

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**PRISCILA VILELA SILVEIRA BUENO**

**Associação entre polimorfismos genéticos e dimensões de temperamento em pacientes  
com depressão**

**São Paulo**

**2023**

PRISCILA VILELA SILVEIRA BUENO

**Associação entre dimensões de temperamento e polimorfismos genéticos em pacientes deprimidos**

**Versão corrigida**

(Versão original encontra-se na unidade  
que aloja o Programa de Pós-graduação)

Dissertação apresentada à Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências Médicas.

**Área de Concentração:** Medicina

**Orientador:** André Russowsky Brunoni

**São Paulo**

**2023**

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São  
Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bueno, Priscila Vilela Silveira Bueno  
Associação entre dimensões de temperamento e  
polimorfismos genéticos em pacientes deprimidos /  
Priscila Vilela Silveira Bueno. -- São Paulo, 2023.  
Tese(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências Médicas. Área de  
Concentração: Educação e Saúde.  
Orientador: André Russowsky Brunoni.

Descritores: 1.Genética 2.Personalidade  
3.Temperamento 4.Polimorfismo de nucleotídeo único  
5.Depressão

USP/FM/DBD-280/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: BUENO, Priscila Vilela Silveira

Título: Associação entre dimensões de temperamento e polimorfismos genéticos em pacientes deprimidos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências Médicas.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Profa. Dra. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof.Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## **DEDICATÓRIAS**

Ao meu esposo, pela paciência apoio e compreensão.

Aos meus filhos, que me ensinaram a amar incondicionalmente.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador prof. Dr. André Russowsky Brunoni pela inspiração, exemplos, ensinamentos, por acreditar no potencial de cada um de seus alunos e principalmente permitir a realização de um sonho.

Ao Prof. Dr Matthias Stephan Luethi que prontamente me ensinou e auxiliou durante processo de escrita científica e análises estatísticas,

## RESUMO

Bueno PVS. Associação entre dimensões de temperamento e polimorfismos genéticos em pacientes deprimidos [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**Introdução** Formas de categorizar a personalidade foram propostas ao longo da história e sua associação com transtornos psiquiátricos tem sido extensivamente estudada. Algumas teorias propõem que as vias serotoninérgicas desempenhariam um papel no desenvolvimento da personalidade e nos transtornos de humor. Estudos tentaram encontrar associações entre polimorfismos genéticos e traços de personalidade, com resultados conflitantes e grandes diferenças metodológicas. **Objetivo:** Investigar a associação entre polimorfismos específicos das vias serotoninérgicas e diferentes domínios de temperamentos do inventário de temperamento e caráter de Cloninger (ITC). **Métodos** Foram selecionados 179 indivíduos do banco de dados do estudo elect-Tdcs que preencheram o ITC e colheram material genético. Regressões lineares múltiplas e de Kernel foram realizadas entre os scores de temperamento do ITC e os polimorfismos 5-HTLPPR, rs6313, rs7997012, rs1800532, rs6295 e rs878567. **Resultados:** Foi encontrada uma associação entre o polimorfismo rs1800532 e o score de Auto-transcendência e entre o rs7997012 com o domínio de Persistência. Para os demais domínios personalidade não foi possível encontrar nenhuma associação entre os polimorfismos estudados. **Conclusão:** Este estudo contribui para uma maior compreensão sobre possíveis associações entre alguns polimorfismos das vias serotoninérgicas e escores do ITC em uma população de deprimidos no Brasil. Porém, mais estudos são necessários para melhor compreensão de tais achados.

**Palavras chaves:** Genética. Personalidade. Temperamento. Polimorfismo de nucleotídeo único. Depressão

## ABSTRACT

Bueno PVS. Association between temperament dimensions and genetic polymorphisms in depressed patients [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

**Introduction:** Ways to categorize personality and association with psychiatric disorders have been extensively studied. Some theories propose that serotonergic pathways could be involved in personality development and mood disorders. Previous studies tried to find associations between genetic polymorphisms and personality traits, with conflicting results and major methodological differences. **Objective:** To investigate an association between specific polymorphisms of serotonergic pathways and temperament scores from Temperament and Character Inventory (TCI). **Methods:** 179 subjects were selected from the ELECT-tDCS study database. Temperament dimensions were assessed by TCI and genetic material collected. Multiple linear regressions and Kernel regressions were performed between TCI temperament scores and the polymorphisms 5-HTLPPR, rs6313, rs7997012, rs1800532, rs6295 and rs878567. **Results:** An association was found between rs1800532 polymorphism and Self Transcendence and between rs7997012 and Persistence. For other personality traits it was not possible to find any relationship between the polymorphisms studied. **Conclusions:** This study contributes to a better understanding of possible associations between certain polymorphisms in the serotonergic pathways and ITC scores in a population of depressed individuals in Brazil. However, further studies are needed to gain a better understanding of these findings.

**Keywords:** Genetics. Personality. Temperament. polymorphism, Single nucleotide. Depression



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Genética.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Personalidade.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3 Genética x Personalidade .....</b>	<b>15</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Principal.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Secundário.....</b>	<b>18</b>
<b>4. CASUÍSTICA E MÉTODO.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1 População.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2 Casuística.....</b>	<b>19</b>
<b>4.3 Procedimento de coleta de dados e instrumentos.....</b>	<b>20</b>
<b>4.3.1 Ficha demográfica e clínica.....</b>	<b>20</b>
<b>4.3.2 Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão.....</b>	<b>20</b>
<b>4.3.3 Teste de Personalidade: Inventário de Temperamento e Caráter .....</b>	<b>20</b>
<b>4.3.4 Coleta do material genético .....</b>	<b>21</b>
<b>4.4 Análise Estatística.....</b>	<b>22</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>37</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>46</b>

## **Introdução**

### **1.1 Genética**

A ciência da genética vem trazendo grandes contribuições para a compreensão e tratamento dos mais diversos problemas de saúde e trata-se de um campo da ciência em constante expansão. A necessidade de melhor compreensão da fisiopatogenia de transtornos mentais e tratamentos mais efetivos torna o estudo da genética um campo possivelmente promissor.

Os estudos genéticos existentes sobre personalidade e transtornos de humor foram baseados principalmente na teoria dos sistemas monoaminérgicos. Esta teoria foi construída a partir da observação de uma melhora do quadro depressivo em pacientes em uso de inibidores da monoaminaoxidase (IMAO), que como consequência aumentariam as concentrações cerebrais de serotonina (5-HT), dopamina e noradrenalina (NE). A hipótese catecolaminérgica foi subsequentemente proposta, onde foi sugerido a existência de uma depleção de NE no nível cerebral juntamente com a participação da 5-HT. (Schildkraut et al, 1965; Coppen e Doogan, 1988; Belmaker e Agam 2008).

Baseados nesta hipótese e na associação da hereditariedade nos quadros depressivos, os primeiros estudos genéticos direcionaram para a pesquisa dos sistemas monoaminérgicos, em especial as vias serotoninérgicas (Antypa et al, 2013).

