UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

ANDRESSA SCHNEIDER LOBATO

A RELAÇÃO ENTRE A SÍNDROME METABÓLICA E OS TRANSTORNOS DE HUMOR É MEDIADA PELOS NÍVEIS SÉRICOS DE ADIPONECTINA?

Pelotas

2023

ANDRESSA SCHNEIDER LOBATO

A RELAÇÃO ENTRE A SÍNDROME METABÓLICA E OS TRANSTORNOS DE HUMOR É MEDIADA NÍVEIS SÉRICOS DE ADIPONECTINA?

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

Orientadora: Prof. Drª Fernanda Pedrotti Moreira

Pelotas

2023

Ficha catalográfica

Lobato, Andressa Schneider

A relação entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor é mediada pelos níveis séricos de adiponectina?. **/** Andressa Schneider Lobato. – Pelotas: UCPEL, 2023.
75 f.
Orientadora: Drª Fernanda Pedrotti Moreira.
Dissertação (mestrado) – Universidade Católica de Pelotas, Programa de Pós-Graduação, Mestrado em Saúde e Comportamento. - Pelotas, BR-RS, 2023.

1. Biomarcadores inflamatórios. 2. Adiponectina. 3. Transtorno de humor. 4. Síndrome metabólica. I. Moreira, Fernanda Pedrotti. II.Título.

Bibliotecária responsável: Cristiane de Freitas Chim CRB 10/1233

A RELAÇÃO ENTRE A SÍNDROME METABÓLICA E OS TRANSTORNOS DE HUMOR É MEDIADA NÍVEIS SÉRICOS DE ADIPONECTINA?

BANCA EXAMINADORA:

Presidente e Orientadora Prof. Drª. Fernanda Pedrotti Moreira

1º Examinadora Drª. Karen Jansen

2º Examinador Dr. Jean Pierre Oses

Pelotas, 30 de Novembro de 2023

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo

Figura 1- Níveis séricos de adiponectina de acordo com os grupos diagnósticos

Figura 2- Diagrama de caminhos para um modelo de mediação

LISTA DE TABELAS

Projeto

Tabela 1. Descritores utilizados para busca bibliográfica

Tabela 2. Apresentação da variável dependente

Tabela 3. Apresentação das variáveis independentes

Artigo

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos participantes da segunda fase do estudo de base populacional. Pelotas. 2012-2014. (n = 1244)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP –	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
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)
ELISA -	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
HDL -	Lipoproteína de Alta Densidade (do inglês High Density Lipoproteins)
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC –	Intervalo de confiança
IL 6 –	Interleucina 6
IL 10 –	Interleucina 10
IMC -	Índice de Massa Corporal
LDL -	Lipoproteína de Baixa Densidade (do inglês Low Density Lipoproteins)
MINI-Plus -	Mini International Neuropsychiatric Interview Plus
NCEP/ATP III -	National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III
SM -	Síndrome Metabólica
OMS –	Organização Mundial da Saúde
TB –	Transtorno Bipolar
TDM –	Transtorno Depressivo Maior
TH –	Transtorno de humor
TNF-α –	Fator de Necrose Tumoral Alfa (do inglês Tumor Necrosis Factor Alpha)
UCPel –	Universidade Católica de Pelotas

SUMÁRIO

PARTE 1 - PROJETO **9**

1. IDENTIFICAÇÃO **12**

2. INTRODUÇÃO **13**

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES **15**

3.1 Geral 15

3.2 Específicos 15

4. REVISÃO DE LITERATURA **16**

4.1 Estratégias de busca 17

4.2 Referencial Teórico 17

5. MÉTODO **21**

5.1 Delineamento 21

5.2 Caracterização da amostra 21

5.2.1 Critérios de inclusão 21

5.2.2 Critérios exclusão 21

5.3 Variáveis 21

5.3.1 Variável dependente 21

5.3.2 Variáveis independentes 22

5.4 Coleta de dados 23

5.5 Análise dos dados 24

5.6 Aspectos Éticos 25

5.6.1 Riscos 25

5.6.2 Benefícios 25

6. CRONOGRAMA **26**

7. ORÇAMENTO **27**

REFERÊNCIAS **28**

PARTE 2 - ARTIGO **33**

1. INTRODUÇÃO **36**

2. METODOLOGIA **37**

2.1. Desenho e participantes do estudo 37
2.2 Coleta de dados e instrumentos 37
2.3 Dados antropométricos 38
2.4 Análises bioquímicas 38
2.5 Análises estatísticas 39
3. RESULTADOS **40**
Características sociodemográficas e clínicas da amostra 40
Níveis séricos de adiponectina 41
Análise de mediação 41
4. DISCUSSÃO **41**
5. CONCLUSÃO **43**
Referências Bibliográficas **45**
Figura 1. A e B **51**
Figura 2. A, B e C **52**
Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos participantes da segunda fase do estudo de base populacional. Pelotas. 2012-2014. (n = 1244) **53**
ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA 54
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO **56**
ANEXO C - MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW NA VERSÃO PLUS (MINI-PLUS) **60**
ANEXO D - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP) **67**
ANEXO E - ALCOHOL, SMOKING AND SUBSTANCE INVOLVEMENT SCREENING TEST (ASSIST) **72**

PARTE 1 - PROJETO

RESUMO

A literatura mostra uma alta prevalência de síndrome metabólica (SM) em adultos jovens com Transtorno de humor (TH): transtorno bipolar (TB) e Transtorno depressivo maior (TDM). A adiponectina vem sendo relatada na literatura como um possível biomarcador, com potencial mediador, entre a SM e os TH. Tendo isso em vista, o objetivo deste estudo é investigar o efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a SM e os TH em um estudo de base populacional de adultos jovens na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul. Trata-se de um estudo transversal correspondente à segunda fase de um estudo de coorte. O diagnóstico do TH foi avaliado utilizando a Mini Internacional Neuropsychiatric Interview – PLUS. A SM foi definida de acordo com o National Cholesterol Education Program. Para verificar o abuso/dependência de substância, foi utilizado o instrumento Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). Foi realizada coleta sanguínea para posterior mensuração dos níveis de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos, utilizando kits comercialmente disponíveis (Katal Biotecnologica®, MG, Brasil). Através do método de análise multiplex, Sistema Luminex (Luminex, Austin, TX, USA), foram dosadas citocinas inflamatórias (kit High Sensitivity 9-Plex Human ProcartaPlexTM) e níveis séricos de adiponectina (ThermoFisher Scientific, Estados Unidos). Espera-se encontrar menores níveis de adiponectina em indivíduos com TB, quando comparados a TDM e controles, podendo ser biomarcador diferencial do transtorno de humor. Além disso, haverá um efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a SM e TH, em que a diminuição dos níveis de adiponectina irá aumentar o risco de desenvolvimento de SM associado ao TH.

Palavras-chave: biomarcadores inflamatórios; transtornos de humor; síndrome metabólica; adiponectina.

ABSTRACT

Background: The literature shows a high prevalence of metabolic syndrome (MS) in adults and young people with mood disorder (MD): bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD). Adiponectin has been reported in the literature as a possible biomarker, with mediating potential, between MS and MD. Bearing this in view, this study aims to investigate the mediating effect of adiponectin levels on the relationship between MS and MD in a population-based study of young adults in the city of Pelotas, Rio Grande do Sul. Methods: This is a cross-sectional study corresponding to the second phase of a cohort study. The diagnosis of MD was assessed using the Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS. SM was defined according to the National Cholesterol Education Program. To check the substance abuse/dependence, the Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). Blood collection was performed for subsequent measurement of glucose levels, total cholesterol, HDL cholesterol, cholesterol LDL and triglycerides, using commercially available kits (Katal Luminex (Luminex, Austin, TX, USA), inflammatory cytokines were measured (High kit Sensitivity 9-Plex Human ProcartaPlexTM) and serum adiponectin levels (ThermoFisher Scientific, United States). It is expected to find lower levels of adiponectin in individuals with TB, when compared to MDD and controls, and may be a differential biomarker of mood disorder. Furthermore, there will be an effect mediator of adiponectin levels in the relationship between MS and MD, in which the decrease of adiponectin levels will increase the risk of developing MS associated with MD.

Keywords: inflammatory biomarkers; mood disorders; metabolic syndrome; adiponectin.

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: A relação entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor é mediada pelos níveis séricos de adiponectina?

1.2 Mestranda: Andressa Schneider Lobato

1.3 Orientadora: Prof.ª Drª 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: Outubro, 2023

2. INTRODUÇÃO

Os transtornos de humor dividem-se em transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar (TB) e se diferenciam pelos sintomas desenvolvidos pelos indivíduos. O TDM é o transtorno psiquiátrico com maior prevalência mundial ao longo da vida, afetando cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2023). O TB apresenta uma prevalência global em adultos de 1 a 7,5% (Moreira et al., 2017). Estudos demonstram que indivíduos com TB apresentam uma diminuição da expectativa de vida de aproximadamente 10 a 20 anos, em comparação a população em geral (McIntyre et al., 2020).

A literatura mostra uma alta prevalência de síndrome metabólica em adultos jovens com TB e TDM, sendo uma prevalência 46,9% e 35,1%, respectivamente, quando comparados com a amostra populacional (22,1%). Diante disso, um dos principais desafios do tratamento de indivíduos com TDM e TB é a presença de comorbidades, especialmente a SM (Moreira et al., 2017). Essa relação ocorre devido ao compartilhamento das vias causais semelhantes. Um exemplo disso é a adiposidade abdominal, que pode levar à inflamação crônica de baixo grau e, consequentemente, aos TH (Kawai et al., 2021).

O tecido adiposo é responsável pela produção da maior parte dos níveis séricos de TNF-α, IL-6, como também das adipocinas (Taylor, 2021). As adipocinas podem ser um mediador nessa relação, por sua função na regulação da produção das citocinas pró e anti-inflamatória. Entre as adipocinas está a adiponectina, que atua sensibilizando outros órgãos para os efeitos da insulina. Portanto, à medida que seus níveis séricos diminuem, a resposta dos órgãos à estimulação da insulina diminui também, levando ao aumento de itens presentes na SM, como a hiperlipidemia, dislipidemia, hiperglicemia, inflamação (Taylor, 2021).

Na presença de obesidade, os níveis séricos de adiponectina são reduzidos, assim como na síndrome metabólica (Misiak et al., 2022; Ohashi et al., 2015; Taylor, 2021). Quando comparados com indivíduos sem TH, tanto o grupo com TDM quanto com TB, apresentam níveis de adiponectina reduzidos (Bai et al., 2014; Luo et al., 2016; Rowland et al., 2018; Sayana et al., 2017). Devido essas evidências descritas da literatura, acredita-se que antes dos indivíduos desenvolverem a SM, eles já possuam uma hipertrofia do tecido adiposo, diminuindo assim os níveis séricos de adiponectina. Com a adiponectina reduzida, aumenta os níveis de citocinas inflamatórias, que são conhecidos por estarem aumentados tanto na SM quanto no TH.

A literatura aborda a importância da investigação do efeito mediador da adiponectina na relação entre a SM e os TH (McIntyre et al., 2010; Ouchi et al., 2011). No entanto, não foi localizado nenhum estudo que realize o teste estatístico para verificação desse efeito mediador,

demonstrando a relevância do presente trabalho. Dessa forma, o objetivo deste estudo é investigar o efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor em um estudo de base populacional de adultos jovens na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESES

3.1 Geral

Objetivo: Investigar o efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor em um estudo de base populacional de adultos jovens na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul.
Hipótese: Haverá um efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor.

3.2 Específicos

Objetivo 1: Associar as características sociodemográficas e clínicas com os transtornos de humor.
Hipótese 1: Pacientes do sexo feminino, com idade média de 25 anos, classe socioeconômica mais baixa, com menor escolaridade, tabagistas e hipertensas apresentarão maior prevalência de transtornos de humor.

