UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Fábia Carla da Silva Soares

INFLUÊNCIA DOS EVENTOS DE VIDA ESTRESSORES EM GRUPOS COM PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA TRANSTORNO DE HUMOR

Recife
2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

Fábia Carla da Silva Soares

INFLUÊNCIA DOS EVENTOS DE VIDA ESTRESSORES EM GRUPOS COM PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA TRANSTORNO DE HUMOR

Dissertação apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

Recife
2009

Soares, Fábia Carla da Silva
Influência dos eventos de vida estressores em grupos com predisposição genética para transtorno de humor / Fábia Carla da Silva Soares. – Recife: O Autor, 2009.
58 folhas: il., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2009.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Transtorno de humor. 2. Depressão. 3. Distimia. 4. Transtorno bipolar. I. Título.

616.89	CDU (2.ed.)	UFPE
616.89	CDD (22.ed.)	CCS2009-095

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento

88ª DEFESA

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA FÁBIA CARLA DA SILVA SOARES

No dia 30 de abril de 2009, às 14h, no Auditório do 2° andar do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Gabriela Ferraz Leal, Doutora Professora do Departamento de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco; Maria Tereza Cartaxo Muniz, Doutora Professora do Departamento de Ciências Biológicas da Universidade de Pernambuco e João Ricardo Mendes de Oliveira, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Mestranda FÁBIA CARLA DA SILVA SOARES, sobre a sua Dissertação intitulada **"INFLUÊNCIA DOS EVENTOS DE VIDA ESTRESSORES EM GRUPOS COM PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA PARA TRANSTORNO DE HUMOR"**. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª. Drª. Gabriela Ferraz Leal — Aprovada
Profª. Drª. Maria Tereza Cartaxo Muniz — Aprovada
Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira — Aprovada

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira
Presidente da Banca Examinadora

Profª. Drª. Gabriela Ferraz Leal

Profª. Drª. Maria Tereza Cartaxo Muniz

Oração da serenidade

Concedei-nos, Senhor, a serenidade necessária
Para aceitar as coisas que não podemos modificar,
Coragem para modificar aquelas que podemos,
E sabedoria para distinguir umas das outras...

Dedicatória

Dedico este trabalho à vida, que me proporcionou conhecer e conviver com pessoas maravilhosas: minha mãe Eronilda, meu pai José Luís e meu irmão Bruno, que me passam amor e conforto.

Também gostaria de dedicar este trabalho ao ser humano, que é a causa principal de ter realizado este estudo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por mais uma oportunidade de aprendizado profissional e especialmente pessoal

Ao meu orientador Prof. Dr. João Ricardo, a quem admiro pela inteligência, competência, profissionalismo, por se mostrar sempre à disposição para ajudar nos momentos de dúvidas, dificuldade do trabalho e por se mostrar um amigo nos momentos mais difíceis.

À Universidade Federal de Pernambuco que me proporcionou o crescimento profissional e pessoal. Em especial a todos os professores e funcionários do Programa de Neurociência e Ciências do Comportamento.

Ao Hospital das Clínicas, no qual foi realizado uma das etapas do estudo. Aos médicos e aos funcionários Socorro e Manoel do ambulatório de saúde mental pela ajuda e apoio prestado.

Aos pacientes que contribuíram para esta pesquisa e a construção da mesma.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa que serviu de suporte para a realização deste estudo.

Ao Professor Tetsuo Tashiro que com muita paciência me ajudou na etapa da realização dos testes estatísticos.

Ao Professor Breno Fontes que sempre se mostrou disponível a ajudar.

A Professora Adélia pelo apoio e amizade.

Aos meus colegas da turma pela amizade que construímos e apoiamos uns aos outros durante o programa. Em especial, Jonathas Miranda, Ana Paula Farias, Indira Campos, e em especial à minha amiga Wanessa Fernandes pelo companheirismo e apoio nos momentos mais difíceis.

Aos meus familiares, minha mãe, meu pai e meu irmão, e amigos, em especial Milena Paiva, Roberto Werkaüser, Paulo Lessa, Manuela Souza, Roseane Paz, Rafael Bandeira, Ana Paula, Valéria Ribas e Ana Carla que me ajudaram e torceram para que desse tudo certo.

RESUMO

Os transtornos de humor estão dentre os transtornos psiquiátricos mais prevalentes, sendo a Depressão Maior, a Distimia e o Transtorno Bipolar os quadros mais freqüentemente diagnosticados e estudados. É um grupo de doenças de grande importância mundial, pois acometem milhões de pessoas em todo o mundo, afetando a qualidade de vida e sendo responsável por elevadas taxas de suicídio. O objetivo deste estudo foi analisar o efeito da influência dos eventos de vida estressores (EVEs) e da predisposição genética nos transtornos de humor (Depressão maior, Transtorno afetivo bipolar e Distimia). Foram selecionados 52 pacientes do ambulatório de saúde mental do Hospital das Clínicas, submetidos a dois questionários, para avaliação dos EVEs e do histórico familiar e por último para correlacionar as variáveis foi utilizado o Teste de Spearman. Para fazer uma comparação entre os gêneros, dentro de cada grupo de transtorno foi utilizado o teste de Mann-Whitney e o programa utilizado foi o SPSS. Em todos os grupos a correlação entre o número total dos EVEs e o número total dos episódios se mostrou positiva e a análise feita entre o número de EVEs do primeiro episódio com o risco genético para o grupo de Depressão Maior não se mostrou significativa, porém existiu uma tendência a correlação negativa. Esses resultados preliminares mostraram que existe uma relação entre os EVE's e as três patologias estudadas. No entanto, é preciso mais estudos para melhor esclarecer essa interação entre meio e indivíduo.

Palavras-chaves: Transtornos de humor, eventos de vida estressores (EVEs), predisposição genética, depressão, distimia, transtorno bipolar

ABSTRACT

Mood disorders are amongst the most prevalent psychiatric disorders and the most commonly diagnosed and thoroughly studied syndromes are Major Depression, Dysthymia and Bipolar Disorder. It is a group of diseases of great global importance in public health, affecting millions of people around the world, impairing life quality and presenting high rates of suicide. The objective of this study was to analyze the effect of the influence of stressful life events (SLE) and of the genetic predisposition in the mood disorders (Major Depression, Bipolar Affective Disorder and Dysthymia). 52 outpatients were selected at the mental health unit from the Clinical Hospital of the Federal University of Pernambuco and submitted to two questionnaires for assessment of SLE's and the family history for mental disorders. To correlate the variables analyzed we used the Spearman test and to make a comparison between genders, within each group of disorder, we used Mann-Whitney test and the SPSS program. In all groups the correlation between the total number of SLE's and the total number of episodes was positive and the analysis between the number of SLE's of the first episode with the genetic risk for the group of Major Depression was not significant , but there was a trend towards a negative correlation. These preliminary results showed that there is a relationship between the SLE's and the three diseases studied. However, we need to extend more studies to better clarify this interaction between environment and individual.

Keywords: Mood disorders, life events stressors, genetic predisposition, major depression, dysthymia, bipolar disorder

LISTA DE ABREVIATURAS

CID.....Classificação Estatística Internacional de doenças relacionados à saúde

DD……..depressão dupla

DSM-IV..... Manual de diagnóstico das perturbações mentais

ECA- NIMH……. Estudo da Área de Captação Epidemiológica do Instituto Nacional de Saúde Mental

EEG.....eletroencefalograma

EVEs..... eventos de vida estressores

GTP..... Guanosina Trifosfato

HC.....Hospital das Clínicas

HTTLPR..... .....polimorfismo do promotor da proteína transportadora da Serotonina

NCS.....National Comorbidity Survey

OMS.....Organização Mundial da Saúde

REM.....Rapid Eye Movements

TB..... transtorno bipolar

TDM.....transtorno depressivo maior

TH..... transtornos de humor

TRH-TSH.....hormônio liberador de tireotropina- hormônio estimulador da tireóide

UFPE.....Universidade Federal de Pernambuco

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes com transtornos de humor do ambulatório dos HC-PE 40

Tabela 2 – variáveis correlacionadas (números de eventos do primeiro episódio com a predisposição genética) 41

Tabela 3 – variáveis correlacionadas por gênero (números de eventos do primeiro episódio com a predisposição genética) 41

Tabela 4 – variáveis correlacionadas (números de eventos de todos os episódios com o número total de episódios) 42

Tabela 5 – variáveis correlacionadas por gênero (números de eventos de todos os episódios com o número total de episódios) 42

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**	**11**
2	**REVISÃO DA LITERATURA**	**15**
2.1	**Transtornos de humor: uma visão geral**	**16**
2.2	**Transtorno Depressivo maior**	**21**
2.3	**Transtorno Bipolar**	**23**
2.4	**Distimia**	**25**
2.5	**Genética *vs.* Fatores de vida estressores nos Transtornos de Humor**	**28**
3	**OBJETIVOS**	**34**
3.1	**Geral**	**35**
3.2	**Específicos**	**35**
4	**MATERIAL E MÉTODOS**	**36**
4.1	**Aspectos Éticos**	**37**
4.2	**Seleção dos pacientes**	**37**
4.3	**Aplicação do Questionário estruturado para avaliação dos EVES e a do Questionário para o histórico familiar**	**37**
4.4	**Análise dos dados da aplicação dos questionários**	**38**
4.5	**Análise estatística**	**38**
5	**RESULTADOS**	**39**
6	**DISCUSSÃO**	**43**
7	**CONCLUSÕES**	**48**
	REFERÊNCIAS	**50**
	ANEXOS	**59**

1 INTRODUÇÃO

Os Transtornos de Humor (TH) formam um conjunto de doenças caracterizadas por alterações na esfera cognitiva da afetividade e cuja etiologia ainda não é completamente conhecida. Atualmente a sua gênese tem sido relacionada à influência combinada de fatores estressores ambientais, aos quais estamos expostos diariamente e ao longo da nossa vida, além da predisposição genética, representada pelo histórico familiar de cada paciente (KAPLAN; SADOCK, 2007).

A proposta desta dissertação visa a investigação preliminar deste paradigma na nossa realidade e em pacientes avaliados no ambulatório de Saúde Mental do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Os TH podem ser diagnosticados a partir de sintomas e sinais característicos, mas manifestados em um amplo espectro clínico, indo desde a depressão profunda e com sintomas psicóticos, passando por estados de depressão moderada e irritabilidade, até estados eufóricos brandos ou mesmo de mania plena, também com sintomas psicóticos. Estes termos técnicos são manifestos através de sensações de tristeza, desesperança, irritabilidade, sentimentos de culpa, remorso, auto-acusações, e no pólo oposto, a sensação de bem estar incomum, auto-confiança excessiva, inadequação social, promiscuidade, insônia, agressividade, euforia franca e a exposição excessiva a riscos físicos e financeiros (MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS, 2002).

As mais influentes escolas psiquiátricas, principalmente sediadas na Europa e Estados Unidos, classificam os TH de uma maneira semelhante, em relação aos sintomas mais extremos. No entanto, a Nosologia Psiquiátrica está em franco desenvolvimento, levando agora em consideração não apenas os aspectos descritivos sintomatológicos, mas a sua relação com exames complementares, tais como neuroimagem, genotipagens e análises endocrinológicas e bioquímicas (AKISKAL; PINTO, 1999).

Isto se deu devido ao risco excessivo do ponto de vista metodológico em se classificar de uma maneira semelhante pacientes que apresentam um quadro clínico similar mas que podem estar sendo causados por fatores endógenos e exógenos distintos, tal como ocorreu com as doenças neuromusculares. Até a identificação de padrões de herança específicos e de mutações propriamente ditas, as distrofias musculares eram entendidas como uma mesma entidade nosológica, o que mudou dramaticamente após os primeiros estudos de genética clínica e do advento e popularização das técnicas de biologia molecular (KAPLAN; SADOCK, 2007).

Os TH são parcialmente divididos em Transtornos Depressivos Unipolar (UP), Transtornos Bipolares (TB), TH devido a uma condição médica orgânica ou induzido por substâncias, tais como drogas. A presença de um episódio maníaco já define o Transtorno como Bipolar, diferenciando-o de Depressão isoladamente (MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS, 2002).

Nos últimos 20 anos o diagnóstico de Distimia também se popularizou mais, sendo caracterizada por sintomas depressivos de leve a moderada intensidade e irritabilidade, que geralmente chega a se prolongar por mais tempo que uma depressão profunda. O transtorno é melhor considerado como uma depressão de baixa intensidade, flutuante e duradoura, vivenciada como parte do estado habitual do indivíduo afetado e representando uma intensificação dos traços observados no temperamento depressivo (forma subliminar) (SPANEMBERG; JURUENA, 2004).

Estes estados de ânimo são parte do funcionamento normal do ser humano e de outros animais, no entanto, se considera atualmente patológico o prolongamento destes sintomas por mais de 2 semanas. Visto que podem ser realmente deletérios do ponto de vista da Saúde Pública e até do ponto de vista evolutivo, caso isto se torne mais frequente na realidade da humanidade ou de qualquer grupo animal capaz de modular o humor.

Assim, o cuidado com diagnóstico, tratamento e prevenção destas doenças é fundamental, face à alta morbidade e mortalidade de cada um dos diagnósticos citados até então.