Existem diversos métodos existentes para estudos em genética, dentre eles as investigações de sequenciamentos completos do genoma ou exomas podem ser extremamente caros e complexos, fazendo com que sejam pouco aplicados. Sob esta ótica o uso de polimorfismos se torna muito mais prático e acessível. Polimorfismos são variantes genéticas em uma população de indivíduos em que no mínimo duas variantes têm frequências acima de 1% (Snustad e Simmons, 2017). Os polimorfismos podem ser divididos em três classes distintas: os Short Tandem Repeats (STR) ou também chamados de Microsalétiles em que ocorre repetições de 2 a 6 nucleotídeos e o número de vezes que as repetições ocorrem podem variar entre indivíduos; O polimorfismo Indel que se trata da inserção e deleção de um ou vários nucleotídeos; e por fim o polimorfismo de nucleotídeo simples (SNP) em que ocorre a troca de apenas um nucleotídeo (Borges-Osorio e Robinson, 2010)

As matrizes de SNP atualmente incluem 700.000 ou mais variantes genéticas bialélicas prontamente genotipadas. Esses SNPs são pré-selecionados pela confiabilidade e capacidade de capturar 90% ou mais da variação genética comum em uma população. A avaliação de aproximadamente 1 milhão de SNPs pode ser aproveitada para estimar genótipos para 5-10 milhões variantes genéticas, o que faz com que grande parte dos estudos optem por esse tipo de investigação (Sullivan e Geschwind, 2019).

O 5-HTTLPR foi um dos primeiros polimorfismos a serem estudados (Lesch et al, 1994; Collier et al, 1996). Trata-se de um polimorfismo localizado no gene transportador de serotonina, o gene Transportador de soluto família 6, membro 4 (SLC6A4), com uma inserção / deleção de 44 pb envolvendo uma sequência de 16 elementos repetidos: a inserção caracteriza a variante longa (l) do alelo, enquanto a deleção a variante curta (s), sendo que a primeira possui o dobro da expressão no estado basal do que a segunda (Heils et al, 1996). Estudos encontraram associação entre risco de depressão (Cervilha et al, 2006; Wray et al, 2009); exposição a eventos estressores e o advento de depressão (Caspi et al., 2003; Zalsman et al, 2006; Lazary et al, 2008); quadros de humor e traços de personalidade com o alelo s (Serretti et al, 2006); resposta à antidepressivos e remissão com a variante longa (Serretti et al, 2007; Crisafulli et al, 2011); e tentativas violentas de suicídio com a variante curta (Fanelli e Serretti, 2019).

Os genes Triptofano hidroxilase 1 (TPH1) e Triptofano hidroxilase 2 (TPH2), são responsáveis pela produção da Triptofano Hidroxilase (THP). A THP é uma enzima responsável pela síntese de 5-HT em diversas regiões corporais, sendo que a enzima TPH1 é expressa principalmente nas regiões periféricas do corpo, enquanto a enzima TPH2 é expressa somente no cérebro (Walther et al., 2003; Patel; Pontrello; Burke, 2004; Bach-Mizrachi et al., 2008). O gene da enzima TPH1 está localizado no cromossomo 11p15 enquanto da TPH2 está no 12q21.1 (Antypa; Serretti; Rujescu, 2013).

Existem dois polimorfismos bialélicos da TPH1 no inton 7: o A218C (rs1800532) e A779C (rs177913) (Nielsen et al,1998). Estudos encontraram relação dos polimorfismos rs177913 e rs1800532 e a incidência de tentativas de suicídio (Nielsen et al, 1998; Li e He, 2006; Beden et al, 2016), incidência de depressão (Wang et al, 2011) e resposta ao tratamento (Serretti et al, 2001; Ham et al, 2007).

Os genes para os receptores da serotonina também foram altamente estudados. Existem 15 genes conhecidos em mamíferos de receptores de 5HT: o 5-HTR1A/B/D/E/F, 5-HTR2A/B/C, 5-HTR3A/B/C, 5-HR3A/B, 5-HTR3C/D/E, 5-HTR4, 5-HTR5A/B, 5-HTR6, 5-HTR7 (Hoyer e Martin, 1997; Barnes e Sharp 1999; Lesch et al 2003).

Os genes responsáveis pelo Receptores de 5-hidroxitriptamina 1A (HTR1A) estão localizados no cromossomo 5q11.2-13 (Albert and Lemonde, 2004). Um SNP funcional do HTR1A, o C-1019G (rs6295), na região de controle transcricional do gene foi associado à depressão grave e suicídio (Lemonde et al. 2003), má resposta antidepressiva (Lemonde et al, 2004; Hong et al, 2006; Parsey et al, 2006; Yu et al, 2006; Le Francois et al, 2008; Kato et al, 2009; Kishi et al, 2013) e traços de personalidade (Strobel et al, 2003) e maiores índices em escalas de depressão em sujeitos expostos à eventos negativos no alelo G (Mekli et al, 2011). Também o SNP rs878567 que se encontra em uma região intronica foi relacionado a quadros depressivos (Kishi et al, 2013) e a maiores índices em escalas de depressão em sujeitos expostos à eventos negativos no alelo T (Mekli et al, 2011). Em outro estudo, porém, demonstrou um menor risco de depressão em crianças que sofreram abuso físico portadoras de homozigose do alelo T (Brezo et al, 2010).

Outro gene de receptor relacionado a serotonina é o gene dos receptores de 5-hidroxitriptamina 2A (HTR2A), localizado no cromossomo 13q14.2, também possui estudos relacionados a transtornos depressivos. Os polimorfismos T102C (rs6313) e rs7997012 do HTR2A foram associados a melhor resposta a antidepressivos (Kishi et al, 2010; Andre et al, 2010; Xu et al, 2012; Niitsu et al, 2013; Lin et al, 2014), porém os resultados ainda são controversos, não sendo encontradas correlações do SNP rs7997012 e rs6313 com resposta a antidepressivos e remissão em outros estudos (McMahon et al., 2006; Niitsu et al, 2013); O polimorfismo rs7997012, que está localizado em uma região de intron no gene, foi relacionado a maiores taxas de suicídio em pacientes com histórico de abuso físico e sexual (Brezo et al 2010; Antypa et al , 2013) e a melhor resposta a antidepressivos relacionado a homozigose do alelo A (McMahon et al., 2006, Lucae et al , 2010; Porcelli et al, 2011); o rs6313 foi relacionado à depressão (Du et al, 2000), ao suicídio (Sparkes et al., 1991), além de comportamento suicida associado a eventos estressores (Ben-Efraim et al., 2013; Shinozaki et al., 2013); porém tais resultados ainda são conflitantes com estudos, como o de Zhang et al, 2008 em que não encontrou nenhuma associação entre o rs6313 e comportamento suicida. O polimorfismo A1438G (rs6311) também foi investigado isoladamente sendo correlacionado a comportamento suicida (Saiz et al, 2008).

Complementando as investigações Illi et al em 2009 tentou replicar alguns estudos procurando encontrar associações entre sete genes relacionados com a regulação de serotonina [HTR1A (rs6295), HTR2A (rs6313, rs6311 e rs7997012), HTR6 (rs1805054), TPH1 (rs1800532) e TPH2 (rs1386494)], porém não conseguiu encontrar nenhuma associação com quadro depressivo ou resposta ao tratamento. Assim como Chen em 2012 com o polimorfismo

rs1800532 e depressão (Chen, 2012) e Höfer entre 5-HTR1A (rs6295) e 5-HTR2A (rs7997012 e rs6313) com tentativas de suicídio (Höfer et al, 2016).