Objetivo 2: Mensurar os níveis de Adiponectina de acordo com o diagnóstico de cada transtorno de humor.
Hipótese 2: Haverá uma redução nos níveis de adiponectina nos indivíduos com transtorno bipolar em relação aos com transtorno depressivo maior.

Objetivo 3: Analisar os níveis de Adiponectina nos transtornos de humor de acordo com o diagnóstico da síndrome metabólica.
Hipótese 3: Indivíduos com transtornos de humor e que possuam síndrome metabólica apresentarão níveis reduzidos de adiponectina quando comparados aos controles populacionais.

Objetivo 4: Investigar o efeito mediador dos níveis de adiponectina e a síndrome metabólica de acordo com o diagnóstico de transtorno bipolar ou transtorno depressivo maior.
Hipótese 4: Haverá um efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a síndrome metabólica apenas com o transtorno bipolar, em que a diminuição dos níveis de adiponectina irá aumentar o risco de desenvolvimento de TB associado a síndrome metabólica.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Estratégias de busca

A busca bibliográfica do presente trabalho foi realizada na base de dados do PUBMED, onde foram utilizados os seguintes descritores: mood disorders, bipolar disorder, major depressive disorder, metabolic syndrome, adiponectin, mediat e mediator. A busca nessa base de dados foi realizada sem a utilização de filtros. O total da busca através dos descritores utilizados foi de 5.120 artigos (Tabela 1). Deste total, 29 foram incluídos no estudo após um refinamento na busca. Foram incluídos artigos originais, artigos de revisão, editoriais, revisões sistemáticas e metanálise, que abordassem os descritores anteriormente citados. 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. Além disso, alguns artigos utilizados neste projeto foram advindos das referências dos artigos selecionados e através de pesquisadores importantes na área.

Tabela 1. Descritores utilizados para busca bibliográfica

Descritores	**Total de artigos encontrados**
(mood disorders OR bipolar disorder OR major depressive disorder) AND metabolic syndrome AND adiponectin	19
bipolar disorder AND adiponectin	36
major depressive disorder AND adiponectin	85
mood disorders AND adiponectin	96
adiponectin AND metabolic syndrome	3.743
bipolar disorder AND metabolic syndrome	527
major depressive disorder AND metabolic syndrome	598
(mood disorders OR bipolar disorder OR major depressive disorder) AND (mediator OR mediat) AND adiponectin	16
(mood disorders OR bipolar disorder OR major depressive disorder) AND (mediator OR mediat) AND adiponectin AND metabolic syndrome	0
Total	**5.120**

4.2 Referencial Teórico

Os transtornos de humor se dividem em transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar (TB) e se diferenciam pelos sintomas apresentados pelos indivíduos. O diagnóstico de transtorno de humor é definido de acordo com características clínicas, e as classificações diagnósticas mais amplamente reconhecidas são da 10ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) e a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, do inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5*).

De acordo com o DSM-5, é realizado o diagnóstico de TDM quando presentes cinco de um total de nove sintomas, e estando presentes pelo menos um ou dois dos principais sintomas, ou seja, o humor deprimido e a anedonia. Os demais sintomas são referentes a ganho ou perda de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga/perda de energia, sentimentos de inutilidade/culpa, baixa concentração e ideação suicida. No entanto, quando se refere ao diagnóstico de TB, ele é dividido em dois tipos principais de TB, o tipo I e o tipo II. O primeiro requer ocorrência de pelo menos um episódio maníaco, enquanto para o diagnóstico do tipo II, o indivíduo deve apresentar um episódio hipomaníaco e um episódio depressivo maior. Os sintomas maníacos incluem elevação significativa do humor e mudanças de comportamento relacionadas, como necessidade reduzida de sono, aumento de energia, pensamentos e crenças grandiosas, fala rápida, aumento da libido e comportamento imprudente. Em episódios graves, sintomas psicóticos (delírios e alucinações) também podem estar presentes. A hipomania referente ao TB tipo II, refere-se a uma forma menos disfuncional e menos prolongada de mania.

Em relação à prevalência dos transtornos de humor, o TDM é o transtorno psiquiátrico com maior prevalência mundial ao longo da vida, afetando cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde (2023) relatou que esse transtorno está presente em 10% da população brasileira. E enquanto o TB apresenta uma prevalência global em adultos de 1 a 7,5% (Moreira et al., 2017).

Uma pesquisa realizada pela Organização Mundial da Saúde (2011) revelou que o TB foi fortemente associado à perda de produtividade sendo um fator preponderante para a incapacidade laboral. Somado a isto, sabe-se que indivíduos com TB podem ter um atraso no diagnóstico correto, impedindo o tratamento adequado e acarretando pior prejuízo funcional (Kessing et al., 2004; McIntyre et al., 2019). Indivíduos com transtorno bipolar apresentam uma diminuição da expectativa de vida de aproximadamente 10 a 20 anos, em comparação a população em geral e entre as causas que contribuem para as elevadas taxas de mortalidade, a

mais comum está a presença de doença cardiovascular (McIntyre et al., 2020).

A presença de doenças cardiovasculares nos sujeitos com transtornos de humor pode estar relacionada a um estilo de vida pouco saudável, desejando por recompensas imediatas, aumentando o consumo de alimentos mais calóricos. Paralelamente, a presença do sedentarismo também tende a aumentar, agravando ainda mais essa situação (Huang et al., 2020).

Estudos epidemiológicos e clínicos mostraram que mais da metade dos indivíduos com TB apresentam excesso de peso (sobrepeso ou obesidade). Independentemente do tratamento com antipsicóticos e estabilizadores de humor (Liu et al., 2022; Maina et al., 2008). Além disso, alguns hormônios reguladores do apetite afetam as respostas imunoinflamatórias, conhecidas por serem desreguladas no TB (Misiak et al., 2019; Munkholm et al., 2013). Há evidências que as consequências metabólicas relacionadas à obesidade, em pacientes com TB, podem levar a resistência ao tratamento para o transtorno, aumento do número de episódios de humor e internações, maior incapacidade, mau funcionamento global, pior resposta ao lítio, bem como progressão para um curso crônico não responsivo da doença (Calkin, 2019; Charles et al., 2016). Outrossim, foi relatado que a cada aumento de unidade de IMC, a probabilidade de resposta a qualquer tratamento para o transtorno e a probabilidade de remissão diminuem em cerca de 7% (Kemp et al., 2010a).

Além do excesso de peso é também observado um aumento do risco para o desenvolvimento da síndrome metabólica (SM) em sujeitos com TH. A SM é um conjunto de fatores de risco metabólicos com prevalência estimada de 25% na população geral, sendo mais prevalentes na população com TH (Dolab et al., 2020). Um estudo conduzido por Pedrotti Moreira et al., (2017) avaliando as diferenças na prevalência da SM em adultos jovens com TB e TDM, encontrou, em ambos, maior prevalência de SM (46,9% e 35,1%, respectivamente) quando comparado com a amostra populacional (22,1%). Levando isso em consideração, um dos principais desafios do tratamento de indivíduos com TDM e TB é a presença de comorbidades, especialmente a SM.

Salienta-se que o diagnóstico de SM mais utilizado em pesquisas refere-se ao *National Cholesterol Education Program – Treatment Adult Panel III* (NCEP/ATPIII) e o diagnóstico da SM se confirma pela presença de 3 ou mais das seguintes condições: glicemia superior a 5,6 mmol/L (100 mg/dl) ou tratamento medicamentoso para glicose sanguínea elevada; colesterol HDL < 1,0 mmol/L (40 mg/dl) em homens e < 1,3 mmol/L (50 mg/ dl) em mulheres ou tratamento medicamentoso para HDL-C baixo; triglicerídeos no sangue > 1,7 mmol/L (150 mg/dl) ou tratamento medicamentoso para triglicerídeos elevados; cintura > 102 cm (homens) ou > 88 cm (mulheres); pressão arterial > 130/85 mmHg ou tratamento medicamentoso para

hipertensão. Salienta-se que o diagnóstico de sobrepeso e obesidade através do IMC (índice de massa corporal), também é de grande importância quando se trata de estudos populacionais, como o apresentado no presente projeto de pesquisa.

Acredita-se que exista uma associação entre a SM e os TH, uma vez que compartilham vias causais semelhantes. Um exemplo disso é a adiposidade abdominal, um dos fatores avaliados para o diagnóstico da SM, que pode levar à inflamação crônica de baixo grau e, consequentemente, aos TH (Kawai et al., 2021). O aumento do armazenamento lipídico resulta em hipertrofia dos adipócitos, hipóxia e aumento da morte celular. Essa disfunção do tecido adiposo promove um microambiente no qual os adipócitos começam a secretar citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), e a interleucina-6 (IL-6) (McIntyre et al., 2019; Taylor, 2021).

Além das citocinas inflamatórias, o tecido adiposo produz hormônios chamados de adipocinas, entre elas a adiponectina (Taylor, 2021). É sabido que a adiponectina sensibiliza outros órgãos para os efeitos da insulina. Estudos demonstram que, em níveis normais, ela está envolvida no gasto energético e na oxidação de gorduras (Kubota et al., 2007; Qi et al., 2004). Portanto, à medida que seus níveis séricos diminuem, a resposta dos órgãos à estimulação da insulina diminui também, levando à hiperlipidemia, dislipidemia, hiperglicemia e inflamação (NELSON and COX, 2019; Taylor, 2021). Além disso, ela também é considerada uma proteína anti-inflamatória, pois suprime a produção de TNF-α e IL-6, citocinas pró-inflamatórias, e induz a produção dos mediadores anti-inflamatórios, como a IL-10 (Wulster-Radcliffe et al., 2004; Yokota et al., 2000).

A literatura descreve que tanto na obesidade quanto na SM, é encontrado uma redução nos níveis séricos de adiponectina (Misiak et al., 2022; Ohashi et al., 2015; Taylor, 2021). É descrito também um potencial preditivo do valor da adiponectina sérica para identificar indivíduos com alto risco de desenvolver a síndrome metabólica (Vuong et al., 2020). Estudos também demonstraram que a gravidade dos sintomas e o histórico de depressão em mulheres estavam associados aos baixos níveis de adiponectina (Everson-Rose et al., 2018). As correlações entre baixos níveis de adiponectina e gravidade da depressão também foram evidenciadas em homens (Leo et al., 2006).

Uma metanálise encontrou nas populações europeias uma associação significativa entre os níveis de adiponectina e a depressão, sendo que os indivíduos com depressão apresentaram níveis mais baixos de adiponectina quando comparados aos indivíduos saudáveis (HU et al., 2015a). Esses índices reduzidos também foram encontrados na população com TB (Platzer et al., 2019).

A diminuição dos níveis de adiponectina está relacionada ao aumento do perfil inflamatório, com aumento de TNF-α e IL-6. Estudos confirmam essa correlação negativa, salientando a importância da avaliação desta adipocina na obesidade e SM, pois ambas apresentam uma inflamação crônica de baixo grau. Somado a isto, sabesse também que uma das teorias mais importantes para explicar a fisiopatologia dos TH é a neuroinflamação (McIntyre et al., 2019). Segundo esta teoria, os episódios de humor estão relacionados com estados pró-inflamatórios, com o foco nas citocinas pró-inflamatórias (Magalhães et al., 2012; Sayana et al., 2017). Muitos estudos encontraram maiores níveis desses dois marcadores inflamatórios tanto em pacientes com TB, quanto TDM. Contudo, no TB a desregulação inflamatória parece ser mais grave (Bai et al., 2014; Luo et al., 2016; Rowland et al., 2018; Sayana et al., 2017). Por tanto, acredita-se que antes dos indivíduos desenvolverem a SM, eles já possuam uma hipertrofia do tecido adiposo, diminuindo assim os níveis séricos de adiponectina. Com esses níveis reduzidos, aumenta os níveis de citocinas inflamatórias, que são conhecidos por estarem aumentados tanto na SM quanto no TH.