Além dos dramas pessoais típicos de qualquer organismo vivo e que luta para se desenvolver e reproduzir existem os desafios típicos da sua espécie. No caso dos seres humanos, sempre houve a necessidade de uma rápida adaptação, mas que hoje parece se acelerar drasticamente, expondo principalmente as populações de áreas urbanizadas a freqüentes extremos de competitividade, densidade demográfica, violência, espaço para moradia cada vez mais restrito e racionado, mudanças radicais de papeis culturalmente estabelecidos dentro do ambiente familiar, na religiosidade, sexualidade e uso abusivo de drogas. Todos estes fatores, dentre outros, tem sido apontados, repetidas vezes, como fatores facilitadores da depressão (FRANK; PRIEN; JARRET, 1991) e de outros transtornos mentais, inclusive de humor.

Os eventos de vida estressores (EVEs) podem se entendidos como fatos que ocorrem a cada indivíduo, com diferentes níveis de impacto emocional, na integridade física ou material na vida de todas as pessoas, e que podem levá-las a determinados graus de ansiedade, momentaneamente ou a longo prazo.

Os EVEs tendem a apresentar um impacto relevante em diversas doenças humanas, mas principalmente com aquelas mais diretamente afetadas pelo equilíbrio emocional, tal como os transtornos afetivos. No entanto, as doenças cardiovasculares, dermatológicas e auto-imunes também podem ser altamente influenciadas pelos efeitos emocionais desencadeados pelos EVEs. Traços de personalidade, perfil genético, aspectos culturais, experiências prévias e a própria rede de apoio social do indivíduo exposto a um EVE específico serão definitivos para formar uma resultante última que represente o efeito momentâneo, mas também prospectivo de uma determinante vivência estressora. Destas variáveis também dependerá a possibilidade disto resultar em uma manifestação sintomática.

Existem diversos modelos de estudos em genética clínica e molecular com famílias, gêmeos adotados ou não, estudos de ligação e de associação, que tentam explicar a etiologia dos transtornos de humor, relacionando-os a déficit ou alterações dos neurotransmissores, dessensibilização de receptores, genes e polimorfismos genéticos que estariam envolvidos no processo desencadeante dessas doenças.

Essa é uma temática que ainda não existe uma concordância na literatura, por isso é importante explorar como se dá essa relação meio-indivíduo.

Esse tipo de estudo também poderá servir como base pedagógica para que os profissionais de saúde mental, e para que os pacientes se conscientizem da importância dos eventos de vida no controle do desencadeamento e progresso da doença.

Assim, os TH serão vistos de uma maneira integrada em relação à sua gênese, sem passar a falsa impressão que depende apenas de fatores endógenos, mas também dos exógenos.

Ao compreender isto o paciente entenderá que pode exercer um papel ativo na evolução da doença, ao modular sua exposição à EVEs, principalmente aqueles que estão sob seu controle.

Neste estudo piloto pretendemos avaliar a interação indivíduo-ambiente, através da influência dos aspectos genéticos e dos EVEs nestes indivíduos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Transtornos de humor: uma visão geral

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão atinge 121 milhões de pessoas, sendo a causa de 850 mil suicídios por ano em todo o mundo, estimando que a depressão se converterá, em 2020, na segunda causa de incapacidade no mundo, e ficando ainda as doenças isquêmicas (infartes, insuficiência coronária, acidente cerebrovascular em primeiro lugar (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2009).

Além disso, os transtornos de humor (TH) como um todo estão entre os transtornos psiquiátricos mais prevalentes, sendo a Depressão Maior (DM), a Distimia e o Transtorno Bipolar (TB) os diagnósticos mais prevalentes e estudados (MORENO; MORENO, 1995).

Atualmente a importância dos transtornos de humor, sobretudo a depressão, nos contextos de atenção à saúde e sua heterogeneidade na expressão clínica são bem conhecidas (ASSOCIAÇÃO PSIQUIÁTRICA AMERICANA, 1994). Enquanto síndrome, a depressão inclui não apenas alterações do humor (tristeza, irritabilidade, falta da capacidade de sentir prazer, apatia), mas também uma gama de outros aspectos, incluindo alterações cognitivas, psicomotoras e vegetativas (sono, apetite) (DEL PORTO, 1999).

Já o transtorno bipolar é uma doença crônica e grave que afeta cerca de 1,3% da população (RUSH, 2003), se caracterizando por oscilações importantes, estereotipadas, repetitivas e sistemáticas do humor, com recorrência de episódios depressivos e maníacos ao longo da vida.

Em relação à distimia, a prevalência é de aproximadamente 3 a 6% da população em geral (SERRETTI *et al*., 1999; AKISKAL, 1994; NARDI, 1999; KELLER, 1994; AVRICHIR; ELKIS, 2002), sendo uma das condições mais comumente encontradas na prática médica (SERRETTI *et al*., 1999). Esta pode ser entendida como uma forma de depressão crônica, não-episódica, de sintomatologia menos intensa do que as chamadas depressões maiores (AKISKAL, 2001; AKISKAL *et al*., 1995; GRIFFITHS *et al.,* 2000; SERRETTI *et al*., 1999), havendo casos onde o paciente distímico, desenvolve ainda um quadro depressivo simultaneamente, o que é denominado como depressão dupla (BELLINO, 2001). Apesar de apresentar sintomas menos intensos, este quadro não deve ser negligenciado por estar relacionado com intenso sofrimento pessoal, absenteísmo, incapacitação e alto custo individual, social e econômico (GOLBBERG, 1992)

O processo de geração de estados afetivos complexos, isto é, a resposta sentimental e comportamental frente a diferentes estímulos (eventos estressantes) envolve: 1) a identificação do significado emocional do estímulo (estresse), 2) a produção de um estado

afetivo específico em resposta ao estímulo e 3) a regulação da resposta afetiva e comportamental, que envolve a modulação dos processos 1 e 2, passos necessários para a obtenção de uma resposta contextualmente apropriada (PHILLIPS *et al*., 2003).

Estudos têm demonstrado que a regulação do humor envolve uma interação de múltiplos sistemas e que a maioria das drogas efetivas provavelmente não atua sobre um sistema de neurotransmissão particular isoladamente, mas modula o balanço funcional entre os diversos sistemas que interagem (CHEN *et al.,* 1999).

A moderna formulação dos transtornos psiquiátricos envolve a interação de pelo menos quatro elementos-chaves: (1) Vulnerabilidade genética à expressão da doença; (2) eventos estressantes que surgem na vida do indivíduo (tais como divórcio, problemas financeiros etc.); (3) a personalidade do indivíduo, sua capacidade de suportar as adversidades e o apoio social proporcionado pelos outros; e (4) outras influências do ambiente sobre o indivíduo e seu genoma, incluindo vírus, toxinas e várias doenças. Sendo possível que a interação do genoma do indivíduo com o ambiente determine se o transtorno vai permanecer apenas uma possibilidade latente ou se irá se desenvolver, transformando-se em patologia psiquiátrica declarada (STAHL, 1998).

Os Neurotransmissores são substâncias liberadas numa sinapse por um neurônio e que afeta outra célula (neurônio ou um órgão efetor) de maneira específica. São dezenas de neurotransmissores conhecidos ou que se presume terem tal atividade no cérebro (Quadro 1) (STAHL, 1998).

Estudos têm demonstrado alterações na regulação dos sistemas noradrenérgico, serotonérgico, dopaminérgico e colinérgico nos TH (ALDA, 1999; YOUNG *et al.,* 1994).

Quadro1. Neurotransmissores

Aminas
- Serotonina (5-HT)
- Dopamina (DA)
- Noradrenalina (NA)
- Adrenalina (A)
- Acetilcolina (Ach)

Peptídios Pituitários
- Corticotrofina (ACTH)
- Hormônio do crescimento (GH)
- Lipotrofina
- Hormônio estimulante do α-melanócito
- Ocitocina
- Vapopressina

Hormônios Circulantes
- Angiotensina
- Calcitonina
- Glucagon
- Insulina

Hormônios de liberadores Hipotalâmicos
- Fator de liberação da corticotrofina (CRF)
- Hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH)
- Somatostatina
- Hormônio de liberação da tireotrofina (TRH)

Aminoácidos
- ácido gama-aminobutírico (GABA)
- Glicina
- Ácido glutâmico
- Ácido aspártico

Hormônios Intestinais
- Colecistoquinina (CCK)
- Gastrina
- Motilina
- Polipeptídio pancreático
- Secretina
- Substância P
- Peptídio intestinal vasoativo

Peptídios Opióides
- Dinorfina
- β-endorfina
- Meta-encefalina
- Leu-encefalina
- Kiotorfina

Miscelânea de Peptídios
- Bombesina
- Bradicinina
- Carnosina
- Neurotensina
- Prolactina
- Substância K

Stahl, 1998

Existem estudos em diversas áreas buscando explicar as causas dos Transtornos de Humor. Na Neuroquímica, inicialmente foi estudado o mecanismo de ação dos antidepressivos, mais especificamente em relação às alterações agudas sobre os níveis sinápticos dos neurotransmissores na tentativa de estabelecer hipóteses sobre a fisiopatologia dos transtornos do humor. A partir da observação de que essas hipóteses eram muito limitadas na sua capacidade de explicar a fisiopatologia, foram propostas hipóteses mais complexas, focalizando as alterações em múltiplos sistemas de neurotransmissão e as adaptações celulares e moleculares aos medicamentos antidepressivos. A hipótese monaminérgica, propõe que ocorre uma deficiência na quantidade dos neurotransmissores, já a da dessensibilização de receptores afirma que alterações da função dos sistemas neurotransmissores podem ocorrer através da mudança na sensibilidade de receptores pré e pós-sinápticos, sem alteração da quantidade do próprio neurotransmissor (LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

Apesar da gama de alterações observadas no nível dos neurotransmissores e da interação desses com seus receptores, tem-se demonstrado que anormalidades em rotas de sinalização intracelular estão diretamente relacionadas a uma série de alterações nos sistemas de neurotransmissão (MANJI; LENOX, 2000; BEZCHLIBNYK; YOUNG, 2002).

Além disso, enquanto os efeitos bioquímicos do tratamento de transtornos do humor sobre os neurotransmissores na junção sináptica são imediatos (horas), a resposta clínica ocorre mais tardiamente (dias-semanas), salientando a importância central dos eventos intracelulares, envolvendo a regulação da expressão gênica e a plasticidade celular na regulação do humor (MANJI; LENOX, 2000*;* GHAEMI; BOIMAN; GOODWIN, 1999).

A plasticidade neuronal é caracterizada como a capacidade do cérebro produzir respostas adaptativas por meio da geração de novas conexões neurais secundariamente a estímulos internos ou externos (MACHADO-VIEIRA; SOARES, 2007).

Proteínas G (proteínas ligantes de GTP) são moléculas que traduzem o sinal de um receptor transmembrana a ela acoplado para os segundos mensageiros intracelulares. A especificidade da interação do receptor com uma proteína G em particular determina a natureza do mecanismo efetor ao qual o receptor ativado estará acoplado. As proteínas G realizam a transdução de sinal de mais de 80% das moléculas extracelulares de sinalização, incluindo hormônios, neurotransmissores e neuromoduladores. Logo, são interessantes candidatas para anormalidades envolvendo a comunicação entre múltiplos sistemas neurais (GOULD; MANJI, 2002).

Na Neuroimagem, houve uma ampliação do conhecimento da neurobiologia das doenças mentais, permitindo que estudos concluam que estruturas cerebrais como córtex pré-frontal, giro do cíngulo, complexo amídala-hipocampo-giro parahipocampal e gânglios da base estejam envolvidos na fisiopatologia dos transtornos afetivos. Dentre estas estruturas, o córtex pré-frontal, o giro do cíngulo e a região dorso-estriatal poderiam estar particularmente envolvidos na fisiopatologia dos sintomas psicóticos (PÉRICO, 2007).

Estudos realizados independentemente demonstraram agregação familiar das alterações do humor, encontrando maior freqüência de bipolares entre os familiares de bipolares e de unipolares entre os parentes de depressivos unipolares (ANGST, 1966; PERRIS, 1966 apud LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

Em estudos com gêmeos, como os de Middeldorp et al., 2008; Kendler *et al* 1993, e com adotados reforçaram a hipótese de que existe um componente genético na determinação desta enfermidade (LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

Estudos de ligação realizados em pacientes com Transtorno bipolar sugeriram o envolvimento de regiões nos cromossomos 4, 12, 13, 18, 20 21 e 22 (MATHEWS; RÉUS, 2003 apud MICHELON; VALLADA, 2005), resultados mais recentes demonstrados por Middleton et al., (2004 apud MICHELON; VALLADA, 2005) apontam para as regiões 6q22 e 11p11, com alta significância, e regiões dos cromossomos 2, 4, 16 e 20 com menor significância (MICHELON; VALLADA, 2005).

Vários estudos de associação têm sido realizados em biologia molecular, associando polimorfismos de genes à manifestação dos transtornos de humor, como o polimorfismo do promotor da proteína transportadora da Serotonina (5-HTTLPR) (LESCH *et al*., 1996; OLIVEIRA *et al.,* 1998, 2000). Outros polimorfismos tais como nos genes do painel da Interleucina-1(Il-1α, Il-β, Il-1ra) vêm sendo associados a distimia, por terem suas frequências distribuídas diferentemente entre grupos de pacientes e controles (FERTUZINHOS *et al.,* 2004).

Os maiores avanços estão se dando na verdade motivados pelo estudo simultâneo de milhares de genes, através de técnicas de *micro-arrays*, podendo assim avaliar um grande número de amostras biológicas (EVANS *et al*., 2004).