## 1.2. Personalidade

Personalidade é definida como a organização dinâmica na qual o indivíduo se molda e se adapta unicamente a um ambiente interno e externo em constante modificação (Cloninger, 2004). Diversas formas de categorização da personalidade foram feitas ao longo da história e sua associação com transtornos psiquiátricos longamente estudada (Strelau, 1996). Das diversas estratégias de categorização existentes, as estruturadas são geralmente preferidas na área acadêmica e clínica, devido maior confiabilidade, validade e utilidade preditiva (Costa e McCrae, 1997).

Cloninger em 1993 propôs uma maneira de categorizar diferentes traços de personalidade, desenvolvendo um modelo em que dimensões de personalidade seriam biologicamente independentes uma das outras. Esta teoria é conhecida como o modelo biossocial, sendo composta por dois domínios distintos: o temperamento, que se constitui de características instintivas, de forte componente hereditário, principalmente derivado de variações nos neurotransmissores monoaminérgicos; e o caráter, que surge de aprendizados socioculturais em que valores, objetivos e conceitos variam de contexto para contexto e pode ser um preditor de transtornos de personalidade (Cloninger et al, 1993).

Por definição, temperamentos são características de reações instintivas ao ambiente, relacionados à memória implícita, ao processamento emocional pré-lógico e possuem pouca influência de seu meio e aprendizado; são predominantemente de característica hereditária, e se mantêm relativamente estáveis ao longo da vida, podendo ser modificados através de condicionamento comportamental. (Cloninger, 1987; Cloninger et al, 1993; Heath; Cloninger; Martin, 1994, Josefsson, et al, 2013). Os temperamentos são divididos em dimensões e elas diferem entre si na aprendizagem em resposta a novidade, perigo, punição ou recompensa e estariam relacionadas pelo desenvolvimento filogenético a neurotransmissores específicos (Cloninger, 1987).

O primeiro fator de temperamento, a busca por novidades, é visto como um viés hereditário na ativação ou inibição de comportamentos. Apresentando atividades exploradoras em resposta a novidades, tomada de decisões impulsivas, extravagância na perspectiva de

recompensa, fácil perda de controle e comportamento evitacional perante a frustração. Este comportamento estaria relacionado as vias dopaminérgicas, segundo proposto pela teoria.

O segundo fator, a evitação de danos, é visto como a inibição ou cessação de comportamentos, associado a preocupação excessiva, pensamentos pessimistas, comportamento evitacional passivo como insegurança e timidez perante estranhos, e facilmente fatigável. Este por sua vez estaria hipoteticamente relacionado as vias serotoninérgicas.

O terceiro fator de temperamento, a dependência de recompensa, é vista como a continuidade de comportamentos de sentimentalidade, apego social, e dependência por aprovação de outros. Estando relacionado com as vias adrenérgicas.

O quarto fator, a persistência, antes pensado como uma característica da dependência de recompensa, foi proposto como sendo um fator independente, por conta de sua herdabilidade ocorrer de forma independente (Cloninger et al., 1993; Heath et al, 1994; Stallings et al, 1996). Sendo que sua característica principal é a manutenção de comportamento apesar de estímulos positivos ou negativos (Cloninger et al, 1993).

O Caráter por sua vez, tem como definição ser um aspecto auto-regulatório da personalidade, sendo a forma com que um indivíduo se adapta a condições externas e internas que estão em constante modificação. Estes processos auto-regulatórios incluem funções executivas, legislativas e judiciais para a auto-governança e autorrealização da identidade (Cloninger et al, 1993; Cloninger et al, 2019).

As dimensões de caráter foram caracterizadas como sendo o desenvolvimento baseado em conceitos, isto é, processos cognitivos conscientes que são representadas por imagens, palavras ou símbolos a respeito de fatos. Estes conceitos são desenvolvidos ao longo da vida e variam de acordo com o grau que uma pessoa se identifica como um indivíduo autônomo, como parte da humanidade e parte do universo e todas suas coisas. Cada aspecto desses conceitos pessoais corresponde a uma das três dimensões de caráter chamadas de autodirecionamento, cooperatividade e autotranscendência. Apesar das dimensões de caráter serem consideradas características predominantemente desenvolvidas ao longo da vida, Cloninger sugere que também possam existir componentes hereditários. (Cloninger et al, 1993).

O conceito do autodirecionamento está relacionado com a força de vontade e determinação pessoal, ou a habilidade do indivíduo controlar, regular e adaptar comportamentos para se ajustar a uma situação de acordo com os valores e objetivos do indivíduo. Está altamente relacionado com transtornos de personalidade quando é baixo.

O segundo conceito mais relacionado com transtornos de personalidade é a cooperatividade. Ela é definida pela identificação com outras pessoas e sua aceitação. Em todos os transtornos de personalidade o índice de cooperatividade encontra-se baixo.

O terceiro é a autotranscendência que geralmente é definida como a auto-identificação com todas as coisas, sendo o indivíduo uma parte única e essencial com um todo maior (Cloninger et al, 1993).

Para acessar estes sete fatores da personalidade, foi desenvolvido o Inventário de Temperamento e Caráter (ITC), que consiste num questionário de 240 questões e autoaplicável. Ele possui um importante significado clínico, principalmente relacionado aos transtornos afetivos. Consegue fornecer medidas quantitativas tanto para pesquisas quanto para o acompanhamento na prática clínica (Cloninger, 1987, Cloninger et al, 1993).

Dentre os perfis de temperamento, a Evitação ao Dano, estaria mais relacionada aos transtornos de humor. Na teoria proposta por Cloninger este temperamento estaria relacionado principalmente com as vias serotoninérgicas.

Polimorfismos genéticos poderiam alterar o funcionamento destas vias o que indicaria, em teoria, uma maior predisposição a alterações na evitação ao dano e por consequência aumentar o risco para o desenvolvimento de transtornos do humor.

### **1.3 Genética X Personalidade**

A ideia de que a herdabilidade de características de personalidade estaria relacionada com alterações genéticas levou a diversos estudos procurarem encontrar relações entre polimorfismos genéticos e personalidade. Um dos primeiros estudos a procurar este tipo de correlação foi Lesch et al em 1996, que encontrou uma associação positiva entre a variante curta do polimorfismo 5-HTTLPR, com o Fator Neuroticismo no NEO-PI-R, com o fator ansiedade no teste de 16 fatores de personalidade de Cattell's e com a evitação ao dano de Cloninger (Lesch et al, 1996). O NEO-PI-R é uma versão revisada do inventário NEO proposto em 1978, que separa a personalidade em Fatores como Neuroticismo, Extraversão e Abertura a novas experiências, Amabilidade e Conscienciosidade (Costa e McCrae, 1997), enquanto o inventário de personalidade de Cattell's, um dos mais antigos existentes, subdivide a personalidade em fatores mais superficiais e latentes (Revelle, 2009).

Seguindo os estudos com o 5-HTTLPR, também foi encontrada correlação entre neuroticismo (NEO-FFI, versão resumida do NEO-PI-R) e a variante curta (Salinas et al, 2020). Hamer et al em 1999 encontrou uma correlação positiva entre o polimorfismo e o caráter de

autodirecionamento e cooperatividade do Teste de Cloninger, em uma amostra de população saudável (Hamer et al, 1999). Também avaliando o TCI com 5-HTTLPR foi encontrada correlação com Busca por novidades e Esquiva ao dano (Tommasi et al, 2021).