Uma revisão de perspectiva internacional conduzida por McIntyre et al., (2010) analisou a relação entre a SM e o TB. Nesta revisão, os autores identificaram estudos que citam possíveis mediadores entre a SM e o TB, porém de forma abrangente. Entre eles, podem-se citar fatores iatrogênicos, comportamentais, econômicos, genéticos e neurobiológicos, como o perfil inflamatório e hormônios metabólicos, como a adiponectina. Um outro estudo também descreve que as adipocinas desempenham um papel na ativação dos processos inflamatórios e cita o seu potencial como mediador nessa relação (Ouchi et al., 2011). Apesar de ambos os autores salientarem a importância de pesquisas futuras que busquem identificar mediadores, até o momento não foi localizado nenhum estudo que realize o teste estatístico que demonstre o efeito mediador dos níveis séricos de adiponectina nessa relação. Sabendo que o diagnóstico dos TH ainda é exclusivamente clínico, muitas vezes há sub-diagnósticos ou diagnósticos tardios. Isso justifica a relevância da busca por um biomarcador tanto para diagnóstico precoce, como para diferenciação entre eles, que possuem abordagens e tratamentos diferentes.

Dessa maneira, nós temos como hipótese principal que haverá um efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a síndrome metabólica apenas com o transtorno bipolar, em que a diminuição dos níveis de adiponectina irá aumentar o risco de desenvolvimento de TB associado a síndrome metabólica.

5. MÉTODO

5.1 Delineamento

Este é um estudo transversal correspondente à segunda fase de um estudo de coorte de base populacional.

5.2 Caracterização da amostra

Originalmente, foram recrutados 1.560 jovens adultos entre 2007 e 2009. Para tal, dos 448 setores censitários da cidade de Pelotas/RS, 89 foram selecionados aleatoriamente considerando uma população de 97.000 pessoas nessa faixa etária, ambos fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A seleção dos domicílios nos setores sorteados foi realizada segundo uma amostragem sistemática, sendo o primeiro domicílio a residência da esquina pré-estabelecida pelo IBGE como início do setor, o intervalo de seleção foi determinado por um pulo sistemático de dois domicílios entre os sorteados. A descrição completa da primeira fase foi publicada anteriormente (Jansen et al., 2011). A segunda fase ocorreu entre 2012 e 2014, aproximadamente cinco anos após a primeira fase. Todos os jovens que participaram da primeira fase foram convidados a participar da segunda fase.

5.2.1 Critérios de inclusão

- Ter participado da entrevista na segunda etapa;
- Ter aceitado realizar a coleta de sangue e de dados antropométricos.

5.2.2 Critérios exclusão

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

5.3 Variáveis

5.3.1 *Variável dependente*

Tabela 2. Apresentação da variável dependente

Variável	**Tipo de variável**	**Coleta de dados**
Diagnóstico de transtorno de humor	Qualitativa politômica	MINI-PLUS

5.3.2 *Variáveis independentes*

Tabela 3. 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
Nível socioeconômico	Qualitativa politômica ordinal	ABEP
Ocupação atual	Qualitativa dicotômica	Autorrelato
Status De relacionamento	Qualitativa dicotômica	Autorrelato
Uso de medicação psiquiátrica	Categórica dicotômica	Autorrelato
Síndrome metabólica	Qualitativa dicotômica	NCEP
Glicose	Quantitativa contínua	mg/Dl
Colesterol total	Quantitativa contínua	mg/Dl
Colesterol HDL	Quantitativa contínua	mg/Dl
Colesterol LDL	Quantitativa contínua	mg/Dl
Triglicerídeos	Quantitativa contínua	mg/Dl
Adiponectina	Quantitativa contínua	ug/Ml
Interferon Gama	Quantitativa contínua	pg/Ml
Interleucina 1 β	Quantitativa contínua	pg/Ml
Interleucina 2	Quantitativa contínua	pg/Ml
Interleucina 4	Quantitativa contínua	pg/Ml
Interleucina 6	Quantitativa contínua	pg/Ml
Interleucina 10	Quantitativa contínua	pg/Ml
Interleucina 12	Quantitativa contínua	pg/Ml
Interleucina 17	Quantitativa contínua	pg/Ml
Fator de necrose tumoral α	Quantitativa contínua	pg/Ml

ABEP – Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa; MINI-PLUS – Mini International Neuropsychiatric Interview; NCEP- National Cholesterol Education Program.

5.4 Coleta de dados

Todos os participantes incluídos preencheram um questionário sociodemográfico no qual foram coletadas informações sobre idade, sexo, anos de escolaridade, ocupação atual e status de relacionamento. Além disso, a avaliação do nível socioeconômico de todos os participantes foi realizada por meio da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Essa classificação é baseada na soma de bens materiais e escolaridade do chefe da família, em que um "A" se refere ao nível socioeconômico mais alto e um "E" ao nível socioeconômico mais baixo (ABEP, 2008). Os participantes também foram questionados quanto ao uso de medicação psiquiátrica (autorrelato).

Foi administrada a Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS (MINIPLUS), uma entrevista clínica semiestruturada baseada nos critérios do DSM-IV, por psicólogos bem treinados para determinar o diagnóstico de transtorno de humor. Semanalmente foram realizadas reuniões com a equipe de pesquisa para discussão do diagnóstico e para qualquer caso de dúvida quanto ao seu diagnóstico, um psiquiatra foi consultado para confirmação.

Para verificar o abuso/dependência de substância, foi utilizado o instrumento *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST) validado para versão brasileira (Henrique et al., 2004). Sendo 4 o ponto de corte para abuso/dependência de tabaco, maconha, cocaína/crack ou outra substância e 11 para abuso/dependência de álcool.

Foi realizada uma coleta de 10 mL de sangue de cada indivíduo por venipuntura em um tubo de vácuo livre de anticoagulante. O sangue foi imediatamente centrifugado a 3.500 RPM durante 15 minutos, e o soro foi mantido congelado a -80°C até à análise. Foram utilizadas as técnicas de dosagens dos níveis séricos de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides, de acordo com as diretrizes dos fabricantes de kits comerciais da marca Katal Biotecnologica® (MG). Os níveis séricos de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides foram expressos em mg/dL.

Usaremos marcadores periféricos de interesse com os kits comerciais disponíveis e técnicas que o laboratório de Neurociências clínicas da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) possui para realizar as análises bioquímicas da amostra. Através do método de análise multiplex, Sistema Luminex (Luminex, Austin, TX, USA), utilizando o kit High Sensitivity 9-Plex Human ProcartaPlexTM, as citocinas de interesse serão dosadas. Este kit é capaz de mensurar os seguintes biomarcadores: Interferon Gama, Interleucina 1 β, Interleucina 2, Interleucina 4, Interleucina 6, Interleucina 10, Interleucina 12 p70, Interleucina 17A e Fator de

Necrose Tumoral A (TNF- α). E para a dosagem dos níveis séricos de adiponectina foi utilizado o kit comercial da ThermoFisher Scientific (Estados Unidos) e expressos em ug/mL.

Os critérios modificados pelo *National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III (NCEP / ATPIII)* (Grundy et al., 2005) foram utilizados como base para o diagnóstico da síndrome metabólica, pois é amplamente utilizado tanto na prática clínica quanto em pesquisas científicas. Medidas antropométricas foram realizadas para a avaliação da síndrome metabólica, que incluem circunferência da cintura, altura e peso corporal. A circunferência da abdominal foi avaliada com a aproximação de 0,1 cm utilizando uma fita inelástica entre a margem inferior e a crista ilíaca no plano horizontal. A altura do pé foi medida sem calçado com a aproximação de 0,1 cm. O peso foi medido em quilogramas com a variação de 0,1 Kg. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir do peso corporal em quilograma e da altura em metros de acordo com a fórmula: Kg/m^2 (WHO, 2008).

5.5 Análise dos dados

Os dados serão analisados no programa *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versão 20.0.

A análise descritiva será expressa em frequência absoluta e relativa, para as variáveis categóricas. 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. Caso seja necessário, será realizada uma análise ajustada para possíveis fatores de confusão, utilizando a regressão de Poisson.

Será realizada a análise de mediação para avaliar como o efeito da síndrome metabólica impacta nos transtornos de humor devido a alteração dos níveis séricos de adiponectina. Assim como também será realizada a análise de mediação dividindo os transtornos de humor, para verificar se ela apresenta efeito diferente entre os transtornos. Os modelos de mediação serão testados usando a ferramenta de modelagem PROCESS (versão 3.3) para SPSS (Hayes, 2017), que nos permitirá avaliar a mediação para resultados dicotômicos (SM, TH, TB e TDM) e contínua (níveis de adiponectina). Será utilizado o modelo 4 que permite que até 10 mediadores operarem em paralelo, e utilizaremos a abordagem do *bootstrap* para avaliar a significância

estatística da mediação. *Bootstrapping* é um método robusto para teste de hipóteses e estimativa do tamanho do efeito sem fazer pressupostos de distribuição normal (Preacher and Hayes, 2008). Ele estima um parâmetro de reamostragens repetidas de dados com substituição (k=5000) para formar a estimativa de intervalo de confiança (IC) de 95%, se 95% do IC não incluir zero, o resultado é estatisticamente significativo.

5.6 Aspectos Éticos

Todos os participantes que aceitaram participar do estudo, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética 23 em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) sob protocolo número 2008/118.

5.6.1 *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.

5.6.2 *Benefícios*

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

6. CRONOGRAMA

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

7. ORÇAMENTO

Este projeto foi financiado pelo edital PRONEM FAPERGS/CNPq 11/2014 Programa de apoio a núcleos emergentes/FAPERGS/CNPq e pelo edital FAPERGS/CAPES 04/2018 - Programa de bolsas de fixação de doutores – DOCFIX. Portanto, como o estudo vai 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

ABEP, 2008. Critério Brasil - ABEP [WWW Document]. URL https://www.abep.org/criterio-brasil (accessed 1.23.23).

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 Disord. 17, 269–277. https://doi.org/10.1111/bdi.12259

Calkin, C.V., 2019. Insulin resistance takes center stage: a new paradigm in the progression of bipolar disorder. Ann. Med. 51, 281–293. https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1659511

Charles, E.F., Lambert, C.G., Kerner, B., 2016. Bipolar disorder and diabetes mellitus: evidence for disease-modifying effects and treatment implications. Int. J. Bipolar Disord. 4, 13. https://doi.org/10.1186/s40345-016-0054-4

Cyrino, L.A.R., Delwing-de Lima, D., Ullmann, O.M., Maia, T.P., 2021. Concepts of Neuroinflammation and Their Relationship With Impaired Mitochondrial Functions in Bipolar Disorder. Front. Behav. Neurosci. 15.

Dolab, N., Kamkar, M.Z., Amiriani, T., Yuzugulen, J., Marjani, M., Marjani, A., 2020. The association between leptin and adiponectin, and metabolic syndrome components and serum levels of lipid peroxidation in bipolar disorder patients treated with lithium and valproic acid. Heliyon 6, e04553. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04553

Everson-Rose, S.A., Clark, C.J., Wang, Q., Guo, H., Mancuso, P., Kravitz, H.M., Bromberger, J.T., 2018. Depressive symptoms and adipokines in women: Study of women's health across the nation. Psychoneuroendocrinology 97, 20–27. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.07.011

Frankenberg, A.D., Reis, A.F., Gerchman, F., 2017. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. Arch. Endocrinol. Metab. 61, 614–622. https://doi.org/10.1590/2359-3997000000316

Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R.D., Donato, K.A., 2005. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. https://doi.org/10.1161/CIRCULAÇÃOAHA.105.169404

Hayes, A.F., 2017. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach., in: 2ªed. Guilford Press,.