A relação entre etiologia, sintomas, processos bioquímicos, resposta ao tratamento e evolução dos transtornos de humor ou afetivos ainda não é suficientemente bem compreendida (BAHLS, 1999).

O Atlas de Saúde Mental publicado em 2005 pela Organização Mundial de Saúde (OMS) mostra que os recursos mundiais destinados às pessoas que sofrem de transtornos

neuropsiquiátricos são insuficientes para suprir a demanda crescente, e que estes recursos estão distribuídos de maneira desigual no mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005a).

Este mesmo também mostra que muitos países continuam sub-financiando a assistência em saúde mental. Uma quinta parte dos mais de 100 países que disponibilizaram dados para o estudo gasta menos de 1% dos recursos destinados a saúde para a saúde mental. Isso contrasta fortemente com a estimativa da OMS de que 13% da mortalidade se devem aos diversos transtornos neuropsiquiátricos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005a).

No Brasil, apenas 2,5% dos recursos destinados a saúde é para a saúde mental (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2005b).

Estes são alguns dos diversos fatores motivadores para se estender o estudo das questões biológicas, mas também sociais envolvendo os transtornos mentais, dentre eles os TH.

2.2 Transtorno Depressivo maior

O transtorno de humor depressivo maior caracteriza-se por um ou mais episódios depressivos propriamente ditos, isto é, pelo menos duas semanas de sintomas de humor deprimido ou perda de interesse, acompanhados por no mínimo quatro sintomas adicionais de depressão como perda ou ganho significativo de peso, insônia ou hipersônia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de inutilidade, culpa excessiva ou inadequada, capacidade diminuída de pensar ou concentra-se em pensamentos de morte recorrente (MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS-DSM-IV, 2002).

A diferenciação entre pacientes que têm um episódio único de transtorno depressivo maior e pacientes com dois ou mais episódios de transtorno depressivo maior se justifica em razão do curso incerto dos pacientes com apenas um episódio (KAPLAN; SADOCK; GREBB, 2003).

No transtorno depressivo maior, recorrente, o paciente tem que ter vivenciado, pelo menos, seu segundo episódio depressivo e que os diferentes episódios depressivos sejam separados por um período mínimo de dois meses, durante o qual o paciente não teve sintomas significativos de depressão (KAPLAN; SADOCK; GREBB, 2003).

Segundo o National Comorbidity Survey (NCS) a idade média de início da depressão é de 20 anos e a relação mulher/homem é de 2:1, aproximadamente. Um episódio típico não

tratado tem uma duração média de seis meses. A possibilidade da ocorrência de episódios subseqüentes aumenta com o número de episódios. Após o primeiro é de 50%, após o segundo, de 70% e após o terceiro, de 90%. As chances de suicídio estão em torno de 15% dos casos. Por isso, há a necessidade da realização de um diagnóstico precoce, que permita uma rápida intervenção terapêutica, visando abortar os sintomas depressivos, bem como prevenir as recaídas (GOMES DE MATOS, 1999).

Uma vez que depressão maior é comum e tende à remissão e recorrência, a incidência é relativamente alta (LIMA, 1999). Segundo Blazer (1995 apud LIMA, 1999) afirma que a incidência anual de depressão maior encontrada no Estudo da Área de Captação Epidemiológica do Instituto Nacional de Saúde Mental (ECA- NIMH), foi de 1,59% (LIMA, 1999). Uma pesquisa em Lundby (Suécia) mostrou uma incidência anual de depressão de 0,43% em homens e 0,76% em mulheres (LIMA, 1999). Até a idade de 70 anos, a probabilidade acumulativa de um primeiro episódio de depressão foi de 27% para homens e 45% para mulheres, taxas que colocam a depressão como um dos mais importantes problemas de saúde pública (LIMA, 1999).

Ainda de acordo com o estudo ECA, a idade média de começo da depressão maior é em torno de 27 anos (LIMA, 1999). A duração média do transtorno seria de 9 anos. Esses achados são consistentes com outras investigações, que colocam a depressão como uma doença de caráter crônico e de início na terceira década de vida (LIMA, 1999).

Com relação alguns fatores de risco, como ao sexo, estudos epidemiológicos mostraram que as mulheres apresentam cerca de duas vezes mais depressão do que homens. O motivo da depressão unipolar ser mais comum em mulheres que em homens é complexo; de novo, as hipóteses sugeridas variam desde as centradas em aspectos culturais ou psicológicos até as que privilegiam os sistemas hormonais, como os esteróides gonadais ou o eixo tireoidiano (LEIBENLUFT, 1996).

A idade de início situa-se entre 20 e 40 anos, apesar de a depressão também ocorrer na infância. Em relação à raça, no ECA não foram encontradas diferenças. Vários estudos populacionais sugerem que pessoas com baixas escolaridade e renda apresentam maior prevalência de transtornos mentais (LIMA, 1999).

Com relação à situação conjugal, a depressão parece ser mais freqüente entre divorciadas ou separadas, do que entre solteiros e casados, estando também a viuvez recente associada à alta ocorrência de depressão. Esses riscos parecem variar de acordo com o sexo. Mulheres solteiras parecem ser menos suscetíveis à depressão do que casadas, no entanto, com os homens ocorre a situação oposta. As pessoas que moram sozinhas parecem estar em

maior risco para depressão, sugerindo que a existência de suporte social e ausência de conflitos graves parecem ser agentes altamente protetores. Em relação aos eventos, a maioria dos estudos epidemiológicos mostra uma associação entre eventos negativos e depressão maior (LIMA, 1999).

Condições que em longo prazo trazem dificuldades, tais como dificuldades financeiras e nas relações interpessoais, e ameaças permanentes à segurança do indivíduo (morar em uma vizinhança perigosa). Alguns estudos como o ECA sugerem que a ocorrência de depressão maior é cerca de duas vezes maior em comunidades urbanas, o que poderia estar relacionado à maior integração e menor estresse nesses locais (LIMA, 1999).

Por todos esses fatores citados é importante dar atenção ao suporte social, pois ele pode modificar o efeito de estressores sobre as pessoas. Considera-se suporte social uma série de fatores protetores significantes e apropriados, que o ambiente é capaz de prover aos indivíduos, habilitando-os a lidar com estressores ambientais.

2.3 Transtorno Bipolar

O Transtorno Bipolar caracteriza-se pela alternância dos sintomas depressivos e dos episódios ou sintomas maníacos, seguidos ou não de períodos de remissão, sem sintomas.

Na fase depressiva, os sintomas são semelhantes aos de depressão maior. Na fase maníaca ocorre uma expansão do humor, juntamente com sensação de euforia, aumento na auto-estima, hiperatividade e bem-estar. Frequentemente há um acréscimo na libido, o que muitas vezes ocasiona desinibição do comportamento sexual. Apesar desse período ser constituído de muita energia, a maioria dos indivíduos submetidos a ele não conseguem se concentrar em atividades diárias, pois a atenção encontra-se excessivamente ativada, sobretudo para estímulos irrelevantes (LAFER, 1996).

Segundo o DSM-IV 2002, a síndrome maníaca é um período anormal do humor, que se mantém elevado, expansivo ou irritável por no mínimo uma semana, persistindo pelo menos três destes sintomas:

- Aumento da auto-estima ou grandiosidade;
- Redução da necessidade de sono, sentindo-se descansado depois de 2 ou 3 horas de sono;
- Fuga de idéias ou sensação de aceleração dos pensamentos;
- Distração, sobretudo para estímulos externos irrelevantes;
- Aumento da atividade ou agitação psicomotora;

- Participação em atividades prazerosas, mas que apresentam algum tipo de prejuízo como fazer compras compulsivas e realizar investimentos financeiros insensatos.

A CID-10 (1993) além dessas características já citadas anteriormente descreve um aumento na desinibição social, comportamento precipitado, oferecendo riscos ao sujeito e elevação da energia sexual ou indiscrições delas.

O transtorno bipolar pode ser classificado segundo Akiskal e Pinto (1999), como do tipo I, II, III, IV, sendo que o transtorno bipolar do tipo I representa toda amplitude da variação do humor, da mania à depressão, podendo apresentar sintomas psicóticos, como delírios, ou mesmo alucinações. Há um claro prejuízo no curso da vida do indivíduo caso ele não faça tratamento. No transtorno bipolar do tipo II, a fase maníaca é mais suave e curta, sendo chamada de hipomania. Os sintomas são semelhantes, mas não prejudicam a vida da pessoa de modo tão significativo. O transtorno bipolar do tipo III, a fase maníaca ou hipomaníaca é induzida por psicofármacos, geralmente antidepressivos, ou por abuso de álcool e substâncias. E o transtorno bipolar do tipo IV, acomete pacientes que nunca tiveram mania ou hipomania, mas têm uma história do humor um pouco mais entusiástico.

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma doença crônica que afeta cerca de 1,6% da população(1) a prevalência ao longo da vida encontrada nos EUA para o transtorno bipolar do tipo 1 alcança 1%. Na cidade de São Paulo essa prevalência é de 1% (ANDRADE *et al.,* 2002).

Tsuchiya et al. (2003) investigaram a possível associação entre TB e fatores demográficos (sexo, etnia), fatores relacionados ao nascimento (complicações na gestação ou no parto, estação do ano no nascimento, local de nascimento – urbano/rural, ordem de nascimento), antecedentes pessoais (QI pré-mórbido, lateralidade, ajustamento pré-mórbido), fatores sociais (padrão socioeconômico, eventos de vida estressantes), antecedentes familiares (disfunção familiar, perda parental) e história médica pregressa (epilepsia, trauma crânio-encefálico, esclerose múltipla). Associação positiva ocorreu para condição socioeconômica desfavorável, como desemprego ou baixa renda, e estado civil solteiro. Mulheres também apresentam risco aumentado nos três primeiros meses do pós-parto de modo consistente. O restante dos fatores avaliados não mostrou associações com ocorrência de TB.

As desigualdades encontradas nas condições psiquiátricas nos dois gêneros podem ser, em parte, devidas a fatores psicossociais. Por outro lado, uma perspectiva de gênero não é apenas útil porque a fenomenologia e o curso da doença diferem no homem e na mulher, mas também porque a vida reprodutiva da mulher bipolar pode influenciar no curso e tratamento de sua moléstia. Sabe-se que os mecanismos pelos quais os hormônios esteróides influenciam

o humor são múltiplos e importantes. Estariam presentes especialmente durante o período reprodutivo da mulher, concentrando-se no ciclo menstrual, no puerpério e na menopausa (DIAS, 2006).

Dados de uma investigação epidemiológica estimaram a prevalência de mania na vida em 1,7% para as mulheres e 1,8% para os homens (KESSLER *et al.*, 1994). Mulheres bipolares apresentariam um início três a cinco anos mais tardio que os homens e um segundo período de início da doença na quinta década da vida (LEIBENLUFT, 1997; ROBB *et al.*, 1998).

Os dados do National Comorbidity Survey (KESSLER *et al.*,1993 apud DIAS, 2006) sobre o TB tipo I encontrou 38,9% dos homens e somente 4% das mulheres com mania pura sem episódio depressivo anterior. No entanto, para outros autores (GOODWIN; JAMISON, 1990; KESSLER *et al.*, 1993; HENDRICK *et al.*, 2003 apud DIAS, 2006), os episódios de mania seriam tão freqüentes nas mulheres quanto nos homens: elas apresentariam episódios mais curtos e menos graves, levando a internações mais breves e menos freqüentes. Tal fato refletiria a tendência a internar mulheres em mania, segundo esses autores (DIAS, 2006).

O suicídio, porém, seria mais comum em homens bipolares. Em uma pesquisa sobre suicídios na Finlândia, durante um ano, encontrou-se que 58% (n = 18) das vítimas com diagnóstico de TB eram masculinas (ISOMETSA *et al.*, 1995). O risco aumentado de suicídio entre homens bipolares pode se associar ao maior risco destes para dependência de álcool, como comorbidade (DIAS, 2006).

Pode-se dizer que a evolução de bipolares femininas com mais episódios depressivos é bastante controversa. Existem estudos que apontam que os achados favorecem mais depressões na mulher. Mas outros entendem que, diante de tantos resultados opostos, nada se pode concluir sobre o assunto.

2.4 Distimia

O transtorno distímico apresenta uma alta prevalência tanto em comunidades quanto em amostras ambulatoriais, com proporção de 3%-6% (KESSLER *et al*., 1994; WEISSMAN *et al*., 1988 apud SPANEMBERG; JURUENA, 2004) e 22%-36% (KLEIN *et al*., 1989; MARKOWITZ *et al*., 1992 apud SPANEMBERG; JURUENA, 2004), respectivamente. A etiologia da distimia é complexa e multifatorial, estando envolvidos mecanismos etiológicos biológicos e psicológicos (SPANEMBERG; JURUENA, 2004).

A distimia é uma forma de depressão crônica, não-episódica, de sintomatologia menos intensa do que as chamadas depressões maiores (AKISKAL, 2001). O padrão básico desses pacientes é um baixo grau de sintomas, os quais aparecem insidiosamente, na maioria dos casos antes dos 25 anos (AKISKAL, 1994). Apesar dos sintomas mais brandos, a cronicidade e a ausência do reconhecimento da doença fazem com que o prejuízo à qualidade de vida dos pacientes seja considerado maior do que nos demais tipos de depressão (NARDI, 1999).

De maneira anedótica, alguns autores referem que os pacientes com transtorno distímico podem ser freqüentemente sarcásticos, niilistas, rabugentos, exigentes e queixosos (SPANEMBERG; JURUENA, 2004).