Strobel et al pesquisou o polimorfismo rs6295 do gene HTR1A-1019 neuroticismo (NEO-PI-R) e evitação ao dano encontrando uma correlação positiva com o alelo G (Strobel et al, 2003). Em outro estudo o mesmo polimorfismo foi associado a impulsividade. (Benko et al, 2009). Porém, Serretti et al em 2009 não conseguiu encontrar correlação com rs878567 e rs6295 com domínios de temperamento e caráter, entre outros SNPs do HTR1A e HTR2C (Serretti et al, 2009).

Em relação ao polimorfismo rs6313 do gene HTR2A, os sujeitos homocigóticos T/T associados ao genótipo Met/Met do SNP Val158Met da COMT, tiveram scores significativamente mais altos na subescala de impulsividade do temperamento busca por novidades de Cloninger; porém isoladamente o HTR2A não se associou a busca por novidades ou a suas subescalas (Salo et al, 2010). Outro estudo encontrou valores maiores de extroversão associado ao alelo C do SNP rs6313 em um subgrupo de indivíduos portadores de Transtorno de personalidade Borderline (Ni et al, 2006). O mesmo SNP também foi associado a valores maiores em busca por novidades em uma amostra de população italiana em homocigose do alelo T, porém não encontrou relação com o ITC e os SNP rs643627, rs594242, rs6311, e rs6295 (Serretti et al, 2007). Além de também estar associado a maiores escores de busca por novidades em um estudo correlacionando o SNP com resposta a tratamento com antidepressivos. Este mesmo estudo não conseguiu encontrar relação entre rs6311 e ITC, tampouco os SNPs rs6313 e rs799012 (Andre et al, 2010). Outro estudo indicou uma forte associação entre o fenótipo impulsivo na escala comportamental de impulsividade UPPS-P e na escala BIS-11 nos SNP rs6313 (alelo T) e rs6311 (alelo A) com menores valores de impulsividade (Gray et al, 2018).

Em relação ao TPH1 foi encontrada uma correlação entre o SNP rs1800532 e o rs1799913 com o domínio de temperamento de Evitação ao Dano de Cloninger (Paulak et al, 2016). Perroud et al em 2013 investigou uma associação entre rs1800532 e Questionário de Personalidade Tridimensional de Cloninger (QTP), e com outros polimorfismos (rs6295, rs6311, rs6313 e 5-HTTLPR) porém nenhuma associação entre temperamentos foi encontrada (Perroud et al, 2013)



## **2. Justificativa deste estudo**

O interesse neste estudo parte da necessidade de uma melhor compreensão da fisiopatogenia da depressão e desenvolvimento da personalidade como um possível fator de risco, explorando uma possível associação entre domínios específicos de personalidade e polimorfismos genéticos.

Tal relação pode ser um possível indicativo de marcadores biológicos para transtornos mentais, o que em tese poderia trazer inúmeros benefícios ao tratamento em saúde mental, partindo de uma melhor compreensão da fisiologia, fisiopatogenia e possíveis preditores de resposta, direcionamento a tratamentos mais efetivos e possíveis políticas de saúde visando prevenção e diagnóstico precoce.

### **3.Objetivo**

#### **3.1 Principal**

Investigar associações entre o temperamento de evitação ao Dano do ITC e polimorfismos genéticos relacionados às vias serotoninérgicas em uma população de pacientes deprimidos. As hipóteses deste estudo são:

- O polimorfismo 5-HTTLPR com alelo braço curto estaria associado a valores maiores de Evitação ao Dano do que o alelo longo.
- O alelo C do polimorfismo rs1800532 do gene TPH1, estaria correlacionado a maiores valores de Evitação ao Dano.
- O alelo G do polimorfismo rs6295 e o alelo T do rs878567 do gene HTR1A, estariam associados a maiores índices de evitação ao dano.
- O alelo A do polimorfismo rs6311, o alelo T do rs6313 e o alelo A do rs7997012 do gene HTR2A, estariam associados a maiores índices de evitação ao dano

#### **3.2 Secundários**

Procurar encontrar outras associações entre os demais domínios de temperamento e caráter do ITC com os polimorfismos genéticos das vias serotoninérgicas citados anteriormente.

## **4. Casuística e Método**

### **4.1 População**

Trata-se de um estudo do tipo observacional transversal analisando um grupo de participantes do estudo Electrical Current Therapy for Treating Depression Clinical Study (ELECT-TDCS).

O ELECT-TDCS (clinicaltrials.gov número NCT01894815) foi um estudo clínico que ocorreu no período de 2013 a 2016 na Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil. Os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido que foi aprovado pelo comitê de ética local.

Neste estudo foi realizada a investigação de marcadores biológicos que poderiam estar associados com resposta depressiva. O genótipo dos pacientes foi avaliado através de uma amostra sanguínea. Também foram realizados diversos testes neuropsicológicos, visando traçar um perfil dos pacientes analisados, sendo o Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger (ITC) um dos testes aplicados

A análise do perfil genético investigou variações genéticas, como polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs) de pacientes do ensaio clínico Elect-tDCS. Foram analisados o polimorfismo 5-HTTLPR do gene SLC6A4, localizado no cromossomo 17q11.1-q12; o SNP rs1800532 do gene TPH1, localizado no cromossomo 11p15.3-p14; os SNP rs878567 e rs6295 do gene HTR1A, localizados no cromossomo 5q11.2-13; e os SNPs rs6311, rs6313 e rs7997012 dos genes HTR2A, localizados no cromossomo 13q14-q2.

### **4.2 Casuística**

O estudo foi composto por indivíduos com diagnóstico de Episódio Depressivo Grave e que participaram do estudo ELECT-tDCS, cujos principais critérios de inclusão foram: ter idade entre 18 e 75 anos, HAMD  $17 \geq 17$ , possuir diagnóstico de depressão unipolar e não estar em uso de antidepressivo.

Os critérios de exclusão foram: histórico de transtorno bipolar, outros diagnósticos psiquiátricos, diagnósticos clínicos e neurológicos graves, contraindicações ao uso da ETCC como placas metálicas na cabeça, gravidez, comportamento suicida nas últimas semanas e sintomas depressivos mais bem explicados por outra condição clínica.

### **4.3 Procedimento de Coleta de Dados e Instrumentos**

#### **4.3.1 Ficha Demográfica e Clínica**

Um questionário foi realizado por uma equipe de psicólogos e psiquiatras treinados de acordo com o protocolo original sobre dados pessoais, histórico de saúde, quadro clínico, funcionalidade e atividades da vida diária do paciente.

#### **4.3.2 Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (HAMD) (Hamilton, 1960)**

É um questionário de múltiplas escolhas para avaliar depressão e o seu grau de severidade. É indicado para adultos e inclui itens relacionados à humor, culpa, ideação suicida, insônia, agitação, ansiedade, perda de apetite e sintomas físicos. O tempo de aplicação é estimado em 20 minutos. Sendo que a escala é pontuável de 0 a 54 pontos. Foram incluídos no projeto somente pacientes que pontuaram 21 pontos ou mais.

