

#### ASSINALAR A OPÇÃO QUE SE APLICA

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

#### GRAVIDADE

- |           |                                |                          |
|-----------|--------------------------------|--------------------------|
| <b>X1</b> | Leve                           | <input type="checkbox"/> |
| <b>X2</b> | Moderado                       | <input type="checkbox"/> |
| <b>X3</b> | Severo sem aspectos psicóticos | <input type="checkbox"/> |
| <b>X4</b> | Severo sem aspectos psicóticos | <input type="checkbox"/> |
| <b>X5</b> | Em remissão parcial            | <input type="checkbox"/> |
| <b>X6</b> | Em remissão completa           | <input type="checkbox"/> |

#### CRONOLOGIA

- D10 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou esses problemas de euforia / irritabilidade excessiva de que falamos ?  idade 18
- D11 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de euforia / irritabilidade excessiva já teve?  19

**ANEXO B - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP)**



**CRITÉRIO**  
DE CLASSIFICAÇÃO ECONÔMICA  
**BRASIL**

**ABEP**  
associação brasileira de empresas de pesquisa

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

#### **SISTEMA DE PONTOS**

##### **Posse de itens**

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

##### **Grau de Instrução do chefe de família**

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

#### **CORTES DO CRITÉRIO BRASIL**

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

### **PROCEDIMENTO NA COLETA DOS ITENS**

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

Para aparelhos domésticos em geral devemos:

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

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

### **Televisores**

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

### **Rádio**

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

### **Banheiro**

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

### **Automóvel**

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

### **EMPREGADO DOMÉSTICO**

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

### **Máquina de Lavar**

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

### **Videocassete e/ou DVD**

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

### **Geladeira e Freezer**

No quadro de pontuação há duas linhas independentes para assinalar a posse de geladeira e freezer respectivamente. A pontuação será aplicada de forma independente: Havendo geladeira no domicílio, independente da quantidade, serão atribuídos os pontos (4) correspondentes a posse de geladeira; Se a geladeira tiver um freezer incorporado – 2ª. porta – ou houver no domicílio um freezer independente serão atribuídos os pontos (2) correspondentes ao freezer.

As possibilidades são:

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

**OBSERVAÇÕES IMPORTANTES**

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

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

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

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

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

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

**RENDA FAMILIAR POR CLASSES**

Classe	Pontos	Renda média familiar (Valor Bruto em R\$)
		2009
A1	42 a 46	11.480
A2	35 a 41	8.295
B1	29 a 34	4.754
B2	23 a 28	2.656
C1	18 a 22	1.459
C2	14 a 17	962
D	8 a 13	680
E	0 a 7	415

**DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO POR REGIÃO METROPOLITANA****2009**

CLASSE	Gde. FORT	Gde. REC	Gde. SALV	Gde. BH	Gde. RJ	Gde. SP	Gde. CUR	Gde. POA	DF	Total Brasil
A1	0,2%	0,6%	0,5%	0,6%	0,2%	0,4%	0,4%	0,2%	1,9%	0,5%
A2	2,3%	1,6%	2,3%	5,1%	3,0%	4,6%	6,2%	4,8%	7,2%	4,0%
B1	6,3%	4,6%	6,1%	7,8%	7,7%	11,0%	12,9%	9,4%	14,1%	9,1%
B2	8,7%	10,9%	13,4%	17,5%	18,9%	23,3%	23,5%	20,7%	22,0%	19,3%
C1	17,1%	17,9%	19,2%	25,8%	28,9%	28,0%	24,4%	27,0%	22,3%	25,6%
C2	28,5%	29,5%	33,1%	23,1%	23,8%	20,1%	18,7%	23,2%	19,8%	23,2%
D	31,8%	30,8%	23,3%	19,7%	17,2%	12,1%	13,2%	13,3%	12,6%	17,1%
E	5,1%	4,1%	2,2%	0,5%	0,3%	0,5%	0,9%	1,5%	0,3%	1,1%

***ANEXO C - Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)***

Nome: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_  
 Entrevistador: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### ASSIST - OMS

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

- SE "NÃO" em todos os itens investigue: Nem mesmo quando estava na escola?
- Se "NÃO" em todos os itens, pare a entrevista
- Se "SIM" para alguma droga, continue com as demais questões