Segundo o DSM-IV (2002), para diagnosticar a distimia em adultos são necessários dois anos de período contínuo predominantemente depressivo, durante essa fase o indivíduo não pode ter passado mais de dois meses sem os sintomas depressivos. Para tal diagnóstico é necessário que o paciente apresente sentimento de tristeza prolongado e pelo menos mais dois outros sintomas como falta de apetite ou apetite em excesso, insônia ou hipersonia, falta de energia ou fadiga, baixa da auto-estima, dificuldade de concentração, diminuição da capacidade de tomar decisões ou sentimento de falta de esperança.

Diferentemente dos casos de depressão grave, na distimia apesar dos sintomas de cansaço, preocupação, insônia e depressão, os indivíduos conseguem atender às exigências básicas do cotidiano (CID-10, 1993).

Tanto o CID-10 quanto o DSM-IV, a despeito de suas diferenças, consideram a distimia como um transtorno afetivo, unipolar, crônico (pelo menos 2 anos), com início precoce ou tardio, com sintomas menos intensos que os observados em um episódio depressivo e com sintomas que incluem insônia, baixa energia e fatigabilidade, baixa auto-estima, diminuição da capacidade de concentração e perda de interesse e prazer (CASTEL; SCALCO, 1997).

Em um determinado momento no curso da distimia, o nível de sintomas é normalmente leve. Ao longo do tempo, no entanto, indivíduos com o transtorno distímico experimentam um aumento cumulativo dos sintomas e mais tentativas de suicídio e internações do que pessoas com episódio depressivo maior (KLEIN *et al.,* 2000).

Kocsis (1998) observou que embora a maioria dos casos de distimia inicie numa idade precoce, uma porcentagem significante dos casos iniciava tardiamente, depois dos 50 anos. Ainda outros estudos descreveram um início tardio acima dos 65 anos (DEVANAND *et al.,* 1994). Mais estudos observaram que o início precoce da distimia é mais freqüente entre mulheres, que muitas vezes têm episódios de depressão maior sobreposta; esses pacientes

possuem uma maior proporção de familiares com transtornos afetivos (BARZEGA *et al*., 2001).

Barzega et al. (2001) estudaram características clínicas da distimia em relação à idade de início, encontrando relação entre eventos estressantes (doença, separações) anteriores ao transtorno e distimia de início tardio, sugerindo uma ligação etiológica. Neste mesmo estudo foi encontrada a relação entre início precoce da distimia e comorbidades como TDM, transtorno do pânico e fobia social, além de uma maior duração da doença.

Bellino et al. (2001), também encontraram relação entre eventos estressantes e distimia de início tardio. Os autores encontraram maior taxa de transtornos de personalidade em distímicos de início precoce, sugerindo que esse tipo de distimia esteja mais relacionado com anormalidades de personalidade, enquanto que a distimia tardia estaria relacionada a eventos (gatilhos) estressores.

A distimia foi associada com menor idade de início do que o TDM, assim como maior risco total para algum subseqüente transtorno afetivo, principalmente para o TDM e o transtorno bipolar (KOVACS, 1994).

Um estudo sugeriu uma nova classificação endofenotípica, com dois tipos de distimia. O primeiro tipo, a chamada "distimia ansiosa", é caracterizada por baixa auto-estima e insegurança. Sua etiologia está relacionada à deficiência de serotonina, e ela está relacionada à resposta a um estresse percebido (perda ou trauma passado, sensibilizador para um estresse futuro). Esses indivíduos são mais impulsivos e cometem mais freqüentemente tentativas de suicídio (mas com menor letalidade), tendendo a buscar ajuda. Este tipo é mais comum em mulheres, que tendem a automedicar-se com drogas ansiolíticas, como benzodiazepínicos, maconha, álcool e, mais comumente, abuso de comida (comportamento bulímico e/ou ganho de peso). Alguns desses pacientes exibem transformação para transtorno bipolar do tipo II (NICULESCU III; AKISKAL, 2001).

O segundo tipo de distimia proposto é a "distimia anérgica", caracterizada por baixa energia, baixa reatividade e anedonia. Essa inércia psicomotora está etiologicamente relacionada com baixos níveis de dopamina. Esses pacientes são mais freqüentemente do sexo masculino, têm menor interesse sexual, são menos impulsivos, apresentam hipersônia e diminuição da fase REM do sono e tendem a não buscar ajuda. Uma parcela desses pacientes tende à automedicação com drogas estimulantes de abuso, como metanfetamina, cocaína, nicotina e cafeína. Alguns pacientes exibem transformação para transtorno bipolar do tipo I (NICULESCU III; AKISKAL, 2001).

Em um estudo foi demonstrado que 75% das pessoas com distimia relataram terem experimentado períodos de depressão maior em algum momento de suas vidas (KELLER *et al.*, 1995)

Klein (2008) em um estudo que acompanhou pacientes por um período de 10 anos concluiu que fatores demográficos, clínicos, histórico familiar, e variáveis adversas (um histórico de relacionamento maternal pobre na infância e uma história de abuso sexual na infância), todos contribuem para predizer a longa trajetória da distimia e o resultado de depressão dupla.

A maioria dos pacientes distímicos irá desenvolver, em algum momento da vida, episódios de TDM (MOERK; KLEIN, 2000), sendo que alguns trabalhos mostram que quase todos o terão (KLEIN *et al.*, 2000; HAYDEN; KLEIN, 2001). A concomitância dessas duas patologias é denominada "depressão dupla" (DD) (KLEIN *et al.*, 2000; HAYDEN; KLEIN, 2001). Episódios estressantes de vida são importantes desencadeadores de DD em pacientes distímicos (MOERK; KLEIN, 2000). A estimativa de risco para o primeiro episódio de TDM em pacientes distímicos em 5 anos foi de 76,9%. Os autores concluem que a distimia é uma condição crônica com um curso prolongado e com alta taxa de recaída. Embora pacientes com transtorno distímico tendam a apresentar sintomas leves a moderados, em uma perspectiva longitudinal a condição é severa (KLEIN *et al*., 2000).

Brunello et al. (1999), sugerem que, apesar da apresentação típica distímica ser na forma unipolar, cerca de um terço dos casos podem ter ligação com o espectro bipolar. Assim como o transtorno depressivo maior (TDM), a distimia é duas vezes mais comum em mulheres do que em homens (NARDI, 1999), e também é mais comum em pessoas solteiras (KLEIN *et al.*, 2000; HAYDEN; KLEIN, 2001).

2.5 Genética *vs.* Fatores de vida estressores nos Transtornos de Humor

Há hipóteses de que várias interações ambientais afetem a expressão das informações presentes no genoma. Estas incluem experiências de vida precoces que levam a pessoa a desenvolver padrões de adaptação que juntos formam sua personalidade, ou, em alguns casos, o transtorno de personalidade. Além disso, existem experiências da vida adulta que o indivíduo vivencia a partir da interação social com o ambiente, incluindo eventos comumente chamados de "estressores", tais como divórcio, morte de ente querido, dificuldades financeiras e problemas médicos. Finalmente, o ambiente proporciona influências

bioquímicas sobre o genoma, tais como exposição a vírus, toxinas ou doenças (STAHL, 1998).

Traços da personalidade podem ser influenciados geneticamente (p. ex., impulsividade, timidez) ou determinados pelo ambiente por meio de experiências vivenciadas nas fases iniciais do desenvolvimento da criança. Os traços de personalidade geram capacidades de adaptação que podem amortecer o impacto de eventos ocorridos na vida adulta ou exacerbar o impacto destes eventos sobre o genoma do indivíduo. A capacidade de o indivíduo suportar os eventos estressantes ou até mesmo crescer e prosperar quando exposto a eles (ou desestruturar-se e desenvolver transtorno mental) pode ser o produto de quais eventos vitais ocorrem e da capacidade de adaptação e do apoio social existente antes de os eventos de vida atuarem sobre o genoma. Além disso, o genoma pode ser robusto ou vulnerável, e a particular vulnerabilidade pode explicar por que algumas pessoas desenvolvem depressão, outras, transtorno obsessivo compulsivo e outras nenhum transtorno, na presença de experiências de vida e personalidades semelhantes (STAHL, 1998).

Os fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos de humor incluem a vulnerabilidade genética e os estressores psicossociais globais, que podem deflagrar conjuntamente a ocorrência de episódios completos. Há que se observar que os estressores psicossociais deflagram os episódios iniciais, mas não possuem influência significativa como fatores precipitantes em episódios subseqüentes (POST, 2005).

Tucci et al. (2001) estudaram níveis de ajuste social em diferentes subcategorias de transtornos afetivos (bipolar, unipolar, distimia e DD) e demonstraram que os eventos estressantes foram relacionados ao início e à recorrência de todas as categorias de transtornos afetivos. A qualidade emocional do ambiente familiar foi considerada como preditiva do curso dos transtornos afetivos.

Em vários estudos em depressão maior, uma das variantes que tem sido mais consistentemente implicada no desencadeamento dessa patologia foi os eventos de vida estressores (EVEs). Inclusive estudos apontaram que existe um aumento significante dos eventos nos seis meses que antecedem o início de um episódio de depressão maior (BROWN; HARRIS, 1989; KESSLER, 1997).

Os eventos de vida estressores têm sido diferenciados em dependentes e independentes. Os dependentes apresentam a participação do sujeito, ou seja, dependem da forma como o sujeito se coloca nas relações interpessoais, como se relaciona com o meio, onde seu comportamento provoca situações desfavoráveis para si mesmo. Os eventos de vida estressores independentes são aqueles que estão além do controle do sujeito, independem de

sua participação, sendo inevitáveis, como por exemplo, a morte de um familiar ou a saída de um filho de casa como parte do ciclo vital de desenvolvimento (SILBERG *et al.,* 2001).

Kendler e Eaves (1986) sugerem que a associação é devida à causalidade recíproca ou, alternativamente, a um terceiro fator que influencia o risco de exposição a eventos da vida, bem como para a depressão. Assim como um terceiro fator poderia representar uma suscetibilidade genética, constituindo uma forma de correlação gene-ambiente, que pode surgir quando existe controle genético de exposição a eventos ambientais e, quando estes genes sobrepõem os genes que influenciam a depressão em si.

Um dos estudos que encontrou apoio para a correlação gene-ambiente sugere que poderia ser explicada por genes que influenciam traços de personalidade associados com depressão (KENDLER *et al*., 1999). Esta hipótese foi mais tarde confirmada para neuroticismo, extroversão e abertura para a experiência (SAUDINO *et al*., 1997; KENDLER *et al*., 2003).

Kendler et al (1995) investigaram a relação entre eventos de vida estressantes e o início de depressão em gêmeas. Eles encontraram que o risco de início de um episódio de depressão no mês seguinte a ocorrência de algum dos quatro tipos de eventos sérios (morte de um parente próximo, assalto, divorcio ou término de um relacionamento, sérios conflitos conjugais) foi mais elevado naqueles que tem um maior risco genético. Esses resultados indicam que a susceptibilidade genética aumenta a sensibilidade individual para o impacto psicológico dos eventos de vida estressantes.

Com esse tipo de estudo, se verificou que a exposição a eventos de vida estressores é substancialmente influenciada por fatores genéticos. Alguns indivíduos não se expõem a eventos de vida estressores ao acaso, mas apresentam uma tendência para selecionar situações com maior probabilidade em se constituir num evento de vida estressor (KENDLER; KARKOWSKI; PRESCOTT, 1999; KENDLER; KARKOVSHI, 1997). Os fatores de risco genéticos para eventos de vida estressores se correlacionam positivamente com os fatores de risco genéticos para depressão maior. Então um conjunto de traços geneticamente influenciados aumenta a probabilidade de o indivíduo selecionar para si situações de alto risco ambiental que se constituam em eventos de vida estressores, o que aumenta sua vulnerabilidade para o surgimento de depressão maior. Inclusive foi demonstrado que os eventos de vida estressores dependentes exercem uma maior influência para o desencadeamento da doença (KENDLER; KARKOWSKI; PRESCOTT, 1999)

Outro estudo observou a interação de episódios depressivos prévios e eventos de vida estressores em grupos com alto e baixo risco genético. Demonstrando uma forte associação

entre a ocorrência de eventos de vida estressores e o início da depressão em indivíduos com um menor risco genético, no qual não sofreram episódios depressivos prévios (KENDLER; THORNTON; GARDNER, 2001)

Em uma amostra de pares de gêmeas australianas, o estado civil foi apontado como efeito moderador sobre a expressão das influências genéticas e ambientais sobre os sintomas de depressão (HEATH *et al*., 1998). A influência genética representou um maior efeito nos sintomas da depressão em gêmeas solteiras do que naquelas envolvidas em um relacionamento estável, ou seja, ter um casamento ou um relacionamento estável reduziu o impacto das influências genéticas sobre sintomas psiquiátricos (TSUANG *et al*., 2004). Porém é importante ressaltar como se encontra a relação dos indivíduos neste relacionamento (casamento), pois o efeito que poderia ser de suporte social passaria a ser de estressor.

Ouros estudos indicam que eventos de vida graves independentes são tão comuns antes de depressão bipolar como são antes de depressão unipolar, e que prevêem aumentos de depressão. Muitos episódios depressivos, porém, podem se manifestar sem o desencadeamento de um evento de vida negativo. Eventos de vida graves independentes não são comuns antes de episódios maníacos e não prevêem aumento de mania para a maioria das pessoas com transtorno bipolar. Outros tipos de eventos da vida, porém, têm sido consistentemente encontradas para preceder mania. Pessoas relataram mais eventos de vida que perturbam o planejamento na semana anterior a um episódio de mania do que ocorridos um ano antes ao episódio de mania (JOHNSON, 2005).