#### **4.3.3 Teste de Personalidade: Inventário de Temperamento e Caráter (ITC)**

O ITC foi desenvolvido por Cloninger e investiga quatro traços de temperamento (esquiva ao dano, busca de novidades, dependência de gratificação e persistência) e três traços de caráter (auto-direcionamento, cooperatividade e auto-transcendência).

É um instrumento autoaplicável composto de 240 itens com as opções de verdadeiro ou falso. As suas respostas resultam em escores para cada item do teste como é possível ver na TABELA 1.

TABELA 1 – Fatores de personalidade de Cloninger e respectivos scores

<b>FATOR</b>	<b>ESCORE (mínimo - máximo)</b>
<b>Busca por novidades</b>	0-40
<b>Esquiva ao dano</b>	0-35
<b>Dependência de Gratificação</b>	0-24
<b>Persistência</b>	0-8
<b>Auto-Direcionamento</b>	0-44
<b>Cooperatividade</b>	0-42
<b>Auto-Transcendência</b>	0-33

#### 4.3.4 Coleta do material genético

As amostras sanguíneas foram coletadas através de punção venosa entre 14 a 16 horas utilizando tubo EDTA a vácuo. Dentro de 24 horas as amostras foram transferidas para o Laboratório de Genética do Instituto do coração, Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil, onde as amostras de DNA foram extraídas e armazenadas à  $-80^{\circ}\text{C}$ . Após o ensaio ter sido completado, a equipe realizou testes de qualidade (Concentração de DNA e Volume) das amostras no Laboratório de Neurociências no instituto de psiquiatria do mesmo complexo hospitalar. As amostras foram genotipadas no Centro Nacional de Genotipagem (GEGEN) em Santiago de Compostela - Espanha ([www.usc.es/cegen/](http://www.usc.es/cegen/)).

OS SNPs foram analisados utilizando o Sistema de Genotipagem MassARRAY (Agencia Bioscience San Diego, EUA) de acordo com as instruções do fabricante no Centro Nacional de Genotipagem (CEGEN). A amplificação e extensão dos iniciadores foi feita utilizando o software Extend Primer Assay Design v4. Sequenom iPLEX GOLD chemistry foi utilizado para amplificações locus específicos, seguido de uma reação de extensão de primer de base única, no qual gerou produtos de massas diferentes que foram quantitativamente analisadas utilizando espectrometria MALDI-TOF. Os resultados foram analisados utilizando o software TyperAnalyzer vs 4, e depois inspecionados manualmente por pessoas treinadas e qualificadas. Todos os testes foram realizados em microplacas com 384 poços, incluindo controles negativos e trio de amostras de Coriell (Na10860, Na10861, e Na11984) para controle de qualidade.

#### 4.5 Análise Estatística

Inicialmente, foram comparados os dados demográficos (idade, sexo, escolaridade) dos pacientes do estudo. Em seguida foi avaliado se a amostra respeitava o equilíbrio de Hardy-Weinberg. O equilíbrio de Hardy-Weinberg, é uma teoria que postula que para qualquer locus gênico as frequências relativas dos genótipos, em populações de cruzamentos ao acaso, permanecem constantes, de geração a geração, a menos que certos fatores perturbem esse equilíbrio. Caso a população descrita siga o equilíbrio é possível descrever a composição populacional em termos de frequências alélicas; conhecer as frequências dos diferentes genótipos; e avaliar os possíveis efeitos dos fatores evolutivos (mutação, seleção, migração e deriva genética) na constituição genética de uma população (Borges-Osório e Robinson, 2013). Para tal avaliação no estudo foi verificado utilizando o método de chi-quadrado.

Para melhorar o poder estatístico os polimorfismos foram separados por alelos, separando os alelos recessivos com os alelos dominantes em homozigose. Tal informação foi obtida utilizando a data base de polimorfismos do NIH (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Em seguida foi feita uma análise de correlação entre os genes, para avaliar se havia alguma sobreposição dos dados. A análise de normalidade dos domínios de personalidade foi feita através da análise de teste de Shapiro-Wilk.

Para os dados com distribuição normal foram realizadas regressões lineares múltiplas, utilizando os valores de cada domínio de temperamento de Cloninger como variável dependente e os alelos como variáveis independentes. A idade, o sexo e etnia foram considerados variáveis de confusão, baseando-se em outros estudos com metodologia semelhante (Hamer et al, 1999, Strobel et al, 2003; Serreti et al 2007; Benko et al 2009; Serreti et al, 2009; Salo et al, 2010; Pawlak et al, 2016; Gray et al, 2017)

A análise de normalidade dos resíduos de cada regressão foi feita através do teste de Shapiro-Wilk. Para os resíduos das variáveis dependentes em que a distribuição se desviava da normal por alguma distorção, os seguintes passos foram feitos para correção da curva: invertemos a ordem da variável em questão, utilizamos logaritmo de base 10 ou raiz quadrada para ajustar a variável e a revertemos. A escolha entre raiz quadrada ou logaritmo se deu pela

função que melhor ajustava a curva para a normalidade. Por fim, revertemos as variáveis para manter a direção do construto original.

Nas análises das quais a normalidade dos resíduos não foi atingida com essa transformação, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis Rank em lugar da regressão múltipla.

Para todas as análises foi utilizado o software Stata Basic Edition versão 17.0. O nível de significância utilizado foi de 0,05.

## 5. Resultados

Dos 257 indivíduos contidos no banco de dados foram excluídos 35 por ausência de coleta do TCI e mais 43 foram excluídos por ausência de coleta de material genético. Ao todo, portanto foram analisados 179 sujeitos, com idade média de 43,46 (desvio padrão [dp] 12,58, sendo 121 do sexo feminino e 58 do sexo masculino (67,6% e 32,4% respectivamente), 133 brancos e 46 não brancos (74,3% e 25,7% respectivamente), e com 15,25 anos de estudo na média (dp 4,17).

A média obtida de cada domínio de temperamento é possível de ser observado na Tabela 2, enquanto na Tabela 3 podemos observar a distribuição dos alelos entre os polimorfismos estudados.

TABELA 2 – Média dos escores dos domínios de temperamento

<b>Domínios</b>	<b>Média</b>	<b>Desvio Padrão</b>
<b>Esquiva ao Dano</b>	25,83	6,44
<b>Busca por Novidades</b>	17,20	5,89
<b>Dependência de gratificação</b>	14,29	3,95
<b>Persistência</b>	04,42	2,02
<b>Autodirecionamento</b>	21,28	7,76
<b>Cooperatividade</b>	28,92	7,30
<b>Autotranscedência</b>	15,32	6,70



TABELA 3- Distribuição alélica dos polimorfismos

<b>Gene</b>	<b>Polimorfismo</b>	<b>Genótipo</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>SLC6A4</b>	<b>5-HTTLPR</b>	Longo/Longo	64	35,8
		Curto/Longo	75	41,9
		Curto/Curto	40	22,3
<b>TPH1</b>	<b>rs1800532</b>	GG	67	37,4
		GT	91	50,8
		TT	21	11,7
<b>TPH1</b>	<b>rs7997012</b>	AA	22	12,3
		AG	67	37,4
		GG	90	50,3
<b>HTR1A</b>	<b>rs6295</b>	CC	45	25,1
		CG	78	43,6
		GG	56	31,3
<b>HTR1A</b>	<b>rs878567</b>	AA	36	20,1
		AG	78	43,6
		GG	65	36,3
<b>HTR2A</b>	<b>rs6311</b>	CC	58	32,4
		CT	77	43,0
		TT	44	24,6
<b>HTR2A</b>	<b>rs6313</b>	AA	43	24,0
		AG	78	43,6
		GG	58	32,4