Henrique, I.F.S., De Micheli, D., Lacerda, R.B. de, Lacerda, L.A. de, Formigoni, M.L.O. de S., 2004. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). Rev. Assoc. Médica Bras. 50, 199–206. https://doi.org/10.1590/S0104-42302004000200039

HU, Y., DONG, X., CHEN, J., 2015a. Adiponectin and depression: A meta-analysis. Biomed. Rep. 3, 38–42. https://doi.org/10.3892/br.2014.372

HU, Y., DONG, X., CHEN, J., 2015b. Adiponectin and depression: A meta-analysis. Biomed. Rep. 3, 38–42. https://doi.org/10.3892/br.2014.372

Huang, Y., Li, L., Gan, Y., Wang, C., Jiang, H., Cao, S., Lu, Z., 2020. Sedentary behaviors and risk of depression: a meta-analysis of prospective studies. Transl. Psychiatry 10, 1–10. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0715-z

Jansen, K., Ores, L. da C., Cardoso, T. de A., Lima, R. da C., Souza, L.D. de M., Magalhães, P.V. da S., Pinheiro, R.T., da Silva, R.A., 2011. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. J. Affect. Disord. 130, 328–333. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.10.007

Kawai, T., Autieri, M.V., Scalia, R., 2021. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. Am. J. Physiol.-Cell Physiol. 320, C375–C391. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020

Kemp, D.E., Gao, K., Chan, P.K., Ganocy, S.J., Findling, R.L., Calabrese, J.R., 2010a. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. Bipolar Disord. 12, 404–413. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00823.x

Kemp, D.E., Gao, K., Chan, P.K., Ganocy, S.J., Findling, R.L., Calabrese, J.R., 2010b. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome. Bipolar Disord. 12, 404–413. https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00823.x

Kessing, L.V., Hansen, M.G., Andersen, P.K., 2004. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994-1999. Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci. 185, 372–377. https://doi.org/10.1192/bjp.185.5.372

Kubota, N., Yano, W., Kubota, T., Yamauchi, T., Itoh, S., Kumagai, H., Kozono, H., Takamoto, I., Okamoto, S., Shiuchi, T., Suzuki, R., Satoh, H., Tsuchida, A., Moroi, M., Sugi, K., Noda, T., Ebinuma, H., Ueta, Y., Kondo, T., Araki, E., Ezaki, O., Nagai, R., Tobe, K., Terauchi, Y., Ueki, K., Minokoshi, Y., Kadowaki, T., 2007. Adiponectin Stimulates AMP-

Activated Protein Kinase in the Hypothalamus and Increases Food Intake. Cell Metab. 6, 55–68. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.003

Leo, R., Di Lorenzo, G., Tesauro, M., Cola, C., Fortuna, E., Zanasi, M., Troisi, A., Siracusano, A., Lauro, R., Romeo, F., 2006. Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. Neurosci. Lett. 407, 211–213. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.08.043

Liu, Y.K., Ling, S., Lui, L.M.W., Ceban, F., Vinberg, M., Kessing, L.V., Ho, R.C., Rhee, T.G., Gill, H., Cao, B., Mansur, R.B., Lee, Y., Rosenblat, J., Teopiz, K.M., McIntyre, R.S., 2022. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. J. Affect. Disord. 300, 449–461. https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.110

Luo, Y., He, H., Zhang, M., Huang, X., Fan, N., 2016. Altered serum levels of TNF-α, IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients. Psychiatry Res. 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. Arch. Clin. Psychiatry São Paulo 39, 60–67. https://doi.org/10.1590/S0101-60832012000200004

Maina, G., Salvi, V., Vitalucci, A., D'Ambrosio, V., Bogetto, F., 2008. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. J. Affect. Disord. 110, 149–155. https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.233

McIntyre, R.S., Berk, M., Brietzke, E., Goldstein, B.I., López-Jaramillo, C., Kessing, L.V., Malhi, G.S., Nierenberg, A.A., Rosenblat, J.D., Majeed, A., Vieta, E., Vinberg, M., Young, A.H., Mansur, R.B., 2020. Bipolar disorders. The Lancet 396, 1841–1856. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0

McIntyre, R.S., Danilewitz, M., Liauw, S.S., Kemp, D.E., Nguyen, H.T.T., Kahn, L.S., Kucyi, A., Soczynska, J.K., Woldeyohannes, H.O., Lachowski, A., Kim, B., Nathanson, J., Alsuwaidan, M., Taylor, V.H., 2010. Bipolar disorder and metabolic syndrome: An international perspective. J. Affect. Disord. 126, 366–387. https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.04.012

McIntyre, R.S., Zimmerman, M., Goldberg, J.F., First, M.B., 2019. Differential Diagnosis of Major Depressive Disorder Versus Bipolar Disorder: Current Status and Best Clinical Practices. J. Clin. Psychiatry 80, 20884. https://doi.org/10.4088/JCP.ot18043ah2

Misiak, B., Kowalski, K., Stańczykiewicz, B., Bartoli, F., Carrà, G., Samochowiec, J., Samochowiec, A., Frydecka, D., 2022. Appetite-regulating hormones in bipolar disorder: A

systematic review and meta-analysis. Front. Neuroendocrinol. 67, 101013. https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2022.101013

Misiak, B., Stramecki, F., Kasznia, J., Lis, M., Stańczykiewicz, B., 2019. Adiponectin levels in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology 104, 74–79. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.019

Moreira, A.L.R., Van Meter, A., Genzlinger, J., Youngstrom, E.A., 2017. Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies of Adult Bipolar Disorder. J. Clin. Psychiatry 78, e1259–e1269. https://doi.org/10.4088/JCP.16r11165

Moreira, F.P., Jansen, K., Mondin, T.C., Cardoso, T. de A., Magalhães, P.V. da S., Kapczinski, F., Frey, B.N., Oses, J.P., Souza, L.D. de M., da Silva, R.A., Wiener, C.D., 2016. Biological rhythms, metabolic syndrome and current depressive episode in a community sample. Psychoneuroendocrinology 72, 34–39. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.06.007

Munkholm, K., Braüner, J.V., Kessing, L.V., Vinberg, M., 2013. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. J. Psychiatr. Res. 47, 1119–1133. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.018

NELSON, D.L., COX, M.M., 2019. Princípios de bioquímica de Lehninger.

Ohashi, K., Yuasa, D., Shibata, R., Murohara, T., Ouchi, N., 2015. Adiponectin as a Target in Obesity-related Inflammatory State. Endocr. Metab. Immune Disord. - Drug Targets 15, 145–150. https://doi.org/10.2174/1871530315666150316122709

Ouchi, N., Parker, J.L., Lugus, J.J., Walsh, K., 2011. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat. Rev. Immunol. 11, 85–97. https://doi.org/10.1038/nri2921

Platzer, M., Fellendorf, F.T., Bengesser, S.A., Birner, A., Dalkner, N., Hamm, C., Hartleb, R., Queissner, R., Pilz, R., Rieger, A., Maget, A., Mangge, H., Zelzer, S., Reininghaus, B., Kapfhammer, H.-P., Reininghaus, E.Z., 2019. Adiponectin is decreased in bipolar depression. World J. Biol. Psychiatry 20, 813–820. https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1500033

Preacher, K.J., Hayes, A.F., 2008. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. Behav. Res. Methods 40, 879–891. https://doi.org/10.3758/BRM.40.3.879

Qi, Y., Takahashi, N., Hileman, S.M., Patel, H.R., Berg, A.H., Pajvani, U.B., Scherer, P.E., Ahima, R.S., 2004. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nat. Med. 10, 524–529. https://doi.org/10.1038/nm1029

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. Br. J. 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 systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. J. Psychiatr. Res. 92, 160–182. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.018

Sobel, M.E., 1982. Asymptotic Confidence Intervals for Indirect Effects in Structural Equation Models. Sociol. Methodol. 13, 290–312. https://doi.org/10.2307/270723

Taylor, E.B., 2021. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clin. Sci. 135, 731–752. https://doi.org/10.1042/CS20200895

Vuong, E., Nothling, J., Lombard, C., Jewkes, R., Peer, N., Abrahams, N., Seedat, S., 2020. Peripheral adiponectin levels in anxiety, mood, trauma- and stressor-related disorders: A systematic review and meta-analysis. J. Affect. Disord. 260, 372–409. https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.09.050

WHO, 2023. Depressive disorder (depression) [WWW Document]. URL https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression (accessed 1.22.23).

WHO, 2008. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. URL https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241501491 (accessed 1.23.22).

Wulster-Radcliffe, M.C., Ajuwon, K.M., Wang, J., Christian, J.A., Spurlock, M.E., 2004. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. Biochem. Biophys. Res. Commun. 316, 924–929. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.02.130

Yokota, T., Oritani, K., Takahashi, I., Ishikawa, J., Matsuyama, A., Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Tenner, A.J., Tomiyama, Y., Matsuzawa, Y., 2000. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood 96, 1723–1732. https://doi.org/10.1182/blood.V96.5.1723

PARTE 2 - ARTIGO

Artigo a ser submetido para a revista Journal of Affective Disorders

Fator de impacto: 6,6

A influência mediadora dos níveis de adiponectina entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor

Andressa Schneider Lobato[1], Natália Wirowski[1], Letícia Vasques Bender[1], Isabela Thurow Lemes[1], Taiane de Azevedo Cardoso[2], Thaise Campos Mondin[3], Flavio Kapczinski[5], Luciano Dias de Matos Souza[1], Ricardo Azevedo da Silva[1], Jean Pierre Oses[4], Karen Jansen[1], Fernanda Pedrotti Moreira[1]*

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

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

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

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

5 Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil

***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 o efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor em um estudo de base populacional de adultos jovens na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul. Este é um estudo transversal correspondente à segunda fase de um estudo de coorte de base populacional. Originalmente, foram recrutados 1.560 jovens adultos entre 2007 e 2009. A segunda fase ocorreu entre 2012 e 2014, aproximadamente cinco anos após a primeira fase, e incluiu 1244 indivíduos. O diagnóstico do TH foi avaliado utilizando a Mini Internacional Neuropsychiatric Interview – PLUS. A SM foi definida de acordo com o National Cholesterol Education Program. Para verificar o abuso/dependência de substância, foi utilizado o instrumento Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). Foi realizada coleta sanguínea para posterior mensuração dos níveis de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos, utilizando kits comercialmente disponíveis (Katal Biotecnologica®, MG, Brasil). Através do método de análise multiplex, Sistema Luminex (Luminex, Austin, TX, USA), foram dosados os níveis séricos de adiponectina (ThermoFisher Scientific, Estados Unidos). Os resultados dos níveis séricos de adiponectina mostraram diferenças significativas entre os grupos diagnósticos ($p<0,001$). Ao estratificar a amostra em dois grupos (com SM e sem SM), a análise indicou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p<0,001$). O teste bonferroni post-hoc revelou diferença entre as medianas do grupo TB com o grupo controle ($p<0.001$), bem como com o grupo TDM ($p<0.001$). Na análise de mediação, os resultados indicam que a presença da SM está associada a uma redução dos níveis de adiponectina ($p=0,004$).Após, foi analisada a associação da adiponectina com o TH, sendo que maiores níveis de adiponectina demonstram uma tendência à proteção para transtorno de humor ($p=0,079$). As análises indicam que a presença da SM aumenta o risco de desenvolver TH ($p=0,012$). Já em relação ao diagnóstico de TB, foi observado que o aumento dos níveis de adiponectina foi associado como uma proteção ao TB ($p<0,001$). A análise de mediação sugere que a adiponectina mediou significativamente a relação entre a SM e o TB [log odds: 0,16 (IC95%= 0,032 - 0,35) com efeito mediado de 55%. Os resultados demonstraram um efeito mediador da adiponectina na relação entre a SM e o TB. Essa adipocina demonstra ser um biomarcador diferencial para o diagnóstico de TH.

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos de humor dividem-se em transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar (TB) e se diferenciam pelos sintomas desenvolvidos pelos indivíduos. O TDM é o transtorno psiquiátrico com maior prevalência mundial ao longo da vida, afetando cerca de 280 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2023). O TB apresenta uma prevalência global em adultos de 1 a 7,5% (Moreira et al., 2017). Estudos demonstram que indivíduos com TB apresentam uma diminuição da expectativa de vida de aproximadamente 10 a 20 anos, em comparação a população em geral (McIntyre et al., 2020).