Outros estudos foram realizados associando eventos de vida estressores ao transtorno afetivo bipolar e a distimia. Demonstrando que independente do histórico familiar os eventos de vida estressores aumentam a tendência para Transtorno de humor em crianças de pais com Transtorno bipolar, mas esta influência diminui progressivamente ao longo da doença (HILLEGERS *et al*., 2004).

Em uma análise preliminar com uma amostra de filhos com pais bipolares, os eventos de vida estressores dependentes provocaram o início dos transtornos de humor. Porém, essa associação desapareceu depois de um ajustamento de sintomas depressivos anteriores, indicando que a associação entre os eventos e as doenças é provavelmente falsa (WALS *et al*., 2005).

Em relação à distimia, um estudo demonstrou que uma porcentagem significativamente alta de pessoas que desenvolve tardiamente a distimia passou pelo menos por um evento de vida estressor no ano anterior ao início da doença (BARZEGA *et al*., 2001).

O estresse parece ser um dos principais fatores ambientais que predispõem um indivíduo à depressão. Em cerca de 60% dos casos, os episódios depressivos são precedidos pela ocorrência de fatores estressantes, principalmente de origem psicossocial (POST *et al.*, 1992). Além disso, a conhecida influência de fatores genéticos no desenvolvimento da depressão poderia ser decorrente de um aumento da sensibilidade a eventos estressantes (KENDLER *et al.*, 1995).

Angst, em 1966 na Suíça, e Perris, no mesmo ano, na Suécia, independentemente, apresentaram os primeiros resultados de estudos sistemáticos em famílias, utilizando a subdivisão de Leonhard. Ambos demonstraram agregação familiar das alterações do humor e, mais ainda, validaram a subdivisão da psicose maníaco-depressiva, encontrando maior freqüência de bipolares entre os familiares de bipolares e de unipolares entre os parentes de depressivos unipolares. A maioria dos estudos que se seguiram concorda com esses autores tanto na agregação familiar quanto na subdivisão. Os resultados desses estudos em famílias de pacientes com transtorno do humor podem ser resumidos assim:

1. Risco de parentes em primeiro grau de indivíduos não afetados, representativos da população geral, é de quase 1% para doença bipolar e de cerca de 5% para depressão unipolar.
2. Quando comparamos este risco com o dos parentes em primeiro grau de pacientes com depressão observamos que o risco para doença depressiva unipolar está aumentado em aproximadamente três vezes, enquanto o risco de transtorno bipolar nestes familiares é quase o mesmo da população geral.
3. Finalmente, quando comparamos o grupo de familiares de indivíduos da população geral com o grupo de parentes em primeiro grau de portadores de transtorno bipolar, verificamos que o risco para a depressão unipolar está aumentado em três vezes, enquanto o risco para doença bipolar nestes parentes está aumentado em cerca de sete vezes (LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

Estudos recentes de polimorfismos genéticos demonstram que o lócus da região promotora do gene da proteína transportadora da serotonina (5-HTTLPR) pode implicar uma associação entre um grupo de indivíduos que são particularmente vulneráveis a eventos de vida estressores (STEIN; SCHORK; GELERNTER, 2008; CERVILLA *et al.*, 2007).

No que se refere aos aspectos genéticos, o polimorfismo do promotor da proteína transportadora da serotonina (5-HTTLPR) tem sido o principal fator de risco associado com os transtornos afetivos, principalmente em estudos multicêntricos e quando associados aos eventos de vida estressores (LESCH *et al.*, 1996; OLIVEIRA *et al.*, 1998; OLIVEIRA *et al.*, 2000).

O polimorfismo da região reguladora do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR) consiste em uma variação de 44 pares de base, gerando fragmentos mais longos (L) e mais curtos (s), sendo que este último diminui o nível de expressão desta proteína. A presença do(s) alelo(s) curto(s) até então tem sido apontado como fator de risco para depressão, sobretudo em pessoas que vivenciaram fatos estressantes (WILLEIT *et al.*, 2003; CASPI *et al.*, 2003).

Estudos demonstraram que a presença de eventos adversos apresentavam um impacto mais significativo no inicio da depressão em indivíduos com o genótipo ss do que os sl ou ll do polimorfismo do gene 5-HTT, concluindo que o genótipo 5-HTTLPR é um preditor de inicio de depressão maior, quando o indivíduo é submetido a eventos de vida estressores (WILHELM *et al.*, 2006).

Um estudo investigou a relação do gene que codifica a molécula transportadora da serotonina e a ocorrência de maus-tratos na infância, e a relação deste gene com a incidência de transtornos depressivos na idade adulta diante de condições adversas, observou que apenas os participantes que apresentavam pelo menos uma cópia do alelo curto (ss ou sl) dessa molécula transportadora manifestaram sintomas depressivos (CASPI *et al.*, 2003).

Ainda neste estudo pôde-se verificar que as pessoas que possuíam duas cópias do alelo curto (ss) foram extremamente sensíveis a fatores estressores a à síndrome depressiva, manisfetando sintomas mais intensos que os indivíduos que apresentavam apenas uma cópia do alelo (sl). Essas últimas apresentaram sintomas intermediários de depressão e, aquelas que não possuíam o alelo curto (s) demonstraram ser pouco sensíveis aos eventos estressantes, apresentando-se mais resilientes do que os outros dois grupos. Tais resultados indicam a susceptibilidade do psiquismo a fatores genéticos e legitimam a importância desta relação, à medida que este também determina a forma de perceber o meio em que se vive.

Uma das grandes questões atuais é em relação à interação entre fatores genéticos e ambientais e a importância de cada um destes grupos de fatores para a manifestação final dos sintomas. Isto ajudaria a explicar o fato de algumas variações genéticas estarem fenotipicamente "silenciadas", sem manifestação clínica, mas dependendo de EVEs para o desencadeamento da doença. Além disso, é fundamental entender o "peso" de cada uma destas variáveis (genéticas e ambientais) neste esquema final de uma resultante clínica fruto desta interação.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

- Analisar a influência dos eventos de vida estressores e da predisposição genética nos transtornos de humor (Depressão maior, Transtorno afetivo bipolar e Distimia).

3.2 Específicos

- Correlacionar o número de eventos de vida estressores relacionados ao primeiro episódio com a predisposição genética nos três grupos de transtornos de humor.

- Correlacionar o número total de eventos de vida estressores com o número total de episódios nos três grupos transtornos de humor.

- Analisar a correlação dessas variáveis entre os gêneros dentro de cada grupo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (Protocolo CEP 379/2007) (Anexo A). Posteriormente os pacientes atendidos no ambulatório de Saúde Mental do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco foram informados verbalmente sobre a pesquisa, e os que aceitaram participar da mesma assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes da participação efetiva nas entrevistas (Anexo B).

4.2 Seleção dos pacientes

Foram selecionados 52 pacientes, de ambos os sexos e diagnosticados com depressão maior, transtorno afetivo bipolar e distimia, dentre estes estavam pacientes previamente estudados em estudos anteriores (OLIVEIRA *et al.*, 2000; FERTUZINHOS *et al.*, 2004; FERTUZINHOS *et al.*, 2005).

4.3 Aplicação do Questionário estruturado para avaliação dos EVES e a do Questionário para o histórico familiar

Foram avaliados os eventos ocorridos anteriormente aos episódios de TH, a mensuração foi feita através de um questionário (Anexo C) (KENDLER *et al.*, 1999, no qual é composto por perguntas dicotômicas e que estão separadas em duas classes: Eventos "Pessoais" e Eventos de "network"). Ainda não há versão validada deste formato de questionário no Brasil e não havia intenção de se realizar isto por se tratar de um estudo piloto.

O histórico familiar foi avaliado através de questionário específico (Anexo D) onde se avaliou o histórico dos familiares de primeiro e segundo grau dos pacientes em relação a quadros semelhantes, uso prévio de medicação psicotrópica ou de internamento. Posteriormente foram relacionadas estas informações com os dados do paciente, podendo assim avaliar a predisposição genética do indivíduo.

Os dois procedimentos foram realizados em paralelo.

O tempo aproximado da duração da entrevista foi de 1h 30min (uma hora e trinta minutos).

Em alguns houve a necessidade da consulta do prontuário do paciente, para assim haver um melhor esclarecimento do seu caso, porém havendo autorização deste.

4.4 Análise dos dados resultantes dos questionários

Para estimar a predisposição genética, optamos por utilizar os dados do histórico familiar fornecido pelos pacientes e em seguida realizado um somatório dos parentes de primeiro e segundo grau que apresentaram algum tipo de transtorno mental, porém foi considerado apenas uma única vez, os parentes foram separados da seguinte forma: avós paternos, avós maternos, pai, mãe, irmãos, tios paternos e tios maternos, porém a pontuação era dada apenas uma vez por grupo, por exemplo, se o paciente tivesse mais de um tio materno "afetado" só seria considerado um.

Essa metodologia foi inspirada nas abordagens de aconselhamento genético para transtornos neuropsiquiátricos, que se baseia no número de afetados em cada ramo familiar, materno e paterno, ao longo das diversas gerações relativas ao indivíduo para o qual está sendo calculado o risco genético, baseada em Moldin apud Faraone, 1999, e que incluía a estimativa de recorrência em famílias com histórico de Depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia e alcoolismo. No entanto, não utilizamos os valores de risco absolutos preditos por estes autores, mas apenas atribuímos um peso genético (+1) para cada histórico de doença mental nos respectivos ramos maternos, paternos e até a 3 geração. Porém, não utilizamos à citada na íntegra, pois esta foi criada para a população norte-americana e não possuía a estimativa de risco para distimia.

Em relação à mensuração dos EVEs, através dos dados coletados pelo questionário e pela entrevista soubemos por quantos eventos de vida estressores o paciente passou, e em que período ocorreram, também quantos episódios existiram.

4.5 Análise estatística

Para correlacionar essas variáveis foi utilizado o Teste de Spearman, e para realizar uma comparação entre os gêneros dentro de cada grupo de transtorno foi utilizado o teste de Mann-Whitney e o programa utilizado foi o SPSS. O nível de significância considerado foi de $\rho < 0,005$.

5 RESULTADOS

Dos 52 pacientes que participaram do estudo, 10 (19,23%) foram homens e 42 (80,77%) mulheres, havendo uma predominância do gênero feminino em todos os transtornos. Em relação ao grupo de depressão maior, 6 (19,4%) foram homens e 25 (80,6%) foram mulheres, com idade média de 41,87 , no grupo de transtorno bipolar, 3 (23,1%) foram homens e 10 (76,9%) foram mulheres, com idade média de 48,08 e no grupo de distimia, 1 (12,5%) foi homem e 7 (87,5%) foram mulheres, com idade média de 48,25. A caracterização da amostra se encontra na tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes com transtornos de humor do ambulatório do HC-PE

Variáveis	Depressão n=31	Bipolar n=13	Distimia n=9
Idade (média)	41,87	48,08	48,25
Gênero			
Masculino	6 (19,4%)	3 (23,1%)	1 (12,5%)
Feminino	25 (80,6%)	10 (76,9%)	7 (87,5%)
Escolaridade			
Analfabeto	2	0	1
Até 1º grau	13	3	3
Entre o 1º grau completo até 2º grau	9	7	5
Acima de 2º grau	7	3	0

Foram realizadas as correlações entre os EVEs, a predisposição genética e os episódios para os três transtornos. Mais especificamente, foi analisada a correlação entre o número de EVEs do primeiro episódio com a predisposição genética e por último, entre o número total dos EVEs com o número total dos episódios.

O resultado referente à correlação entre o número de EVEs do primeiro episódio com a predisposição genética para o grupo de depressão maior mostrou que existe uma tendência a correlação negativa ($\rho = 0,062$) entre essas variantes, se confirmada esta correlação,

demonstraria que os indivíduos que possuem uma maior predisposição a desenvolver essa patologia necessitam de um número menor de EVEs (Tabela 2). Porém quando foi analisado a predisposição genética com o número total dos EVEs e a predisposição genética com o número total de episódios não houve correlação para nenhum dos grupos.

Tabela 2 – variáveis correlacionadas (números de eventos do primeiro episódio com a predisposição genética)

Grupo	Variáveis	Valores de rho e de ρ
Depressão	Nº de eventos *vs.* predisposição genética	- 0,340 (0,062) **
Bipolar	Nº de eventos *vs.* predisposição genética	0,104 (0,736) *
Distimia	Nº de eventos *vs.* predisposição genética	- 0,116 (0,784) *

*Não houve correlação
**Existe tendência

No entanto, nos grupos dos transtornos bipolar e distímico, não foi encontrada correlação entre o número de EVEs do primeiro episódio com a predisposição genética, ou seja, essas variantes se mostraram independentes.

Em relação a análise entre os gêneros dentro de cada grupo, a correlação entre o número de EVEs do primeiro episódio e a predisposição genética, o gênero masculino do grupo de depressão apresentou correlação negativa (ρ = 0,006), já o feminino não apresentou nenhuma correlação, esse resultado confirma o resultado anterior para todo o grupo de depressão. Para os bipolares e distímicos não houve nenhum tipo de correlação (Tabela 3).