Os resultados do Equilíbrio de Hardy-Weinberg são visualizáveis na Tabela 4

TABELA 4 – Equilíbrio de Hardy-Weinberg

<b>Polimorfismo</b>	<b>ALELO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Coefficiente de</b>	<b>P</b>	
				<b>Desequilíbrio</b>		
<b>SLC6A4</b>	5-HTTLPR	Longo	203	56,7	0,03	0,05
		Curto	155	43,3		
<b>TPH1</b>	rs1800532	G	225	62,85	-0,02	0,23
		T	133	37,15		
<b>TPH1</b>	rs7997012	G	247	69,0	0,03	0,09
		A	111	31,0		
<b>HTR1A</b>	rs878567	G	208	58,1	0,02	0,16
		A	150	51,9		
<b>HTR1A</b>	rs6295	G	190	53,1	0,03	0,09
		C	168	46,9		
<b>HTR2A</b>	rs6311	C	193	53,9	0,03	0,07
		T	165	46,1		
<b>HTR2A</b>	rs6313	G	194	54,2	0,03	0,01
		A	164	45,8		

Na análise de correlação de genes foi encontrada um desequilíbrio de ligação de 100% entre o r6313 e o rs6311. Devido a isso optou-se por excluir o SNP 6311 da análise baseado na

quantidade de dados a respeito do rs6313 ser maior em comparação ao rs6311 (Gray. Et al, 2018; Jokela et al 2007; Serreti 2007; Ni X 2006; Salo 2010; Hofer et al 2016; Ili et al 2009; Kishi 2009; Kishi 2010; Du et al 2000; Mchahon et al 2006; Niitsu 2013; André 2010; Lin 2014; Xu Z 2012).

Ao realizar a análise de Shapiro Wilk dos resíduos da regressão múltipla do Evitação ao Dano com preditores genéticos e as covariáveis de etnia, sexo e idade, demonstrou uma curva de distribuição fora da normalidade ( $p < 0,01$ ). Devido isso, seguimos os passos para correção utilizando logaritmo de base 10. Após essa correção a curva de normalidade foi obtida ( $p = 0,12$ ).

O modelo de regressão foi significativo,  $F(9, 169) = 2,88$ ,  $p < 0,01$ . A covariável da idade (coeficiente = - 0,01 [-0,01, -0,00],  $t = 3,74$ ,  $p < .001$ ) teve efeito significativo. Porém, nenhum dos preditores genéticos foram significativos (todos com  $p > 0,17$ ). Os dados detalhados da regressão são visualizados na TABELA 5.

TABELA 5 - Regressão múltipla do domínio Esquiva ao Dano

<b>Evitação ao Dano</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Intervalo de Confiança (95%)</b>	
<b>SLC6A4</b>	-0,03	0,04	-0,87	0,38	-0,12	0,05
<b>rs1800532</b>	0,07	0,04	1,60	0,11	-0,02	0,16
<b>rs6295</b>	-0,05	0,10	-0,58	0,57	-0,25	0,14
<b>rs6313</b>	-0,01	0,02	-0,26	0,79	-0,05	0,04
<b>rs7997012</b>	0,02	0,06	-0,35	0,72	-0,10	0,15
<b>rs878567</b>	0,01	0,1	0,07	0,94	-0,20	0,21
<b>Masculino</b>	-0,85	0,04	-1,89	0,06	-0,17	0,00
<b>Idade</b>	-0,01	0,00	3,74	<b>&lt;0,01</b>	-0,01	0,00

Na regressão com o domínio Busca por Novidades a análise de Shapiro Wilk dos resíduos demonstrou respeito a curva de normalidade ( $p=0,55$ ), o modelo de regressão em geral foi não significativo,  $F(9, 169) = 0,74$ ,  $p=0,67$ , incluindo seus preditores e covariáveis (todos  $p > 0,08$ ) (TABELA 6).

TABELA 6 - Regressão múltipla do domínio Busca por Novidades

<b>Busca por Novidades</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Intervalo de Confiança (95%)</b>	
<b>SLC6A4</b>	0,09	0,95	0,96	0,34	-0,97	2,79
<b>rs1800532</b>	-1,67	0,94	-1,78	0,08	-3,52	0,19
<b>rs6295</b>	-1,29	2,05	-0,63	0,53	-5,35	2,77
<b>rs6313</b>	0,14	0,48	-0,28	0,78	-0,81	1,08
<b>rs7997012</b>	-0,40	1,37	-0,29	0,77	-3,10	2,03
<b>rs878567</b>	0,91	2,22	0,41	0,68	-3,48	5,30
<b>Masculino</b>	-0,86	0,95	-0,9	0,37	-2,75	1,02
<b>Idade</b>	0,01	0,04	0,33	0,74	-0,06	0,08
<b>Caucasiano</b>	0,05	1,06	0,04	0,96	-2,04	2,13

Na regressão com o domínio busca de Dependência por Recompensa a análise de Shapiro Wilk dos resíduos demonstrou respeito a curva de normalidade ( $p = 0,24$ ). O modelo de regressão em geral foi não significativo,  $F(9, 169) = 1,13$   $p = 0,35$ , incluindo seus preditores e covariáveis (todos  $p > 0,16$ ), com exceção da covariável sexo masculino (coeficiente = - 1,45 [-2,71 -0,21],  $t = -2,3$ ,  $p = 0,02$ ) que teve efeito significativo (TABELA 7).

TABELA 7- Regressão múltipla do domínio Dependência por Recompensa

<b>Dependência por Recompensa</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Intervalo de Confiança (95%)</b>	
<b>SLC6A4</b>	0,25	0,63	0,40	0,69	-0,99	1,5
<b>rs1800532</b>	-0,47	0,62	-0,76	0,45	-1,70	0,76
<b>rs6295</b>	-1,43	1,36	-1,05	0,30	-4,12	1,26
<b>rs6313</b>	-0,26	0,32	-0,83	0,41	-0,89	0,36
<b>rs7997012</b>	-0,26	0,91	-0,29	0,77	-2,05	1,53
<b>rs878567</b>	2,09	1,47	1,42	0,16	-0,82	5,00
<b>Masculino</b>	-1,46	0,63	-2,3	<b>0,02</b>	-2,71	-0,20
<b>Idade</b>	<0,01	0,02	0,1	0,92	-0,04	0,05
<b>Caucasiano</b>	-0,45	0,70	-0,65	0,52	-1,84	0,93

Na regressão com o domínio Auto-Direcionamento a análise de Shapiro Wilk dos resíduos demonstrou respeito a curva de normalidade ( $p = 0,75$ ) e o modelo de regressão significativo,  $F(9, 169) = 2,55$ ,  $p = 0,01$ . A covariável da idade (coeficiente = - 0,18 [0,09, 0,27],  $t = 3,99$ ,  $p < 0,01$ ) teve efeito significativo. Porém, nenhum dos preditores genéticos foram significativos (todos com  $p > 0,13$ ). Os dados detalhados da regressão são visualizados na TABELA 8.