A literatura mostra uma alta prevalência de síndrome metabólica em adultos jovens com TB e TDM, sendo uma prevalência 46,9% e 35,1%, respectivamente, quando comparados com a amostra populacional (22,1%). Diante disso, um dos principais desafios do tratamento de indivíduos com TDM e TB é a presença de comorbidades, especialmente a SM (Moreira et al., 2016). Essa relação ocorre devido ao compartilhamento das vias causais semelhantes. Um exemplo disso é a adiposidade abdominal, que pode levar à inflamação crônica de baixo grau e, consequentemente, ao TH (Kawai et al., 2021).

O tecido adiposo é responsável pela produção da maior parte dos níveis séricos de citocinas inflamatórias, como também das adipocinas (Taylor, 2021). As adipocinas podem ser um mediador nessa relação, por sua função na regulação da produção das citocinas pró e anti-inflamatória. Entre as adipocinas está a adiponectina, que atua sensibilizando outros órgãos para os efeitos da insulina. Portanto, à medida que seus níveis séricos diminuem, a resposta dos órgãos à estimulação da insulina diminui também, levando ao aumento de itens presentes na SM, como a hiperlipidemia, dislipidemia, hiperglicemia, inflamação (Taylor, 2021).

Na presença de obesidade, os níveis séricos de adiponectina são reduzidos, assim como na síndrome metabólica (Misiak et al., 2022; Ohashi et al., 2015; Taylor, 2021). Quando comparados com indivíduos sem TH, tanto o grupo com TDM quanto com TB, apresentam níveis de adiponectina reduzidos (Bai et al., 2014; Luo et al., 2016; Rowland et al., 2018; Sayana et al., 2017). Devido essas evidências descritas da literatura, acredita-se que antes dos indivíduos desenvolverem a SM, eles já possuam uma hipertrofia do tecido adiposo, diminuindo assim os níveis séricos de adiponectina. Com a adiponectina reduzida, aumenta os níveis de neuroinflamação, que são conhecidos por estarem aumentados tanto na SM quanto no TH.

A literatura aborda a importância da investigação do efeito mediador da adiponectina na relação entre a SM e os TH (McIntyre et al., 2010; Ouchi et al., 2011). No entanto, não foi localizado nenhum estudo que realize o teste estatístico para verificação desse efeito mediador,

demonstrando a relevância do presente trabalho. Dessa forma, o objetivo deste estudo é investigar o efeito mediador dos níveis de adiponectina na relação entre a síndrome metabólica e os transtornos de humor em um estudo de base populacional de adultos jovens na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul.

2. METODOLOGIA

2.1. Desenho e participantes do estudo

Este é um estudo transversal correspondente à segunda fase de um estudo de coorte de base populacional. Originalmente, foram recrutados 1.560 jovens adultos entre 2007 e 2009. Para tal, dos 448 setores censitários da cidade de Pelotas/RS, 89 foram selecionados aleatoriamente considerando uma população de 97.000 pessoas nessa faixa etária, ambos fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A seleção dos domicílios nos setores sorteados foi realizada segundo uma amostragem sistemática, sendo o primeiro domicílio a residência da esquina pré-estabelecida pelo IBGE como início do setor, o intervalo de seleção foi determinado por um pulo sistemático de dois domicílios entre os sorteados. A descrição completa da primeira fase foi publicada anteriormente (Jansen et al., 2011). A segunda fase ocorreu entre 2012 e 2014, aproximadamente cinco anos após a primeira fase, e incluiu 1244 indivíduos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (UCPel) sob protocolo número 2008/118.

Para a inclusão no presente estudo, foram considerados apenas aqueles indivíduos que aceitaram ter participado da coleta sanguínea e de dados antropométricos na segunda etapa.

2.2 Coleta de dados e instrumentos

Todos os participantes incluídos preencheram um questionário sociodemográfico no qual foram coletadas informações sobre idade, sexo, anos de escolaridade, ocupação atual e status de relacionamento. Além disso, a avaliação do nível socioeconômico de todos os participantes foi realizada por meio da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Essa classificação é baseada na soma de bens materiais e escolaridade do chefe da família, em que um “A” se refere ao nível socioeconômico mais alto e um “E” ao nível socioeconômico mais baixo (ABEP, 2008). Os participantes também foram questionados quanto ao uso de medicação psiquiátrica (autorrelato).

Foi aplicada a Mini International Neuropsychiatric Interview – PLUS (MINI-PLUS), uma entrevista clínica semiestruturada baseada nos critérios do DSM-IV, por psicólogos treinados para determinar o diagnóstico de transtorno de humor. Semanalmente foram realizadas reuniões com a equipe de pesquisa para discussão do diagnóstico e para qualquer caso de dúvida quanto ao seu diagnóstico, um psiquiatra foi consultado para confirmação.

Para verificar o abuso/dependência de substância, foi utilizado o instrumento *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST) validado para versão brasileira (Henrique et al., 2004). Sendo 4 o ponto de corte para abuso/dependência de tabaco, maconha, cocaína/crack ou outra substância e 11 para abuso/dependência de álcool.

Para a avaliação da presença de síndrome metabólica, foram utilizados os critérios modificados pelo *National Cholesterol Education Program - Treatment Adult Panel III* (NCEP / ATPIII) (Grundy et al., 2005), amplamente utilizado tanto na prática clínica quanto em pesquisas científicas.

2.3 Dados antropométricos

Medidas antropométricas foram realizadas para a avaliação da síndrome metabólica, que incluem circunferência da cintura, altura e peso corporal. A circunferência abdominal foi avaliada com a aproximação de 0,1 cm utilizando uma fita inelástica entre a margem inferior e a crista ilíaca no plano horizontal. A altura foi aferida com indivíduo em pé, sendo medida sem calçado com a aproximação de 0,1 cm. O peso foi aferido em quilogramas com a variação de 0,1 Kg. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado a partir do peso corporal em quilograma e da altura em metros de acordo com a fórmula: Kg / m² (WHO, 2008).

2.4 Análises bioquímicas

No mesmo dia da entrevista, foi realizada uma coleta de 10 mL de sangue de cada indivíduo por venipuntura em um tubo de vácuo livre de anticoagulante. O sangue foi imediatamente centrifugado a 3.500 RPM durante 15 minutos, e o soro foi mantido congelado a -80°C até à análise.

Foram utilizadas as técnicas de dosagens dos níveis séricos de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides, de acordo com as diretrizes dos fabricantes de kits comerciais da marca Katal Biotecnologica® (MG). Os níveis séricos de glicose, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicérides foram expressos em mg/dL.

Através do método de análise multiplex, Sistema Luminex (Luminex, Austin, TX, USA), foi realizada a dosagem dos níveis séricos de adiponectina, utilizado o kit comercial da Thermo Fisher Scientific (Estados Unidos) e expressos em ug/mL.

2.5 Análises estatísticas

A análise dos dados foi realizada no programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 20.0 e o GRAPHPAD PRISM 6.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, EUA). Para a análise das características sociodemográficas e clínicas de variáveis categóricas foi utilizado o teste do x^2, estando representadas por frequências absoluta (n) e relativa (%). Para análise das variáveis numéricas com distribuição normal foi realizada a análise de variância (ANOVA), estando representada por média e desvio padrão. Os níveis séricos de adiponectina apresentaram uma distribuição não normal na curva de Gauss, sendo utilizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste Bonferroni post-hoc, representados por mediana e intervalo interquartil 25/75.

Foi explorado a adiponectina como mediadora da associação entre a síndrome metabólica e o transtorno de humor. A primeira associação testada foi entre a adiponectina e a síndrome metabólica, e logo após, foi testada a associação entre a adiponectina e o transtorno de humor. O mesmo procedimento foi realizado separadamente, de acordo com o grupo de diagnóstico, transtorno depressivo maior e transtorno bipolar. Os modelos de mediação foram testados usando a ferramenta de modelagem PROCESS (versão 3.3) para SPSS (Hayes, 2017), que permite avaliar a mediação para resultados dicotômicos (transtorno de humor atual) e numérico (níveis de adiponectina). Foi utilizado o modelo 4, com abordagem de bootstrap para avaliar a significância estatística da mediação. Bootstrapping é um método robusto para teste de hipóteses e estimativa do tamanho do efeito sem fazer pressupostos de distribuição normal (Preacher and Hayes, 2008). Ele estima um parâmetro de reamostragens repetidas de dados com substituição (k=5000) para formar a estimativa de intervalo de confiança (IC) de 95%, se 95% do IC não incluir zero, o resultado é estatisticamente significativo.

O modelo de mediação é apresentado na Fig. 2. O coeficiente c′ representa o "efeito direto" de X [a variável independente (preditor; neste caso, a síndrome metabólica)] em Y [a variável dependente (desfecho; neste caso, Transtorno de humor)], após controle do efeito de M [a variável interveniente (mediadora; neste caso, níveis de adiponectina)]. O coeficiente *a* representa o efeito da síndrome metabólica na adiponectina e o coeficiente *b* representa o efeito da adiponectina do desfecho. Portanto, o efeito indireto (mediado) da síndrome metabólica no

transtorno de humor é representado como *ab*. Para estimar a proporção do efeito mediado, foi utilizada a equação "{1-[ab/(c' + ab)]}". Por fim, aplicamos um Teste de Sobel (versão Aroian) (Sobel, 1982) para testar se a variável mediadora transporta significativamente a influência de uma variável preditora (X) para uma variável dependente (Y).

Para avaliar o impacto da síndrome metabólica nos níveis de adiponectina, foi empregado análises de regressão linear estimando o coeficiente em □. Entretanto, para avaliar o efeito dos níveis de adiponectina com os transtornos de humor, foram realizadas análises de regressão logísticas tendo como métrica de medida de efeito o log-odds.

3. RESULTADOS

Características sociodemográficas e clínicas da amostra

Um total de 1244 adultos jovens foram incluídos neste estudo. Desses, 67,3% eram controles da comunidade, 25,3% tinham TDM e 7,4% tinham TB. A maioria era do sexo feminino, 58,0% (n=721), caucasiana, 69,9% (n=870), com nível socioeconômico A/B, 52,3% (n=647), com ensino superior ou mais alto, 39,7% (n=494), e a média de idade foi de 25,86 ± 2,15.

Houve uma diferença significativa entre os grupos quanto ao sexo (p<0,001), cor da pele (p=0,008), nível socioeconômico (p<0,001), escolaridade (p<0,001), uso de medicação psiquiátrica (p<0,001), uso de substância ilícita (p<0,001), abuso/dependência de álcool (p=0,002), abuso/dependência de tabaco (p<0,001). A diferença no Índice de Massa Corporal (IMC) entre os grupos revelou-se estatisticamente significativa (p=0,008). A análise estratificada por grupo de diagnóstico destacou que o grupo com Transtorno Bipolar (TB) apresentou média mais elevada de IMC, apresentando 28,15 (±6,72), enquanto na amostra total a média foi de 26,34 (±5,38) (Tabela 1).

Níveis séricos de adiponectina

Os resultados dos níveis séricos de adiponectina mostraram diferenças significativas entre os grupos diagnósticos (p<0,001). Na amostra total, a mediana dos níveis de adiponectina do grupo controle foi de 4,03 (2,83 - 5,47) µg/mL; no grupo com TDM foi de 4,14 (3,08 - 5,64) µg/mL; e no grupo com TB 2,96 (0,69 - 4,99) µg/mL. Ao estratificar a amostra em dois grupos (com SM e sem SM), a análise indicou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (p<0,001). Foi observado que no grupo com SM, a mediana dos níveis de adiponectina

do grupo controle foi de 3,60 (2,46 - 5,15) µg/mL; no grupo com TDM foi de 4,02 (2,29 - 5,16) µg/mL; e no grupo com TB 0,69 (0,39 - 2,06) µg/mL. O teste bonferroni post-hoc revelou diferença entre as medianas do grupo TB com o grupo controle (p<0.001), bem como com o grupo TDM (p<0.001). Entretanto, no grupo sem a SM, análise não foi significativa (p=0,845), sendo a mediana dos níveis de adiponectina do grupo controle de 4,15 (2,92 - 5,58) µg/mL; no grupo com TDM de 4,17 (3,25 - 5,69) µg/mL; e no grupo com TB 4,24 (2,90 - 5,87) µg/mL (Fig. 1).