Tabela 3 – variáveis correlacionadas por gênero (números de eventos do primeiro episódio com a predisposição genética)

Grupo	Variáveis	Gênero	Valores de rho e de ρ
Depressão	Nº de eventos *vs.* predisposição genética	Masculino	- 0,938 (0,006) ***
		Feminino	- 0,232 (0,264) *
Bipolar	Nº de eventos *vs.* predisposição genética	Masculino	- 0,866 (0,333) *
		Feminino	0,345 (0,328) *
Distimia	Nº de eventos *vs.* predisposição genética	Masculino	--------
		Feminino	0,000 (1,000) *

*Não houve correlação
***Existe correlação
------- Número insuficiente

Foi realizada ainda, uma análise da correlação dessas três variantes entre si, a predisposição genética, o número total dos EVEs e o número total dos episódios, em todos os grupos a correlação entre o número total dos EVEs e o número total dos episódios se mostrou positiva (para depressão ρ = 0,043, para bipolar ρ = 0,001, para distimia ρ = 0,040), as outras variáveis não se mostraram correlacionadas (Tabela 4).

Tabela 4 – variáveis correlacionadas (números de eventos de todos os episódios com o número total de episódios)

Grupo	Variáveis	Valores de rho e de ρ
Depressão	Nº de eventos total *vs.* Nº de episódios	0,366 (0,043) ***
Bipolar	Nº de eventos total *vs.* Nº de episódios	0,806 (0,001) ***
Distimia	Nº de eventos total *vs.* Nº de episódios	0,730 (0,040) ***

***Existe correlação

Em relação à diferença nos gêneros, no grupo de depressão houve uma tendência a correlação positiva (ρ = 0,065) entre o número total dos EVEs e o número total dos episódios no gênero feminino. Para os bipolares, o gênero feminino apresentou uma correlação positiva (ρ = 0,004) entre o número total dos EVEs com o número total dos episódios. Para o grupo de distimia, no gênero feminino mostrou uma tendência a correlação positiva (ρ = 0,066) entre o número total dos EVEs e o número total dos episódios, para o masculino não foi possível de realizar o teste pelo número insuficiente (Tabela 5).

Tabela 5 – variáveis correlacionadas por gênero (números de eventos de todos os episódios com o número total de episódios)

Grupo	Variáveis	Gênero	Valores de rho e de ρ
Depressão	Nº de eventos total *vs.* Nº de episódios	Masculino	0,582 (0,225) *
		Feminino	0,374 (0,065) **
Bipolar	Nº de eventos total *vs.* Nº de episódios	Masculino	- 0,866 (0,333) *
		Feminino	0,817 (0,004) ***
Distimia	Nº de eventos total *vs.* Nº de episódios	Masculino	--------
		Feminino	0,724 (0,066) **

*Não houve correlação
**Existe tendência
***Existe correlação
------- Número insuficiente

6 DISCUSSÃO

Em um dos resultados deste estudo observou-se uma tendência a correlação negativa entre os EVEs e a predisposição genética para o grupo de depressão, sugerindo que pessoas que possuem uma maior predisposição genética a desenvolver depressão necessitariam de uma menor "carga" de estresse para manifestar a doença. Porém, quando foi analisada a predisposição genética com o número total dos EVEs e com o número total de episódios não houve correlação para nenhum dos grupos.

Para os grupos dos transtornos bipolar e distímico, não foi encontrada correlação entre o número de EVEs relacionadas ao primeiro episódio com a predisposição genética, ou seja, essas variantes se mostraram independentes.

Em todos os grupos a correlação entre o número total dos EVEs e o número total dos episódios se mostrou positiva, sugerindo que o efeito dos eventos pode ser bem significativo no desencadeamento de outros episódios.

Alguns estudos colocam os EVEs como conseqüência de traços da personalidade do indivíduo e que a exposição a determinadas situações desencadeia esses EVEs (KENDLER *et al*. 1999; KENDLER e KARKOVSHI – SHUMAN, 1997), porém neste estudo avaliamos esses eventos como um efeito bidirecional, ou seja, quando um indivíduo se expõe a situações que geram esses eventos, estes vão exercer um efeito neste indivíduo.

Alguns outros trabalhos, mesmo apresentando uma metodologia diferente da nossa, podem ser colocados em perspectiva em relação ao nosso estudo.

Johnson et al. (2000) concluíram que pacientes com transtorno bipolar e com histórico familiar desencadeavam a patologia mais cedo e necessitavam de menos fatores estressantes. O achado do presente trabalho não está de acordo com este estudo, pois para o grupo do transtorno bipolar, os EVEs vivenciados exerceram a mesma influência para os dois grupos (maior e menor predisposição genética), independente do histórico familiar.

Outro estudo observou a interação de episódios depressivos prévios e eventos de vida estressores em grupos com alto e baixo risco genético. Demonstrando uma forte associação entre a ocorrência de eventos de vida estressores e o início da depressão em indivíduos com um menor risco genético, no qual não sofreram episódios depressivos prévios (KENDLER *et al*., 2001). Os resultados do presente estudo para o grupo de depressão revelou uma tendência a correlação negativa, os indivíduos que possuíam um maior histórico familiar necessitariam de um número menor de EVEs.

Kendler et al. (1995) investigaram a relação entre eventos de vida estressantes e o início de depressão em gêmeas. Eles encontraram que o risco de início de um episódio de depressão no mês seguinte a ocorrência de algum de quatro tipos de eventos sérios (morte de

um parente próximo, assalto, divorcio ou término de um relacionamento, sérios conflitos conjugais) foi mais elevado naqueles que tem um maior risco genético.

Com esse tipo de estudo, se verificou que a exposição a eventos de vida estressores é substancialmente influenciada por fatores genéticos. Alguns indivíduos não se expõem a eventos de vida estressores ao acaso, mas apresentam uma tendência para selecionar situações com maior probabilidade em se constituir num evento de vida estressor (KENDLER *et al*. 1999; KENDLER e KARKOVSHI – SHUMAN, 1997)

Silberg et al (2001) analisando a relação entre risco para a ansiedade e depressão e eventos da vida independente, em uma amostra de gêmeos adolescentes do sexo feminino, foi encontrado um efeito gene-ambiente na qual a ocorrência de um evento da vida estressante independente no ano anterior não teve efeito sobre o *score* das garotas com baixo risco genético, mas aumentou significativamente o *score* das garotas que apresentavam um dos pais com uma história de depressão ou ansiedade.

Nestes estudos a presença de um fator genético se mostrou associado positivamente ao desencadeamento do TH e aos EVEs, diferentemente ao que foi encontrado no nosso estudo, que a predisposição genética se mostrou independente.

Porém Hillegers et al. (2004), estudando o efeito de eventos de vida no desenvolvimento de transtornos de humor em filhos de pais com transtorno bipolar e Middeldorp et al. (2008), que avaliaram especificamente o risco de exposição a EVEs em grupos de gêmeos com depressão ansiosa e neuroticismo, demonstraram que independente da predisposição genética do indivíduo, os EVEs exercem um efeito na manifestação dos TH, resultado similar encontrado no presente estudo, ou seja, tenha o indivíduo maior ou menor predisposição genética os EVEs exercem influência significante no desencadeamentos dos TH.

Em um estudo realizado por Farmer et al. (2000), foram estudados quatro grupos, um com indivíduos com depressão, outro grupo com os irmãos e um outro grupo sem depressão com os seus respectivos irmãos, também não foi demonstrada evidência de um fator comum influenciando a depressão e os eventos de vida.

No Brasil não encontramos estudos que tivessem avaliado esta temática com a variável de um fator genético, mas apenas com o efeito dos EVEs nos transtornos mentais. Cs estudos realizados por Lima et al. (1996) e o de Lopes et al., (2003), e concluíram que os EVEs exerceram uma influência significante no desencadeamento dos transtornos mentais estudados (depressão e ansiedade), confirmando o nosso resultado para TH.

Em outro estudo realizado por Barzega et al (2001) foi mostrado que pacientes que desenvolveram a distimia tardiamente (após os 21 anos de idade) relataram pelo menos um evento de vida estressor no ano anterior a doença.

Moerk e Klein (2000) em estudo, com pacientes distímicos, demonstraram que os episódios de depressão maior foram significativamente associados com um novo evento de vida.

Estes estudos realizados com distímicos também relataram a forte influência dos EVEs no desencadeamento da distimia, confirmando nosso achado para essa patologia.

Neste estudo não se pôde analisar o efeito dos EVEs em episódios seguintes, pois a maior parte dos pacientes não tiveram mais de dois episódios.

Apesar da predominância no número de mulheres na amostra, quando foi realizada a análise por gênero no grupo de depressão para o risco genético e o número de EVEs, observou-se que o resultado referente ao gênero masculino era o que estava influenciando o resultado final do grupo, mesmo estando os homens em menor quantidade (19,4%). Posteriormente foi feita a análise que demonstrou que na nossa amostra não existiu diferença entre os gêneros em relação a predisposição genética (dados não mostrados).

No entanto, em estudo realizado por Kendler et al (2001) que estudou fatores de risco genéticos para depressão em homens e mulheres, concluiu que a herdabilidade da depressão foi significativamente maior nas mulheres do que nos homens, mostrando que os fatores genéticos desempenham um papel mais importante na etiologia da depressão em mulheres que em homens. Esse resultado não se encontra de acordo com o nosso resultado, porém é importante ressaltar que o número da nossa amostra é limitado, principalmente quando separamos por gênero.

No presente estudo, a principal limitação são as possíveis falhas de lembranças dos pacientes, tais como esquecimentos ou mesmo modificações de eventos evocados do passado, que sempre tem sua carga afetiva modificada pelo tempo.

Neste estudo não avaliamos a intensidade dos EVEs nos indivíduos, isso pode limitar nossos resultados.

O número de pacientes também é relativamente reduzido, principalmente no distímicos e bipolares, o que limita também a possibilidade de achados significativos, que mesmo assim ocorreu em alguns pontos analisados.

Outra limitação é que todos os pacientes estavam sendo tratados com medicação psicotrópica, em diferentes estados de controle dos sintomas, o que pode também ter

influenciado o estado afetivo do paciente durante as entrevistas e conseqüentemente suas respostas.

Ainda em relação aos pacientes tratados com medicação psicotrópica, temos que considerar que a influência do estresse não é a mesma quando comparada em um indivíduo sem a medicação.

Apesar de haver um crescente aumento no estudo da base hereditária molecular dos transtornos afetivos, é necessário se investir e ampliar estudos como o que foi proposto nesta dissertação, com a intenção de permitir a melhor compreensão entre a o efeito dos EVEs na modulação dos sintomas, em indivíduos com diferentes níveis de predisposição genética.

7 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo mostram que os eventos de vida estressores exercem uma influência no desencadeamento dos episódios no grupo dos três transtornos estudados.

Não houve correlação entre a predisposição genética e os EVEs, porém no grupo de depressivos houve uma tendência a correlação negativa, que caso confirmada, demonstraria que os indivíduos que possuem uma maior predisposição a desenvolver essa patologia necessitam de um número menor de EVEs.

É necessário mais estudos para podermos entender melhor essa interação meio-indivíduo.

REFERÊNCIAS

AKISKAL, H.A.; COSTA E SILVA, A.J.; FRANCES, A.; FREEMAN, H.L.; KELLER.; M.B.; LAPIERRE, Y.D.; et al. Dysthymia in clinical practice. *Br J Psychiatry*, v. 166, p.174-83, 1995 .

AKISKAL H.S. Mood disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Library of Congress; 1999. vol. 1.

AKISKAL, H.S. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Disord*, v. 62, p. 17-31, 2001.

AKISKAL, H.S.; PINTO, O. The evolving bipolar spectrum: Prototypes I, II, III, IV. *Psychiatr Clin North Am*, v. 22, p. 517-534, 1999.

AKISKAL, H.S. Dysthymia: clinical and external validity. *Acta Psychiatr Scand*, v. 89, p. 19-23, 1994. suppl 383

AKISKAL, H.S. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Disord*, v. 62, p. 17-31, 2001.

ALDA, M. Transtorno bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 21, 1999.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* (DSM-IV, 4th ed.). Washington, DC, American Psychiatric Association.

ANDRADE, L.; WALTERS, E.E.; GENTIL, V. et al. - Prevalence of ICD-10 Mental Disorders in a Catchment a Area in the City of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, v. 37, n. 7, p. 316-325, 2002.

AVRICHIR, B.S.; ELKIS, H. Prevalence and underrecognition of dysthymia among psychiatric outpatients in São Paulo, Brazil. *J Affect Disord*, v. 69, p. 193-9, 2002.

BAHLS, S.C. Depressão: Uma Breve Revisão dos Fundamentos Biológicos e Cognitivos. *Interação, v. 3*, p. 49-60, 1999.

BARZEGA, G.; MAINA, G.; VENTURELLO, S.; BOGETTO, F. Dysthymic disorder: clinical characteristics in relation to age at onset. *J Affect Disord*, v. 66, p. 39-46, 2001.

BELLINO, S. Clinical Features of Dysthymia and Age**.** *Psychiatry Reseach*, v. 130, p. 219-28, 2001.

BELLINO, S.; PÁTRIA, L.; ZIERO, S.; ROCCA, G.; BOGETTO, F. Clinical features of dysthymia and age: a clinical investigation. *Psychiatry Res*, v. 103, p. 219-28, 2001.

BEZCHLIBNYK, Y.; YOUNG, L.T. The neurobiology of bipolar disorder: focus on signal transduction pathways and the regulation of gene expression. *Can J Psychiatry*, v. 47, n. 2, p. 135-48, 2002. Review.