TABELA 8 - Regressão múltipla do domínio Auto-Direcionamento

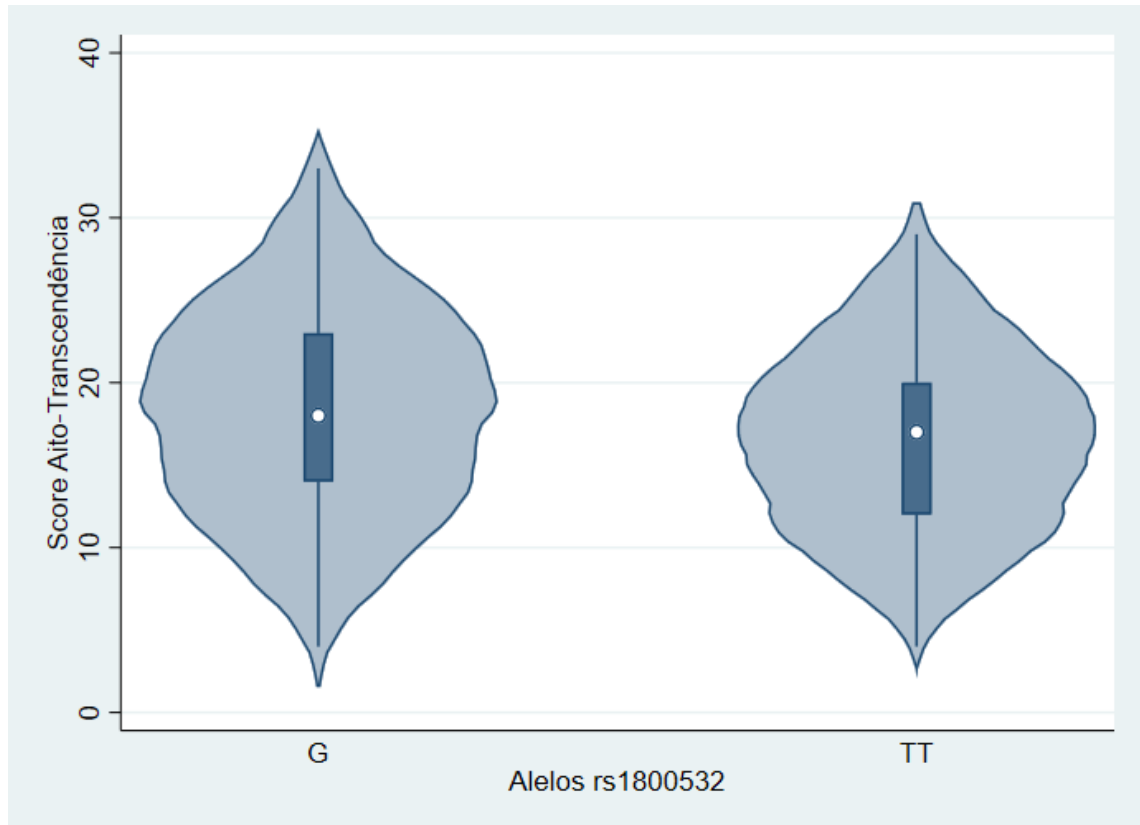
<b>Evitação ao Dano</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Erro Padrão</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Intervalo de Confiança (95%)</b>	
<b>SLC6A4</b>	0,25	1,20	0,13	0,89	-2,21	2,53
<b>rs1800532</b>	-0,47	1,18	-1,14	0,26	-3,68	0,99
<b>rs6295</b>	-1,43	2,59	1,52	0,13	-1,17	9,05
<b>rs6313</b>	-0,26	0,60	0,51	0,61	-0,88	1,50
<b>rs7997012</b>	-0,26	1,72	0,59	0,56	-2,39	4,42
<b>rs878567</b>	2,09	2,80	-1,47	0,14	-9,63	1,42
<b>Masculino</b>	-1,46	1,2	0,65	0,51	-1,59	3,16
<b>Idade</b>	0,00	0,04	3,99	<b>&lt;0,01</b>	0,09	0,27
<b>Caucasiano</b>	-0,45	1,33	0,97	0,33	-1,33	3,93

Na regressão com o domínio Auto Transcendência a análise de Shapiro Wilk dos resíduos demonstrou respeito a curva de normalidade ( $p = 0,35$ ). O modelo de regressão geral foi significativo,  $F(9, 169) = 3,84$ ,  $p < 0,01$ . O polimorfismo rs1800532 (coeficiente = - 3,18 [-5,14, -1,23],  $t = -3,21$ ,  $p < 0,01$ ) e a covariável da idade (coeficiente = 0,13 [0,6, 0,21],  $t = 3,54$ ,  $p < 0,01$ ) tiveram efeitos significativos. Os dados detalhados da regressão são visualizados na TABELA 9, o violin plot da relação entre o SNP rs 1800532 e o domínio de Auto-Transcendência é possível ser visualizado na IMAGEM 1

TABELA 9 - Regressão múltipla do domínio Auto Transcendência

<b>Evitação ao</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>Erro</b>	<b>t</b>	<b>p</b>	<b>Intervalo de</b>	
<b>Dano</b>		<b>Padrão</b>			<b>Confiança (95%)</b>	
<b>SLC6A4</b>	-0,13	1,01	-0,13	0,90	-2,11	1,86
<b>rs1800532</b>	-3,18	0,99	-3,21	<b>&lt;0,01</b>	-5,14	-1,22
<b>rs6295</b>	-1,73	2,17	-0,8	0,43	-6,02	2,55
<b>rs6313</b>	0,90	0,51	1,78	0,08	-0,10	1,90
<b>rs7997012</b>	0,11	1,44	0,08	0,94	-2,74	2,97
<b>rs878567</b>	3,39	2,35	1,45	0,15	-1,24	8,02
<b>Masculino</b>	-1,35	1,01	-1,34	0,18	-3,34	0,64
<b>Idade</b>	0,14	0,04	3,54	<b>&lt;0,01</b>	0,06	0,21
<b>Caucasiano</b>	-0,04	1,11	-0,03	0,97	-2,24	2,16