Análise de mediação

Primeiro, os resultados da regressão (coeficiente *a*) indicam que a presença da SM está associada a uma redução dos níveis de adiponectina [β = -0,50, (IC95%= -0,85, -0,16), t= -2,89, p=0,004] como demonstrado na figura 2.

Após, foi analisada a associação da adiponectina com o TH (coeficiente *b*), sendo que maiores níveis de adiponectina demonstram uma tendência à proteção para transtorno de humor [log odds:-0,07 (IC95%=-0,14 - 0,008) p=0,079]. As análises mostraram o efeito direto da SM no diagnóstico de TH, ou seja, indicando que a presença da SM aumenta o risco de desenvolver TH (coeficiente *c'*) [log odds:0,47 (IC95%=0,11 - 0,85); valor Z de Sobel: 2,52; p=0,012]. No entanto, quando analisado o efeito indireto (com a inclusão do mediador), não houve associação estatisticamente significativa (IC 95%= -0,003 - 0,095).

Ao estratificar a amostra segundo o diagnóstico, não foi observado associação estatisticamente significativa entre os níveis de adiponectina e o TDM, [log odds: 0,02 (IC95%= -0,06 - 0,10) p=0,597]. Portanto, esse transtorno não foi levado para a análise de mediação.

Já em relação ao diagnóstico de TB, foi observado que o aumento dos níveis de adiponectina foi associado como uma proteção ao TB [log odds:-0,31 (IC95%=-0,47 - -0,16) p<0,001]. O efeito direto entre a SM e o TB, não foi estatisticamente significativo (Valor Z de Sobel: 0,414; p=0,679). Em relação ao efeito indireto, a análise de mediação sugere que a adiponectina mediou significativamente a relação entre a SM e o TB [log odds: 0,16 (IC95%=0,032 - 0,35) com efeito mediado de 55%.

4. DISCUSSÃO

No presente estudo, foi investigada a relação entre síndrome metabólica, transtornos de humor e os níveis de adiponectina. Foi observado menores níveis de adiponectina em indivíduos com TB quando comparados ao TDM e controles, sendo ainda mais reduzidos, quando a

amostra foi estratificada pela presença de SM. Dessa maneira, uma análise de mediação foi conduzida, sendo demonstrado que a adiponectina foi um mediador na relação entre a SM e o TB.

A síndrome metabólica tem sido consistentemente associada ao TH. A SM é um conjunto de fatores de risco metabólicos com prevalência estimada de 25% na população geral, sendo mais prevalentes na população com TH (Dolab et al., 2020). Um estudo conduzido por Pedrotti Moreira et al., (2017) avaliando as diferenças na prevalência da SM em adultos jovens com TB e TDM, encontrou, em ambos, maior prevalência de SM (46,9% e 35,1%, respectivamente) quando comparado com a amostra populacional (22,1%).

A relação inversa entre os níveis de adiponectina e a SM foi descrita na literatura (Frankenberg et al., 2017; Misiak et al., 2022; Ohashi et al., 2015, 2015; Taylor, 2021). É descrito também um potencial preditivo do valor da adiponectina sérica para identificar indivíduos com alto risco de desenvolver a SM, quando há a diminuição desse hormônio (Vuong et al., 2020). No nosso estudo, os resultados também colaboram para essa hipótese, pelo fato de que a adiponectina é uma proteína envolvida em diversos processos metabólicos. Estudos demonstram que os níveis séricos de adiponectina é correlacionada negativamente com o IMC (Kemp et al., 2010b), além de estar associada a sensibilização de órgão pela insulina: à medida que seus níveis séricos diminuem, a resposta dos órgãos à estimulação da insulina diminui também, levando ao aumento de itens presentes na SM, como a hiperlipidemia, dislipidemia, hiperglicemia, inflamação (Frankenberg et al., 2017; Taylor, 2021).

A literatura também demonstra níveis reduzidos de adiponectina nos TH. Uma metanálise encontrou nas populações europeias uma associação significativa entre os níveis de adiponectina e a depressão, sendo que os indivíduos com depressão apresentaram níveis mais baixos de adiponectina quando comparados aos indivíduos saudáveis (HU et al., 2015b). Esses índices reduzidos também foram encontrados na população com TB (Platzer et al., 2019). No nosso estudo, os níveis de adiponectina em indivíduos com TH. Porém, ao analisar separadamente por diagnóstico, os níveis de adiponectina mostraram-se reduzidos apenas no TB, quando comparados com o grupo controle e ao grupo com TDM. Para isso, tem-se como hipótese o fato de que as adipocinas desempenham um papel na ativação dos processos inflamatórios, o que poderia justificar sua relação com a teoria da neuroinflamação encontrada em pacientes com com TB e TDM (Cyrino et al., 2021; Ouchi et al., 2011). Contudo, a literatura salienta que no TB a desregulação inflamatória parece ser mais grave, podendo estar relacionado à menores níveis de adiponectina quando comparados a indivíduos com TDM e controles (Bai et al., 2014; Luo et al., 2016; Rowland et al., 2018; Sayana et al., 2017).

É importante ressaltar que não foi localizado na literatura algum estudo que realize o teste estatístico de mediação da adiponectina na relação entre a SM e os TH, entretanto, autores salientam a importância de pesquisas futuras em busca desse mediador. Uma revisão de perspectiva internacional conduzida por McIntyre et al.,(2010) analisou a relação entre a SM e o TB. Nesta revisão, os autores identificaram estudos que citam possíveis mediadores entre a SM e o TB, porém de forma abrangente. Entre eles, podem-se citar fatores comportamentais, econômicos, genéticos e neurobiológicos, como o perfil inflamatório e hormônios metabólicos, como a adiponectina. Um outro estudo também descreve que as adipocinas desempenham um papel na ativação dos processos inflamatórios e cita o seu potencial como mediador nessa relação (Ouchi et al., 2011). Sabendo que o diagnóstico dos TH ainda é exclusivamente clínico, muitas vezes há sub-diagnósticos ou diagnósticos tardios. Isso justifica a relevância do presente estudo, que demonstra um possível biomarcador para diferenciação entre eles, que possuem abordagens e tratamentos diferentes.

No entanto, nossos resultados devem ser interpretados no contexto de algumas limitações. Nosso desenho transversal é uma limitação, pois não permite qualquer interpretação causal. No entanto, os pontos fortes do nosso estudo incluem o uso de uma grande amostra comunitária e instrumentos confiáveis e bem estabelecidos.

5. CONCLUSÃO

Os resultados demonstraram um efeito mediador da adiponectina na relação entre a SM e o TB. Essa adipocina demonstra ser um biomarcador diferencial para o diagnóstico de TH. Contudo, novos estudos são necessários para esclarecer melhor o processo de neuroinflamação dos TH, assim como, para futuras estratégias terapêuticas e pesquisas de diferenciação de transtornos de humor.

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 Bibliográficas

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. Revista brasileira de psiquiatria, v. 22, n. 3, p. 106–115, 2000.

ARNOLD LM. Gender differences in bipolar disorder. Psychiatr Clin North Am. 2003 Sep;26(3):595-620. doi: 10.1016/s0193-953x(03)00036-4. PMID: 14563100.

Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil. São Paulo, 2011. Disponível em: https://www.abep.org/criterio-brasil.

BAI, Y. -M. *et al*. Comparison of pro-inflammatory cytokines among patients with bipolar disorder and unipolar depression and normal controls. Bipolar Disorders, v. 17, n. 3, p. 269–277, 2015.

CALKIN, C. V. Insulin resistance takes center stage: a new paradigm in the progression of bipolar disorder. Annals of Medicine, v. 51, n. 5–6, p. 281–293, 2019.

CHARLES, E. F.; LAMBERT, C. G.; KERNER, B. Bipolar disorder and diabetes mellitus: evidence for disease-modifying effects and treatment implications. International Journal of Bipolar Disorders, v. 4, n. 1, 2016.

COLLINS, S. M.; SURETTE, M.; BERCIK, P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. Nature Reviews Microbiology, v. 10, n. 11, p. 735–742, 2012.

CYRINO LAR, Delwing-de Lima D, Ullmann OM, Maia TP. Concepts of Neuroinflammation and Their Relationship With Impaired Mitochondrial Functions in Bipolar Disorder. Front Behav Neurosci. 2021 Feb 26;15:609487. doi: 10.3389/fnbeh.2021.609487. PMID: 33732117; PMCID: PMC7959852.

DOLAB, N. *et al*. The association between leptin and adiponectin, and metabolic syndrome components and serum levels of lipid peroxidation in bipolar disorder patients treated with lithium and valproic acid. Heliyon, v. 6, n. 7, p. e04553, 2020.

EVERSON-ROSE, S. A. *et al*. Depressive symptoms and adipokines in women: Study of women's health across the nation. Psychoneuroendocrinology, v. 97, p. 20–27, 2018.

FANG H, Judd RL. Adiponectin Regulation and Function. Compr Physiol. 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046. PMID: 29978896.

FRANKENBERG ADV, Reis AF, Gerchman F. Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. Arch Endocrinol Metab. 2017 Dec;61(6):614-622. doi: 10.1590/2359-3997000000316. PMID: 29412387; PMCID: PMC10522055.

GARDNER, H. H. *et al.* The economic impact of bipolar disorder in an employed population from an employer perspective. The Journal of Clinical Psychiatry, v. 67, n. 08, p. 1209–1218, 2006.

GRUNDY, S.M. *et al*. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. American Heart Association, v. 4, n. 4, p. 198-203, 2005.

HAYES, A. F. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. 2ª ed. New York: Guilford Press, 2017.

HU, Y.; DONG, X.; CHEN, J. Adiponectin and depression: A meta-analysis. Biomedical Reports, v. 3, n. 1, p. 38–42, 2015.

JANSEN, K. et al. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. Journal of Affective Disorders, v. 130, n. 1–2, p. 328–333, 2011.

KEMP, D. E. *et al.* Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome: Medical comorbidity and treatment outcome. Bipolar Disorders, v. 12, n. 4, p. 404–413, 2010.

KESSING, L. V.; HANSEN, M. G.; ANDERSEN, P. K. Course of illness in depressive and bipolar disorders: Naturalistic study, 1994-1999. The British Journal of Psychiatry: the Journal of Mental Science, v. 185, n. 5, p. 372–377, 2004.

KUBOTA, N. *et al.* Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. Cell Metabolism, v. 6, n. 1, p. 55–68, 2007.

KUEHNER C. Why is depression more common among women than among men? Lancet Psychiatry. 2017 Feb;4(2):146-158. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30263-2. Epub 2016 Nov 15. PMID: 27856392.

LEO, R. *et al*. Decreased plasma adiponectin concentration in major depression. Neuroscience Letters, v. 407, n. 3, p. 211–213, 2006.

LIU, Y. K. *et al*. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders, v. 300, p. 449–461, 2022.

LIN X, Liu Y, Chen Z, Wei Y, Lin J, Chen C, Lin W, Xu Y. Association between depression and tinnitus in US adults: A nationally representative sample. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2023 Aug 21;8(5):1365-1375. doi: 10.1002/lio2.1134. PMID: 37899867; PMCID: PMC10601571.

LUO, Y. *et al*. Altered serum levels of TNF-α, IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients. Psychiatry Research, v. 244, p. 19–23, 2016.