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

#### NOMES POPULARES OU COMERCIAIS DAS DROGAS

- a. **produtos do tabaco** (cigarro, charuto, cachimbo, fumo de corda)  
 b. **bebidas alcóolicas** (cerveja, vinho, champagne, licor, pinga uísque, vodca, vermouths, caninha, rum tequila, gin)  
 c. **maconha** (baseado, erva, liamba, diamba, birra, fuminho, fumo, mató, bagulho, pango, manga-rosa, massa, haxixe, skank, etc)  
 d. **cocaína, crack** (coca, pó, branquinha, nuvem, farinha, neve, pedra, caximbo, brilho)  
 e. **estimulantes como anfetaminas** (bolinhas, rebites, bifetamina, moderine, MDMA)  
 f. **inalantes** (solventes, cola de sapateiro, tinta, esmalte, corretivo, verniz, tinner, clorofórmio, tolueno, gasolina, éter, lança perfume, cheirinho da loló)  
 g. **hipnóticos, sedativos** (ansiolíticos, tranquilizantes, barbitúricos, fenobarbital, pentobarbital, benzodiazepínicos, diazepam)  
 h. **alucinógenos** (LSD, chá-de-lírio, ácido, passaporte, mescalina, peiote, cacto)  
 i. **opiáceos** (morfina, codeína, ópio, heroína elixir, metadona)  
 j. **outras** – especificar:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Guia de Intervenção para Padrão de uso injetável

Uma vez por semana ou menos  
Ou menos de três dias seguidos → Intervenção Breve incluindo cartão de "riscos associados com o uso injetável"

Mais do que uma vez por semana  
Ou mais do que três dias seguidos → Intervenção mais aprofundada e tratamento intensivo\*

#### PONTUAÇÃO PARA CADA DROGA

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

#### Cálculo do escore de envolvimento com uma substância específica.

Para cada substância (de 'a' a 'j') some os escores obtidos nas questões 2 a 7 (inclusive). Não inclua os resultados das questões 1 e 8 aqui. Por exemplo, um escore para maconha deverá ser calculado do seguinte modo: Q2c + Q3c + Q4c + Q5c + Q6c + Q7c. Note que Q5 para tabaco não é codificada, sendo a pontuação para tabaco = Q2a + Q3a + Q4a + Q6a + Q7a

**ANEXO D - Termo de consentimento livre e esclarecido**

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

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Informações sobre o estudo ao participante**

Este documento informativo tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nele contido.

**Qual é o objetivo da pesquisa?**

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

**Como o estudo será realizado?**

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

**Quais são os riscos em participar?**

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

**Item importante!**

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

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

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

**Quais são meus direitos?**

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

## DECLARAÇÃO

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

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

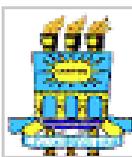
**Nome do participante:** \_\_\_\_\_

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

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

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

**ANEXO E - Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa**



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE  
PELOTAS - UCPEL



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

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

**Pesquisador:** Luciano Dias de Mattos Souza

**Área Temática:**

**Versão:** 4

**CAAE:** 25614113.7.0000.5339

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

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

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.879.902

#### Apresentação do Projeto:

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

#### Objetivo da Pesquisa:

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

Endereço: Rua Felix de Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 98.010-000

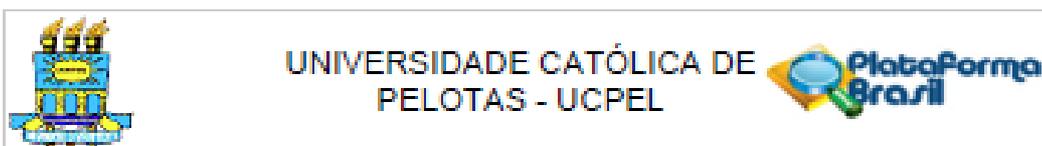
UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8023

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 1.879.902

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

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Adequados

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Aprovar

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

Adequados

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

Aprovar

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

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

Endereço: Rua Felix de Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 98.010-000

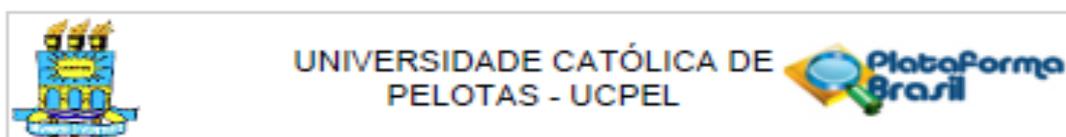
UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (51)2128-8023

Fax: (51)2128-8098

E-mail: cep@ucpel.tche.br



Continuação do Parecer: 1.079.902

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

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PELOTAS, 22 de Dezembro de 2016

Assinado por:  
Luclana de Avila Quevedo  
(Coordenador)

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