BLAZER, D. Mood disorders: epidemiology. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors.

Comprehensive Textbook of Psychiatry. 6th ed. Baltimore MD: Williams & Wilkins; 1995.

BROWN, G.W.; HARRIS, T.O. Depression. In: Brown, G.W., Harris, T.O. (Eds.), Life Events and Illness, Guilford Press, New York, 1989, pp. 49–93.

BRUNELLO, N.; AKISKAL, H.; BOYER, P.; GESSA, G.L.; HOWLAND, R.H.; LANGER, S.Z. Dysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas. *J Affect Disord*, v. 52, p. 275-90, 1999.

CASPI, A.; SUGDEN, K.; MOFFIT, T.E.; TAYLOR, A.; CRAIG, I.W.; MILL, J. et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. Sciene, v. 301, p. 386-389, 2003.

CASTEL, S.; SCALCO, M.Z. Distimia: quadro clínico e diagnóstico. In: CORDÁS, T.A.; NARDI, A.E.; MORENO, R.A.; CASTEL, S,. orgs. Distimia — do mau humor ao mal do humor. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997. p.23-41.

CERVILLA, J.; MOLINA, E.; RIVERA, M *et al.* The risk for depression conferred by stressful life events is modified by variation at the serotonin transporter 5HTTLPR genotype: evidence from the Spanish PREDICT–Gene cohort. Mol. Psychiatry, v. 12, n. 8, p. 748-55, 2007.

CHEN, G.; HASANAT, K.A.; BEBCHUK, J.M.; MOORE, G.J.; GLITZ, D.; MANJI, H.K. Regulation of signal transduction pathways and gene expression by mood stabilizers and antidepressants. *Psychosom Med*, v. 61, n. 5, p. 599-617, 1999. Review.

CID-10 - *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento. Organização Mundial de Saúde.* 10. ed. – Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

DEL PORTO, J.A. Conceito e diagnóstico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v.21, 1999.

DEVANAND, D.P.; NOBLER, M.S.; SINGER, T.; KIERSKY, J.E.; TURRET, N.; ROOSE, S.P.; SACKEIM, H.A. Is dysthymia a different disorder in the elderly? *Am. J. Psychiat*, v. 151, p. 1592–1599, 1994.

DIAS, RODRIGO DA SILVA.; KERR-CORREA, FLORENCE.; TORRESAN, RICARDO CEZAR AND SANTOS.; CARLOS HENRIQUE R. DOS. Transtorno bipolar do humor e gênero. *Rev. psiquiatr. clín,* v.33, n.2, p. 80-91, 2006. ISSN 0101-6083.

DSM-IV-TR – *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Associação Psiquiátrica Americana*. 4. Ed. rev. Porto Alegre: Artes médicas, 2002.

EVANS, S. J. ; CHOUDARY, P. V.; NEAL, C. R.; LI, J. Z.; VAWTER, M. P.; TOMITA, H.; LOPEZ, J. F.; THOMPSON, R. C.; MENG, F.; STEAD, J. D.; WALSH, D. M.; MYERS, R. M.; BUNNEY, W. E.; WATSON, S. J.; JONES, E. G.; AKIL, H. Dysregulation of the fibroblast growth factor system in major depression. *PNAS*, v. 101, n. 43, 2004.

FARAONE, V. S.; TSUANG, M. T.; TSUANG, D. W. *Genetics of Mental Disorders*: A Guide for Students, Clinicians, and Researchers. New York, Guilford Publications, 1999.

FRANK, E.; PRIEN, R. F.; JARRET, R. B. Conceptualization and rationale to consensus definitions of terms in major depressive disorders: response, remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry,* v. 48, n. 9, p. 851-855, 1991.

FERTUZINHOS, S.M.; OLIVEIRA, J.R.; NISHIMURA, A.L.; PONTUAL, D.; CARVALHO, D.R.; SOUGEY, E.B.; OTTO, P.A.; ZATZ, M. Analysis of IL-1alpha, IL-1beta, and IL-RA Polymorphisms in Dysthymia. *J Mol Neurosci*, v. 22, n. 3, p.251-6, 2004.

FARMER, A.; HARRIS, T.; REDMAN, K.; SADLER, S.; MAHMOOD, A.; MCGUFFIN, P. Cardiff depression study. A sib-pair study of life events and familiality in major depression. British journal of Psychiatry, v. 176, p. 150-155, 2000.

GHAEMI, S.N.; BOIMAN, E.E.; GOODWIN, F.K. Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, v. 45, n. 2, p. 137-44, 1999. Review.

GOLBBERG. D.; HUXLEY, P. Common mental disorders. A bio-social model. London: Tavistock/Routledge; 1992.

GOMES DE MATOS, E. A depressão e o clínico geral. *Revista Brasileira de Clínica e Terapia*, v. 25, n. 1, p. 12-15, 1999.

GOODWIN, F.K.; JAMISON, K.R. *Maniac-depressive Illness*. New York: Oxford University Press. 1990.

GOULD, T.D.; MANJI, H.K. Signaling networks in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *J Psychosom Res,* v. 53, n. 2, p. 687-97. 2002. Review.

GRIFFITHS, J.; RAVINDRAN, A.V.; MERALI, Z.; ANISMAN, H.; DYSTHYMIA: a review of pharmacological and behavioral factors*. Mol Psychiatry*, v. 5, p. 242-61, 2000.

HAYDEN, E.P.; KLEIN, D.N. Outcome of dysthymic disorder at 5-year follow-up: the effect of familial psychopathology, early adversity, personality, comorbidity, and chronic stress. *Am J Psychiatry*, v. 158, p. 1864-70, 2001.

HEATH, AC.; EAVES, LJ.; MARTIN, NG. Interaction of marital status and genetic risk for symptoms of depression. *Twin Res.*, v. 1, p. 119–122, 1998.

HENDRICK, V.; SMITH, L.M. *et al*. - Birth outcomes after prenatal exposure to ntidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol, v.* 188, n. 3, p. 812-815, 2003.

HILLEGERS, M.H.J.; BURGER, H.; WALS, M.; REICHART, C.G.; VERHULST, F.C.; NOLEN, W.A.; ORMEL, J. Impact of stressful life events, familial loading and their interaction on the onset of mood disorders: Study in a high-risk cohort of adolescent offspring of parents with bipolar disorder*. British Journal of Psychiatry*, v. 185, p. 97 – 101, 2004.

ISOMETSA, E.H.M.; HENRIKSSON, M.; ARO, H.; LONNQVIST, J. Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder. A comparison with major depressive suicides. *J Affect Disord.*, v. 33, n. 2, p. 99-106, 1995.

JOHNSON, L.; ANDERSSON-LUNDMAN,G.; ABERG- WISTEDT, A.et al. Age of onset in affective disorder; its correlation with hereditary and psychosocial factors. Journal of Affective Disorders, v. 59, p. 139-148, 2000.

JOHNSON, S. L. Life events in bipolar disorder: Towards more specific models Clinical Psychology, v. 25, p. 1008–1027, 2005. Review

KAPLAN, H. I.; SADOCK, B. J.; GREBB, J. A. **Compêndio de psiquiatria**, 7ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

KAPLAN, H.I; SADOCK, B .J. **Compêndio de Psiquiatria**, 9ª ed. Porto Alegre: Art méd, 2007.

KELLER, M.B.; KLEIN, D.N.; HIRSCHFELD, R.M.A.; KOCSIS, J.H.; MCCULLOUGH, J.P.; MILLER, I. Results of the DSM-IV mood disorders field trial. *American Journal of Psychiatry,* v. 152, p. 843–9, 1995.

KELLER, M.B. Course, outcome and impact on the community. *Acta Psychiatr Scand*, v. 89, p. 24-34, 1994. suppl 383

KENDLER, K.S.; EAVES, L.J . Models for the joint effect of genotype and environment on liability to psychiatric illness. *American Journal of Psychiatry*, v. 143, p. 279–289, 1986.

KENDLER, K.S.; KESSLER, R.C.; WALTERS, E.E.; MACLEAN, C.; NELAE, M.C.; HESTH, A.C. et al. Stressful life events, genetic liability, and onset of an episode of major depression in women. *Am J Psych*, v. 152, n. 6, p. 833-42, 1995.

KENDLER, K.S.; KARKOVSHI – SHUMAN, L. Stressful life events and genetic liability to major depression: genetic control of exposure to the environment? *Psychological Medicine,* v. 27, p. 539 – 47, 1997.

KENDLER, K.S.; KARKOWSKI, L.M.; PRESCOTT, C.A Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *American Journal of Psychiatry*, v. 156, p. 837–841, 1999.

KENDLER, K.S.; THORNTON, L.M.; GARDNER, C.O. Genetic Risk, Number of Previous Depressive Episodes, and Stressful Life Events in Predicting Onset of Major Depression**.** Am J Psychiatry, v. 58, n. 4, p. 582–86, 2001

KENDLER, K.S.; GARDNER, C.O.; NEALE, M.C.; PRESCOTT, C.A. Genetic risk factors for major depression in men and women: similar or different heritabilities and same or partly distinct genes? *Psychol Med.*, v. 31, n. 4, p.605-16, 2001.

KENDLER, K.S.; GARDNER, C.O.; PRESCOTT, C.A. Personality and the experience of environmental adversity**.** *Psychological Medicine*, v. 33, p. 1193–1202, 2003.

KESSLER, R.C.; MCGONAGLE, K.A.; ZHAO, S.; NELSON, C.B.; HUGHES, M.; ESHLEMAN, S.; WITTCHEN, H.U.; KENDLER, K.S: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, v. 51, p.8–19, 1994.

KESSLER, R.C.; MCGONAGLE, K.A.; ZHAO, S.; NELSON, C.B.; HUGHES, M.; ESHLEMAN, S. *et al*. - Lifetime and 12-month prevalence of DSM-IIl-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry, v.* 51, p. 8-19, 1994.

KESSLER, R.C.; MCGONAGLE, K.A. *et al*. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord, v.* 29, p. 85-96, 1993.

KESSLER, R.C.. The effects of stressful life events on depression. *Annu. Rev. Psychol*, v. 48, p. 191–214, 1997.

KLEIN, D.N.; DICKSTEIN, S.; TAYLOR, E.B.; HARDING, K: Identifying chronic affective disorders in outpatients: validation of the General Behavior Inventory. *J Consult Clin Psychol,* v. 57, p. 106–111, 1989.

KLEIN, D.N.; SCHWARTZ, J.E.; ROSE, S.; LEADER, J.B: Five-year course and outcome of dysthymic disorder: a prospective, naturalistic follow-up study. *Am J Psychiatry*, v. 157, p.931–939, 2000.

KLEIN, D.N.; SHANKMAN, S.A.; ROSE, S. Dysthymic disorder and double depression: Prediction of 10-year course trajectories and outcomes. *Journal of psychiatric research*, v. 42, n. 5, p. 408-15, 2008.

KOCSIS, J.H. Geriatric dysthymia. *J. Clin. Psychiat*, v. 59, p. 13–15, 1998. suppl 10

KOVACS, M.; AKISKAL, H.S.; GATSONIS, C.; PARRONE, P.L. Childhood-onset dysthymic disorder. *Arch Gen Psychiatry*, v. 51, p. 365-74, 1994.

LAFER, B.; VALLADA FILHO, H. P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos *Rev Bras Psiquiatr*, v. 21, 1999.

LAFER, B. *Manual de psiquiatria.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.

LEIBENLUFT, E. Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry, v.* 58, p. 5-11, 1997. suppl. 15

LEIBENLUFT, E. Women with bipolar illness: clinical and research. *Am J Psychiatry, v.* 153, p. 163-173, 1996.

LESCH, K. P.; BENJAMIM, J. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science,* v. 274, n. 5292, p. 1527-31, 1996.

LIMA, M. S. Epidemiologia e impacto social. *Rev. Bras. Psiquiatr,*. v.21, p. 01-05, 1999. suppl.1

LOPES, C. S.; FAERSTEIN, E.; CHOR, D. Eventos de vida produtores de estresse e transtornos mentais comuns: resultados do Estudo Pró-Saúde. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, 2003.

MACHADO-VIEIRA, R.; SOARES, J. C. Transtornos de humor refratários a tratamento. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 29, 2007. suppl.2

MANJI, H.K.; LENOX, R.H,; SIGNALING: cellular insights into the pathophysiology of bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, v. 48, n. 6, p. 518-30, 2000. Review.

MARKOWITZ, J.C.; MORAN, M.E.; KOCSIS, J.H.; FRANCIS, A.J: Prevalence and comorbidity of dysthymic disorder among psychiatric outpatients. *J Affect Disord*, v. 24, p. 63–71, 1992.

MELLO, A.F.; JURUENA, M.F.; CARMINE, M.P.; AUDREY, R.T.; LAWRENCE, H.P.; LINDA, L.C. et al. Depressão e estresse: existe um endofenótipo? Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 29, n. 13-18, 2007.

MERIKANGAS, K.R.; CHAKRAVARTI A, MOLDIN S.O,; ARAJ H, BLANGERO, J.C.; BURMEISTER M, CRABBE J J.R.; DEPAULO J.R.; FOULKS E, FREIMER N.B.; KORETZ, D.S.; LICHTENSTEIN W, MIGNOT E.; REISS AL, RISCH N.J.; TAKAHASHI, J.S. Future of genetics of mood disorders research *Biol Psychiatry*, v. 52, n. 6, p. 457-77, 2002.