MAGALHÃES, P. V. S.; FRIES, G. R.; KAPCZINSKI, F. Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. Revista de Psiquiatria Clínica, v. 39, n. 2, p. 60–67, 2012.

MAINA, G. *et al*. Prevalence and correlates of overweight in drug-naïve patients with bipolar disorder. Journal of Affective Disorders, v. 110, n. 1–2, p. 149–155, 2008.

MCINTYRE, R. S. *et al*. Bipolar disorder and metabolic syndrome: An international perspective. Journal of Affective Disorders, v. 126, n. 3, p. 366–387, 2010.

MCINTYRE, R. *et al*. Differential diagnosis of major depressive disorder versus bipolar disorder: Current status and best clinical practices. The Journal of Clinical Psychiatry, v. 80, n. 3, 2019.

MCINTYRE, R. S. *et al*. Bipolar disorders. Lancet, v. 396, n. 10265, p. 1841–1856, 2020.

MISIAK, B. *et al*. Appetite-regulating hormones in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Frontiers in Neuroendocrinology, v. 67, n. 101013, p. 101013, 2022.

MISIAK, B. *et al*. Adiponectin levels in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology, v. 104, p. 74–79, 2019.

MOREIRA, A. L. R. *et al*. Review and meta-analysis of epidemiologic studies of adult bipolar disorder. The Journal of Clinical Psychiatry, v. 78, n. 9, p. e1259–e1269, 2017.

MUNKHOLM, Klaus et al. Citocinas no transtorno bipolar vs. controles saudáveis: uma revisão sistemática e meta-análise. Revista de Pesquisa Psiquiátrica, v. 47, n. 9, pág. 1119-1133, 2013.

MURPHY JA, Byrne GJ. Prevalence and correlates of the proposed DSM-5 diagnosis of Chronic Depressive Disorder. J Affect Disord. 2012 Jul;139(2):172-80. doi: 10.1016/j.jad.2012.01.033. Epub 2012 Mar 3. PMID: 22381955.

NELSON, David L.; COX, Michael M. Princípios de bioquímica de Lehninger. 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

OHASHI, K. *et al.* Adiponectin as a target in obesity-related inflammatory state. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets, v. 15, n. 2, p. 145–150, 2015.

OUCHI, N. *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nature Reviews Immunology, v. 11, n. 2, p. 85–97, 2011.

PAIS ML, Martins J, Castelo-Branco M, Gonçalves J. Sex Differences in Tryptophan Metabolism: A Systematic Review Focused on Neuropsychiatric Disorders. Int J Mol Sci. 2023 Mar 22;24(6):6010. doi: 10.3390/ijms24066010. PMID: 36983084; PMCID: PMC10057939.

PEDROTTI, M F. et al. (2017). Biological rhythms, metabolic syndrome and current depressive episode in a community sample. Psychoneuroendocrinology, 72, 34–39. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.06.007

PLATZER, M et al. "Adiponectin is decreased in bipolar depression." The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry vol. 20,10 (2019): 813-820. doi:10.1080/15622975.2018.150003

PREACHER, K. J.; HAYES, A. F. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. Behavior Research Methods, v. 40, n. 3, p. 879–891, 2008.

QI, Y. *et al.* Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. Nature Medicine, v. 10, n. 5, p. 524–529, 2004.

RATHEESH, A. *et al.* A systematic review and meta-analysis of prospective transition from major depression to bipolar disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica, v. 135, n. 4, p. 273–284, 2017.

ROWLAND, T. *et al.* Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses. The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, v. 213, n. 3, p. 514–525, 2018.

SAYANA, P. *et al.* A systematic review of evidence for the role of inflammatory biomarkers in bipolar patients. Journal of Psychiatric Research, v. 92, p. 160–182, 2017.

TAYLOR, E. B. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. Clinical Science, v. 135, n. 6, p. 731–752, 2021.

TUCCI AM, Kerr-Corrêa F, Dalben I. Social disability in patients with bipolar and unipolar affective disorders, dysthymia and double depression. Rev Bras Psiquiatr 2001;23(2):79-87.doi: https://doi.org/10.1590/S1516-44462001000200006.

VARO, C. et al. Social cognition in bipolar disorder: the role of sociodemographic, clinical, and neurocognitive variables in emotional intelligence. Acta Psychiatrica Scandinavica, v. 139, n. 4, p. 369-380, 2019.doi:10.1111/acps.13014.

VUONG, E. *et al.* Peripheral adiponectin levels in anxiety, mood, trauma- and stressor-related disorders: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders, v. 260, p. 372–409, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Waist circumference and waisthip ratio. 2008. Report of a WHO Expert Consultation,World Health Organization Geneva, Switzerland.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Depression. 2021. Disponível em: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Mental disorders. 2022. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test: manual for use in primary care (ASSIST). Geneva: WHO, 2010. Disponível em https://www.who.int/publications/i/item/978924159938-2

WULSTER-RADCLIFFE, M. C. *et al.* Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. Biochemical and Biophysical Research Communications, v. 316, n. 3, p. 924–929, 2004.

YOKOTA, T. *et al.* Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. Blood, v. 96, n. 5, p. 1723–1732, 2000.

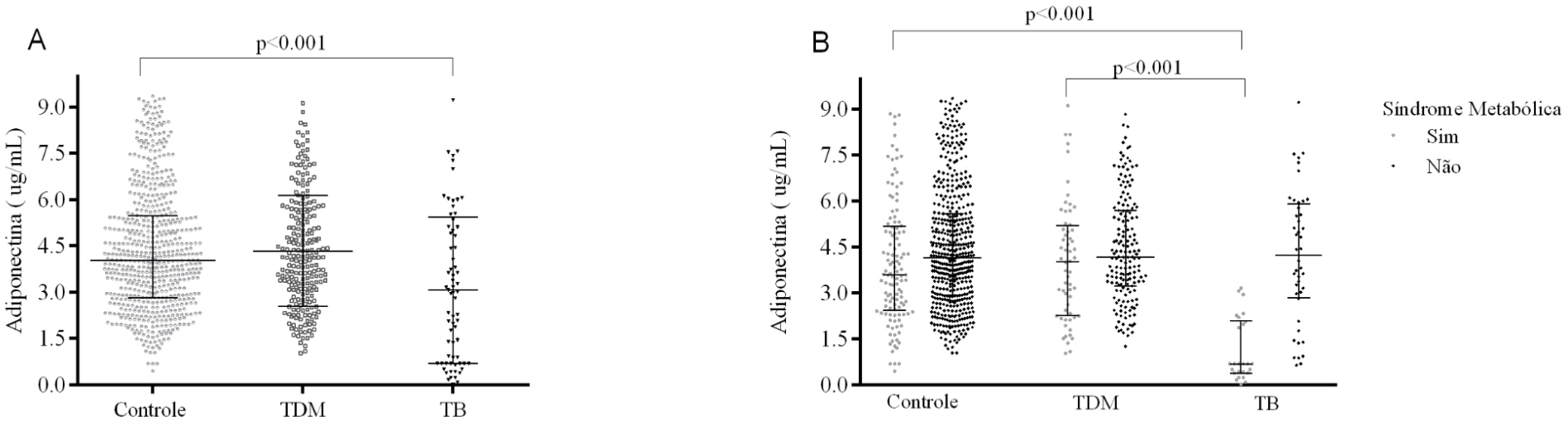

Figura 1. A - Níveis séricos de adiponectina de acordo com os grupos diagnósticos. **B**- Níveis séricos de adiponectina de acordo com os grupos diagnósticos, estratificando por síndrome metabólica.

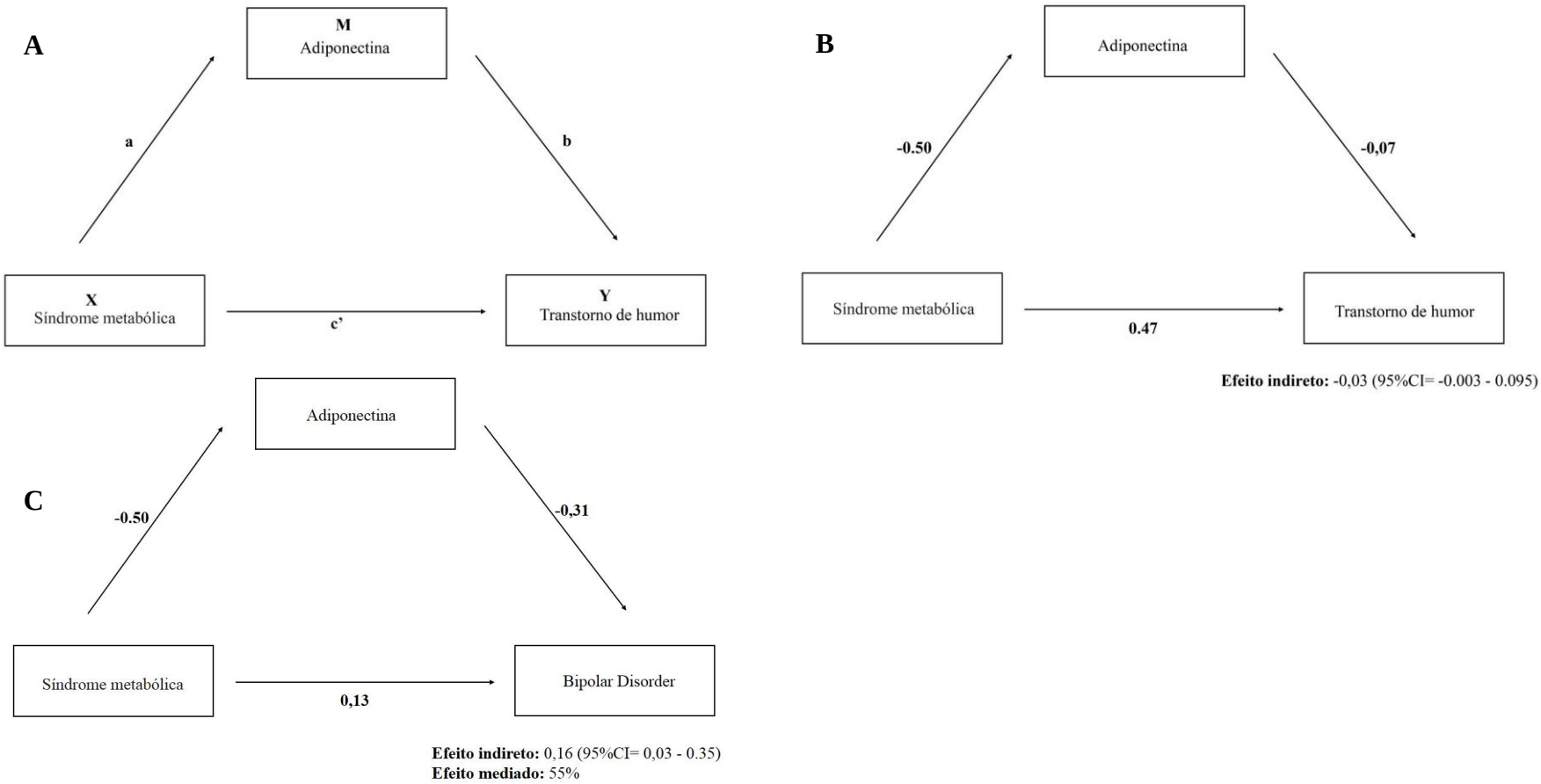

Figura 2. **A**- Diagrama de caminhos para um modelo de mediação. A síndrome metabólica variável independente, a adiponectina é a variável mediadora e o transtorno de humor é a variável dependente. O modelo de mediação divide o efeito total de X sobre Y (c) em duas partes: o efeito indireto de X sobre Y, refletido por (ab), e o efeito direto de X em Y com o efeito do mediador removido, descrito como (c'). As análises foram ajustadas para IMC. **B**- Representa o modelo de mediação com o diagnóstico de transtorno de humor. **C**- Representa o modelo de mediação com o diagnóstico de transtorno bipola

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos participantes da segunda fase do estudo de base populacional. Pelotas. 2012-2014. (n = 1244)

		Grupos diagnósticos			
	Amostra total (n=1244)	**Controle populacional (n=837)**	**TDM (n=315)**	**TB (n=92)**	**p-valor**
Idade (anos) *[a]	25,86 (2,15)	25.82 (2.17)	26.01 (2.14)	25.80 (2.10)	**0,370**
Sexo [b]					**<0,001**
Feminino	721 (58,0)	415 (49,6)	239 (75,9)	67 (72,8)	
Masculino	523 (42,0)	422 (50,4)	76 (24,1)	25 (27,2)	
Cor da pele [b]					**0,008**
Branco	870 (69,9)	609 (72,8)	203 (64,4)	58 (63,0)	
Não branco	374 (30,1)	228 (27,2)	112 (35,6)	34 (37,0)	
Nível socioeconômico * [b]					**<0,001**
Alto (A+B)	647 (52,3)	485 (58,2)	128 (40,9)	34 (37,4)	
Médio (C)	555 (44,8)	335 (40,2)	171 (54,6)	49 (53,8)	
Inferior (D+E)	36 (2,9)	14 (1,7)	14 (4,5)	8 (8,8)	
Escolaridade [b]					**<0,001**
Até médio incompleto	409 (32,9)	242 (28,9)	121 (38.4)	46 (50,0)	
Médio completo	341 (27,4)	235 (28,1)	82 (26,0)	24 (26,1)	
Superior ou mais alto	494 (39,7)	360(43,0)	112 (35,6)	22 (23,9)	
Medicação Psiquiátrica atual [b]					**<0.001**

Não	925 (74,8)	715 (86,0)	171 (54,5)	39 (42,9)	
Sim	311 (25,2)	116 (14,0)	143 (45,5)	52 (57,1)	
Uso de subst. ilícita [b]					**<0,001**
Não	1116 (90,1)	780 (93,4)	264 (84,3)	72 (79,1)	
Sim	123 (9,9)	55 (6,6)	49 (15,7)	9,9 (20,9)	
Abuso de álcool [b]					**0,002**
Não	935 (75,5)	642 (76,9)	238 (76,0)	55 (60,4)	
Sim	304 (24,5)	193 (23,1)	75 (24,0)	36 (39,6)	
Abuso/dependência de tabaco * [b]					**<0,001**
Não	940 (75,9)	667 (79,9)	229 (73,2)	44 (48,4)	
Sim	299 (24,1)	168 (20,1)	84 (26,8)	47 (51,6)	
IMC [a]	26,34 (5,38)	26,31(5,18)	25,92 (5,18)	28,15 (6,72)	**0,008**

[a] Análise de variância (ANOVA), representado por média e desvio padrão
[b] - Análises realizadas através do teste do x^2, representadas por frequência absoluta (n) e relativa (%)
* Variável com missing;
IMC- Índice de massa corporal; TB – Transtorno bipolar; TDM – Transtorno depressivo maior

ANEXO A - CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

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

RESULTADO

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

Número: 2008/118

Título do projeto: *"Fisiopatologia do transtorno do humor bipolar em uma amostra de base populacional"*

Investigador(a) principal: Ricardo Azevedo da Silva

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da UCPel, em reunião datada de 19 de março de 2009, ata nº 02.

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

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

Pelotas, 03 de abril de 2009

Prof. Dr. Ricardo Tavares Pinheiro
Coordenador CEP/UCPel

ANEXO B - 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

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre as dúvidas que você possa ter.

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos compreender quais são os fatores envolvidos na saúde e comportamento dos jovens que podem pré-determinar algumas doenças. Com a coleta de sangue poderemos entender melhor quais são as substâncias envolvidas na determinação de doenças ou transtornos.

Como o estudo será realizado?

Será realizada uma coleta de sangue do seu braço, na qual será retirado 10 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. Esta coleta será realizada por pesquisadores da área da saúde devidamente treinados para tal função.

Existem riscos em participar?

Os riscos ao participar são mínimos, a coleta de sangue pode causar mal-estar passageiro ou mancha roxa no local. O procedimento será feito com material esterilizado e descartável por profissionais da área de saúde. A coleta será feita para que sejam analisadas algumas substâncias que poderão estar alteradas em função dos transtornos de humor.

Itens importantes:

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito. Isto de maneira alguma irá influenciar na qualidade de seu atendimento neste hospital.

O que eu ganho com este estudo?

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores relacionados aos transtornos de humor, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas. Ao saber melhor quais substâncias estão relacionadas à melhora dos transtornos, um tratamento médico mais direcionado pode ser esperado no futuro.

Quais são os meus direitos?

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

DECLARAÇÃO:

Eu, ... declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.

2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O pesquisador me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.

3. Informei o pesquisador sobre medicamentos que estou tomando.

4. Concordo em cooperar inteiramente com o pesquisador supervisor.

5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.

6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.

7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Nome completo do paciente: _____

Assinatura do Paciente: _____

Data: __ / __ / _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Para maiores informações entre em contato com Thaíse Mondin pelo telefone: 81284090 – Karen Jansen pelo telefone: 81186112 – Ricardo Silva 91330050

Coordenador do projeto: Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento

Universidade Católica de Pelotas

Fone: 21288404 - 81228378

ANEXO C - MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW NA VERSÃO PLUS (MINI-PLUS)

M.I.N.I. PLUS

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

Brazilian Version 5.0.0

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

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

Tradução para o português (Brasil) : Patrícia Amorim

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

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

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

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

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

(➔ SIGNIFICA: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **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 ADOTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

1) PARTE 1 DO MODULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO).
3) PARTE 2 DO MODULO "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 SEGUINTES, 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** ?	NÃO	SIM	

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

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

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

SE **A3e = SIM**: PEDIR UM EXEMPLO.
O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE ? ☐ NÃO ☐ SIM

		Episódio Atual		Episódio Passado		
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) pertubaram 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 ?
❒ Não ❒ Sim

b Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem?
❒ Não ❒ Sim

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).

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**
Episódio Depressivo Maior		
Atual		❑
Passado		❑

A9 COTAR **SIM** SE **A7b** = **SIM** E **A7 (SUMÁRIO)** = **NÃO**.

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

	NÃO	**SIM**
Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral		
Atual		❑
Passado		❑

D. EPISÓDIO (HIPO) MANÍACO

(➔ 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 ADOTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

1) PARTE 1 DO MODULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO).
3) PARTE 2 DO MODULO "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 SEGUINTES, 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
			➔		
		D1a OU **D2a** SÃO COTADAS **"SIM"** ?	NÃO	SIM	

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

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

		Episódio Atual		Episódio Passado		
a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante? SE **SIM**: PEDIR UM EXEMPLO. O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE ? ❑ NÃO ❑ 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

		Episódio Atual		Episódio Passado		
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
	D3 (SUMÁRIO): 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 ?
❒ Não ❒ Sim

b Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem?
❒ Não ❒ Sim

NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/ MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA (HIPO)MANIA ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIOCINAIS SE NECESSÁRIO).

D4 (SUMÁRIO): UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA? NÃO SIM INCERTO NÃO SIM INCERTO 12

SE **D4 (SUMÁRIO)** É COTADA **NÃO** PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR **D 3 e D4** PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

D5 Esses problemas duraram pelo menos uma semana E o (a) pertubaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais OU necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? NÃO SIM | NÃO SIM 13
COTAR **SIM**, SE **SIM** NUM CASO OU NO OUTRO

D6 COTAR **SIM** PARA EPISÓDIO HIPOMANÍACO SE:
D3 (SUMÁRIO) = **SIM** E **D4** (SUMÁRIO) = **SIM** OU **INCERTO**
E **D5** = **NÃO**, E NENHUMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM **D3a**.

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	**SIM**
EPISÓDIO HIPOMANÍACO	
Atual	❒
Passsado	❒

D7 COTAR **SIM** PARA EPISÓDIO MANÍACO SE:
D3 (SUMÁRIO) = **SIM** E **D4** (SUMÁRIO) = **SIM** OU **INCERTO**
E **D5** = **SIM** OU UMA IDÉIA DELIRANTE FOI DESCRITA EM **D3a**.

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	**SIM**
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	❒
Passsado	❒

D8 COTAR **SIM** SE:
D3 (SUMÁRIO) E **D4b** E **D5** = **SIM** E **D4** (SUMÁRIO) = **NÃO**

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	**SIM**
Episódio (Hipo) Maníaco devido a condição médica geral	
Atual	❒
Passsado	❒

D9 COTAR **SIM** SE:
D3 (SUMÁRIO) E **D4a** E **D5** = **SIM** E **D4** (SUMÁRIO) = **NÃO**

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
Episódio (Hipo) Maníaco induzido por substância	
Atual	❑
Passsado	❑

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 ?

14 **NÃO** **SIM** ***Ciclagem Rápida***

Episódio Misto

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

15 **NÃO** **SIM** ***Episódio Misto***

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.

16 **NÃO** **SIM** ***Padrão Sazonal***

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 ?

17 **NÃO** **SIM** ***Com remissão completa entre episódios***

ASSINALAR A OPÇÃO QUE SE APLICA

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

GRAVIDADE

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

CRONOLOGIA

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

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

ANEXO D - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA (ABEP)

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/ Ginasial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginasial 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 continua, 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 pelo 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 E - ALCOHOL, SMOKING AND SUBSTANCE INVOLVEMENT SCREENING TEST (ASSIST)

Nome:_____ Registro _____

Entrevistador: _____ DATA:___/___/____

ASSIST - OMS

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

1. Na sua vida qual(is) dessa(s) substâncias você já usou? *(somente uso não prescrito pelo médico)*	**NÃO**	**SIM**
a. derivados do tabaco	0	3
b. bebidas alcoólicas	0	3
c. maconha	0	3
d. cocaína, crack	0	3
e. anfetaminas ou 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**

2. Durante os três últimos meses, com que freqüência você utilizou essa(s) substância(s) que mencionou? *(primeira droga, depois a segunda droga, etc)*	**NUNCA**	**1 OU 2 VEZES**	**MENSALMENTE**	**SEMNALMENTE**	**DIARIAMENTE OU QUASE TODOS OS**
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**

3. Durante os três últimos meses, com que freqüência você teve um forte desejo ou urgência em consumir? *(primeira droga, segunda droga, etc)*)	**NUNCA**	**1 OU 2 VEZES**	**MENSALMENTE**	**SEMNALMENTE**	**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

4. Durante os três últimos meses, com que freqüência o seu consumo de (*primeira droga, depois a segunda droga, etc*) resultou em problema de saúde, social, legal ou financeiro?	**NUNCA**	**1 OU 2 VEZES**	**MENSALMENTE**	**SEMNALMENTE**	**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

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, vermutes, caninha, rum tequila, gin)
c. maconha (baseado, erva, liamba, diamba, birra, fuminho, fumo, mato, bagulho, pango, manga-rosa, massa, haxixe, skank, etc)
d. cocaína, crack (coca, pó, branquinha, nuvem, farinha, neve, pedra, caximbo, brilho)
e. estimulantes como anfetaminas (bolinhas, rebites, bifetamina, moderine, MDMA)
f. inalantes (solventes, cola de sapateiro, tinta, esmalte, corretivo, verniz, tinner, clorofórmio, tolueno, gasolina, éter, lança perfume, cheirinho da 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:

5. Durante os três últimos meses, com que freqüência, por causa do seu uso de (***primeira droga, depois a segunda droga, etc)***, você deixou de fazer coisas que eram normalmente esperadas de você?	NUNCA	1 OU 2 VEZES	MENSALMENTE	SEMNALMENTE	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**

6. Há amigos, parentes ou outra pessoa que tenha demonstrado preocupação com seu uso de ***(primeira droga, depois a segunda droga, etc...)*** ?	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

7. Alguma vez você já tentou controlar, diminuir ou parar o uso de (***(primeira droga, depois a segunda droga, etc...)*** 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

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