MICHELON, L.; VALLADA, H. Fatores genéticos e ambientais na manifestação do transtorno bipolar. *Rev. psiquiatr. clín.*, vol.32, 2005. suppl.1

MIDDELDORP, C. M.; CATH, D. C.; BEEM, A. L.; WILLEMSEN, G.; BOOMSMA, D. I. Life events, anxious depression and personality: a prospective and genetic study Psychological Medicine, v. 38, p. 1557–1565, 2008.

MOERK, K.C.; KLEIN, D.N. The development of major depressive episodes during the course of dysthymic and episodic major depressive disorders: a retrospective examination of live events. *J Affect Disord,* v. 58, p. 117-23, 2000.

MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; TRANSTORNOS DO HUMOR. IN: LOUZÃ NETO, M.R. et al. Psiquiatria Básica. Porto Alegre: Artes Médicas, cap. 8. p. 136-165, 1995.

NARDI, A.E. Estudo epidemiológico em distimia. *J Bras Med*, v. 77, n. 1, p. 85-96, 1999.

NICULESCU III, A.B.; AKISKAL, H.S. Proposed endophenotypes of dysthymia: evolutionary, clinical and pharmacogenomic considerations. *Mol Psychiatry*, v. 6, p. 363-6, 2001.

OLIVEIRA, J.R.M.; OTTO, P.A.; VALLADA, H.; LAURIANO, V.; ELKIS, H.; LAFER, B.;

VASQUES, L.; GENTIL, V.; PASSOS-BUENO, M.R.; ZATZ, M. Analysis of a Novel

Functional Polymorphism Within the Promoter Region of the Serotonin Transporter Gene (5-HTT) in Brazilian Patients Affected by Bipolar Disorder and Schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics* (Neuropsychiatric Genetics), v. 81, p. 225-227, 1998.

OLIVEIRA, J.R.M.; CARVALHO, D.R.; PONTUAL, D.; GALLINDO, R.M.; SOUGEY, E.B.; GENTIL, V.; LAFER, B.; MAIA, L.G.S.; MORAIS J.R. M.A.; MATTIOLE, S. ; VALLADA, H.; MORENO, R.A.; OTTO, P,A.; PASSOS-BUENO, M.R.; ZATZ, M. Analysis of the functional serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) in Brazilian patients affected by dysthymia, major depression and bipolar disorder. *Mol Psychiatry*, v. 5, n. 4, p. 348-9, 2000.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS), *El nuevo atlas de salud mental de la OMS muestra que los recursos de salud mental siguen siendo insuficientes*, Genebra, 2005a. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2005/np21/es/index.html> Acesso em: 24, fev., 2009

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS), *Mental health atlas,* Genebra, 2005b.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS**),** *Depression*, Genebra, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/> Acesso em: 24, fev., 2009

PÉRICO, C. A. M. Ressonância magnética estrutural em pacientes com transtorno afetivo com características psicóticas avaliados no primeiro contato com serviço de saúde mental. Tese, USP, 2007.

PHILLIPS, M..; DREVETS, W.C.; RAUCH, S.L.; LANE, R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry*, v. 54, n. 5, p. 504-14, 2003. Review.

POST, R.M. Adjunctive strategies in the treatment of refractory bipolar depression: clinician options in the absence of a systematic database. *Expert Opin Pharmacother*, v. 6, n. 4, p. 531-46, 2005.

POST, R.M. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. Am J Psych, v. 149, n. 8, p. 999-10, 1992.

ROBB, J.C.; YOUNG, L.T.; JOFFE, R.T. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord, v.* 49, p. 180-193, 1998.

RUSH, A.J. Toward an understanding of bipolar disorder and its origin. *J Clin Psychiatry*. v. 64, p. 18-22, 2003. discussion 28. (Suppl 6)

SAUDINO, K.J.; PEDERSEN, N.L.; LICHTENSTEIN, P.; MCCLEARN, G.E.; PLOMIN, R. Can personality explain genetic influences on life events? *Journal of Personality and Social Psychology,* v. 72, p. 196–206, 1997.

SERRETTI, A.; JORI, M.C.; CASADEI, L.; RAVIZZA, L.; SMERALDI, E.; AKISKAL, H. Delineating psychopathologic clusters within dysthymia: a study of 512 out-patients without major depression. *J Affect Disord*, v. 56, p. 17-25, 1999.

SILBERG, J.; RUTTER, M.; NEALE, M.; EAVES, L. Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. *British J Psychiatry*, v. 179, p. 116-21, 2001.

SPANEMBERG, L.; JURUENA, M. F. Distimia: características históricas e nosológicas e sua relação com transtorno depressivo maior. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul,* Porto Alegre, v. 26, n. 3, p. 300-11, 2004

STAHL, S.M.; Psicofarmacologia: Bases Neurocientíficas e Aplicações Clínicas. MEDSI Editora Médica e Científica, 1998.

STEIN, M.; SCHORK, N.; GELERNTER, J. Gene-by-environment (serotonin transporter and childhood maltreatment) interaction for anxiety sensitivity, an intermediate phenotype for anxiety disorders. *J.* Neuropsychopharmacology, v. 33, n. 2, p. 312-9, 2008.

TUCCI, A.M., KERR-CORRÊA, F., DALBEN, I. Ajuste social em pacientes com transtorno afetivo bipolar, unipolar, distimia e depressão dupla. *Rev Bras Psiquiatr*, v. 23, n. 2, p. 79-87, 2001.

TSUANG, M. T.; BAR, J. L.; STONE, W. S.; FARAONE, S. V. Gene-environment interactions in mental disorders. *World Psychiatry,* v. 3:2, 2004

TSUCHIYA, K.J.; BYRNE, M.; MORTENSEN, P.B. - Risk Factors in Relation to an Emergence of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Bipolar Disord*, v. 5, p. 231-242, 2003.

YOUNG, L.T.; WARSH, J.J.; KISH, S.J. et al. Reduced Brain 5HT and Elevated NE Turnover and Metabolics in Bipolar Affective Disorder. *Biological Psychiatry*, v. 35, p. 121-127, 1994.

WALS, M.; HILLEGERS, M.H.J.; REICHART, C.G.; VERHULST, F.C.; NOLEN, W.A.; ORMEL, J. Stressful life events and onset of mood disorders in children of bipolar parents during 14-month follow-up. Journal of Affective Disorders, v. 87, p. 253–63, 2005.

WEISSMAN, M.M.; LEAF, P.J.; BRUCE, M.L.; FLORIO, L: The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment. *Am J Psychiatry*, v. 145, p. 815–819, 1988.

WILHELM, K.; MITCHELL, P.B.; NIVEN, H.; FINCH, A.; WEDGWOOD, L.; SCIMONE, A. et al. Life events, first depression onset and the serotonin transpoter gene. Br J Psychiatry, v. 188, p. 210-215, 2006.

Willeit, M; Praschak-Rieder, N; Neumeister, A; Zill, P; Leisch, F; Stastny, J; Hilger, E; Thierry, N; Konstantinidis, A; Winkler, D; Fuchs, K ; Sieghart, W; Aschauer, H; Ackenheil, M; Bondy, B; Kasper, S. A polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter promoter

gene is associated with DSM-IV depression subtypes in seasonal affective disorder. Molecular Psychiatry, v. 8, p. 942–946.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (Protocolo CEP 379/2007)

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. N. º 379/2007 - CEP/CCS

Recife, 14 de dezembro de 2007

Registro do SISNEP FR – 167371
CAAE – 0374.0.172.000-07
Registro CEP/CCS/UFPE Nº 381/07
Titulo: "Influência dos eventos de vida estressantes em grupos com predisposição genética para transtorno de humor"

Pesquisador Responsável: Fábia Carla da Silva Soares

Senhora Pesquisadora:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou, de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, aprovando-o e liberando-o para início da coleta de dados em 13 de dezembro de 2007.

Ressaltamos que o pesquisador responsável deverá apresentar relatório ao final da pesquisa (30/04/2009).

Atenciosamente

Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/ CCS / UFPE

A
Mestranda Fábia Carla da Silva Soares
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento – CCS/UFPE

Av. Prof. Moraes Rego, s/n Cid. Universitária, 50670-901, Recife - PE, Tel/fax: 81 2126 8588; cepccs@ufpe.br

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: **Influência dos eventos de vida estressantes em grupos com predisposição genética para Transtorno de humor**

Convido a participar da pesquisa desenvolvida por Fábia Carla da Silva Soares. sob orientação do Professor Dr. João Ricardo de Oliveira.

Com este trabalho, tentamos entender melhor, porque algumas pessoas e algumas famílias apresentam mais casos de doenças depressivas do que outras, além de estudarmos a influências de fatores que causam estresse diário (perda de emprego, morte de parentes, fim de relacionamento, etc) no desencadeamento destes problemas.

Para isto estamos realizando entrevista com questionários sobre o histórico de vida de cada paciente o tentando saber quantos casos semelhantes há na família de cada paciente.

O risco para o paciente é mínimo, já que as entrevistas realizadas não vão alterar o acompanhamento regular dos pacientes. Além disso, já faz parte da rotina de atendimento informal a obtenção das informações questionadas, mas que agora se dará de maneira sistemática, sendo registrada em questionários.

Ainda assim, há a possibilidade de sensação de constrangimento já que alguns questionamentos são pertinentes a aspectos pessoal e íntimo das vivências passadas de cada indivíduo entrevistado. Isto será minimizado por um processo de preparação do paciente que será esclarecido do propósito da pesquisa e do caráter voluntário deste estudo.

Através da participação do paciente neste estudo, ele se tornará mais esclarecido sobre as causas da doença por intermédio de informações em forma escrita ou de palestra.

A sua participação na pesquisa é voluntária e, portanto, o (a) senhor não é obrigado (a) a fornecer as informações e/ou participar das entrevistas. Caso decida não participar da pesquisa ou resolver a qualquer momento desistir da participação, nem haverá modificação na assistência que vem recebendo na instituição.

Caso os dados deste estudo sejam apresentados em artigos científicos ou congressos, não haverá identificação dos indivíduos participantes.

O pesquisador estará a sua disposição para qualquer esclarecimento que considere necessário em qualquer etapa da pesquisa.

Eu, _____ , declaro que fui devidamente esclarecido (a) e dou o meu consentimento para participar da pesquisa e para publicação dos resultados.

Recife, ____ de _____ de _____

_____

Assinatura do Sujeito da Pesquisa

_____ _____

Assinatura do pesquisador Assinatura do orientador

Contato: Fábia Carla da Silva Soares
End. Rua Belém de São Francisco 196ª, Várzea, Recife-PE. CEP: 50741-460
Telefone: 81 3274 0668

ANEXO C – Questionário utilizado para mensurar os EVEs nos pacientes

Questionário
Nome:
Idade: Sexo:
Escolaridade (primeiro, segundo ou terceiro graus completo):
TH:
Segundo Kendler et al. 2000 – " Kindling" Hypothesis
Eventos "pessoais" – 11

1. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você sofreu algum assalto ou algum tipo de ataque?
2. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por algum divórcio ou rompimento de relação amorosa?
3. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou pro problemas financeiros graves?
4. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por sérios problemas domésticos? *
5. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por sérios problemas de saúde ou passou por algum dano?
6. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por alguma perda de emprego?
7. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por problemas legais?
8. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por uma perda de alguma pessoa querida?
9. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por sérios problemas conjugais?
10. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por algum roubo?
11. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, você passou por sérios problemas no trabalho? *

Eventos de "network" – 4 classes

1. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, problemas de relacionamento apenas com um indivíduo na "rede de relacionamentos"?
2. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, alguém que você se relaciona passou por alguma crise pessoal séria?
3. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, alguém com quem você se relaciona faleceu?
4. Nos ÚLTIMOS 12 MESES, alguém com quem você se relaciona teve algum problema de saúde?

ANEXO D – Questionário utilizado para mensurar o histórico familiar dos pacientes

Questionário - levantamento histórico

Heredograma referente ao paciente:

1) Seus pais já foram diagnosticados ou tratados para problemas comportamentais semelhantes ao seu? Qual deles? Histórico de suicídio? Que medicações fez uso? Houve internação? Algum diagnóstico específico?

2) Seus irmãos já foram diagnosticados ou tratados para problemas comportamentais semelhantes ao seu? Qual deles? Histórico de suicídio? Que medicações fez uso? Houve internação? Algum diagnóstico específico?

3) Seus tios maternos já foram diagnosticados ou tratados para problemas comportamentais semelhantes ao seu? Qual deles? Histórico de suicídio? Que medicações fez uso? Houve internação? Algum diagnóstico específico?

4) Seus tios paternos já foram diagnosticados ou tratados para problemas comportamentais semelhantes ao seu? Qual deles? Histórico de suicídio? Que medicações fez uso? Houve internação? Algum diagnóstico específico?

5) Seus primos já foram diagnosticados ou tratados para problemas comportamentais semelhantes ao seu? Qual deles? Histórico de suicídio? Que medicações fez uso? Houve internação? Algum diagnóstico específico?

6) Seus avós já foram diagnosticados ou tratados para problemas comportamentais semelhantes ao seu? Qual deles? Histórico de suicídio? Que medicações fez uso? Houve internação? Algum diagnóstico específico?

7) Algum outro familiar já foi diagnosticados ou tratados para problemas comportamentais semelhantes ao seu? Qual deles? Histórico de suicídio? Que medicações fez uso? Houve internação? Algum diagnóstico específico?