IMAGEM 1 – Violin Plot Auto transcendência e SNP rs1800532



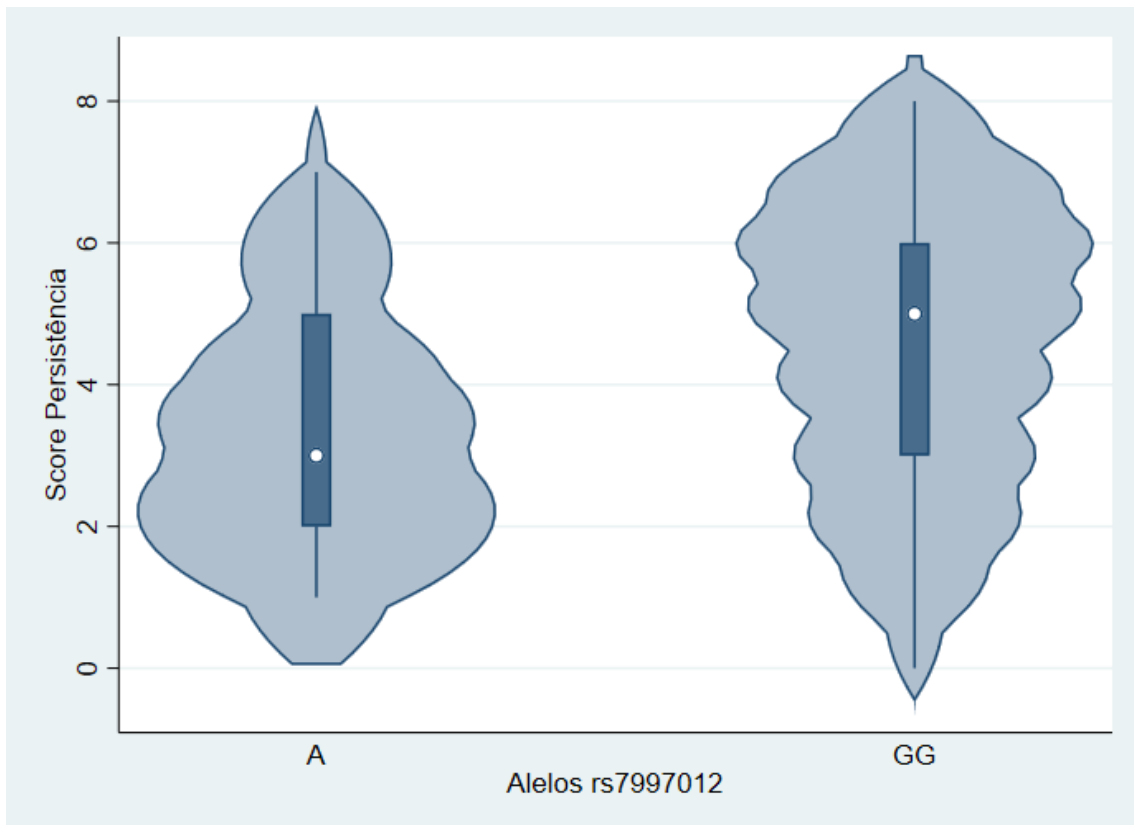
No domínio Persistência ao realizar a análise de Shapiro Wilk dos resíduos, foi demonstrada uma curva de distribuição fora da normalidade ( $p < 0,01$ ). Porém nesse caso os passos relatados para a correção da curva não foram eficazes. Optou-se por realizar uma análise não paramétrica de Kruskal Wallis. Um efeito significativo foi obtido com o alelo rs7997012 ( $p = 0,02$ ). Demais resultados são visualizáveis na TABELA 10. O Violin Plot entre o domínio persistência e o SNP 7997012 é visualizável na IMAGEM 2.



TABELA 10- Análise de Kruskal Wallis no domínio Persistência

ALELO	X <sup>2</sup>	p
SLC6A4	0,20	0,65
rs1800532	0,78	0,38
rs6295	0,00	0,94
rs6313	1,39	0,24
rs7997012	5,12	<b>0,02</b>
rs878567	0,2	0,65

IMAGEM 2 – Violin Plot entre domínio Persistência e rs7997012



## 6. CONCLUSÃO

Neste estudo foi encontrada uma associação entre o polimorfismo rs1800532 (A218C) do gene TPH1 e o domínio de caráter de Auto-Transcendência e entre o SNP rs7997012 do gene HTP2-A com o domínio de temperamento de Persistência.

Mesmo a teoria de Cloninger tendo postulado que os temperamentos seriam os domínios de personalidade que estariam mais relacionados a componentes genéticos ele também sugere que tais componentes possam estar presentes também nas dimensões de caráter (Cloninger, 1993) o que corrobora com nossos achados em relação ao domínio de auto-transcendência.

Não foi possível encontrar nenhuma relação entre os demais temperamentos e domínios de caráter de Cloninger os polimorfismos estudados.

Dois estudos anteriores já tentaram encontrar uma associação entre o polimorfismo rs1800532 e distintas dimensões de temperamentos de Cloninger, mas não encontraram nenhuma associação. Perroud et al em 2013 avaliou a associação entre o SNP rs1800532 (além dos rs6295, rs6311; rs6313, rs130058, rs6296, rs4680, rs11179000, rs79001, rs7305115, 5-HTTLPR e rs6265) com QTP e ICT em um grupo de pacientes com tentativas de suicídio e outro sem tentativas, porém não foi encontrada nenhuma associação tanto em domínios de temperamento ou caráter. Paulak et al em 2016 apenas encontrou uma associação entre o rs1800532 e o temperamento evitação ao dano em pacientes com transtorno bipolar, porém não foi encontrada correlação com domínios de caráter.

Uma possível explicação dessa divergência de resultados entre os estudos poderia ser atribuída a escolha da população avaliada, enquanto nosso projeto trabalhou com pacientes deprimidos, Paulak et al selecionou pacientes com Transtorno Bipolar e Perroud et al pacientes com tentativas de suicídio e diversos transtornos psiquiátricos. Outra questão é que somente metade da população do estudo de Perroud et al fez o ITC que inclui os domínios de caráter de Cloninger e não somente três temperamentos como o QTP, o que também pode ter influenciado para não ter sido encontrada nenhuma correlação com os domínios de caráter.

Não foram encontrados outros estudos que procuraram correlacionar o SNP rs7997012 com o TCI. Sendo este o primeiro estudo investigar essa correlação. Esse fato possa talvez ser explicado possivelmente por um viés de publicação.

Apesar da teoria de Cloninger postular uma associação entre as vias serotoninérgicas e o temperamento de evitação ao dano, tal achado não foi confirmado nesse estudo. Tal correlação apresenta resultados divergentes entre estudos.

Vemos que diversos estudos apresentaram resultados similares como Tsai et al em 2001 com uma população de 192 voluntários saudáveis.

Lesch et al em 1996, encontrou uma associação positiva entre a variante curta do polimorfismo 5-HTTLPR em 505 indivíduos saudáveis. A divergência entre os resultados dos estudos pode ter ocorrido pela seleção amostral pois o estudo de Lesch uniu duas amostras de estudos anteriores, uma composta de irmãos e parentes de primeiro grau e voluntários de outro estudo, sendo que as duas amostras possuíam 93% e 92% de distribuição do sexo masculino. Outra diferença metodológica deste estudo foi que os sujeitos não fizeram o TPQ e sim foi realizada regressões baseadas no neuroticismo de NEO-PI-R para obter possíveis scores de Evitação ao Dano.

Strobel et al em 2003 pesquisou o polimorfismo HTR1A-1019 em 284 indivíduos da população geral, encontrando uma correlação positiva com o alelo G com a evitação ao dano. A população era com etnia de 92% alemã o que pode ter ocasionado uma possível divergência da distribuição gênica em comparação com nosso estudo.

Paulak et al em 2016 como citado anteriormente conseguiu encontrar uma correlação entre o rs1800532 e o temperamento evitação ao dano em 156 pacientes com transtorno bipolar. Neste estudo o ITC foi realizado com pacientes no estado de eutimia, diferentemente do nosso estudo que foi realizada em uma amostra de pacientes deprimidos. Tal diferença amostral pode ter influenciado na distribuição e scores do temperamento evitação ao dano que possivelmente estaria superestimado em nossa amostra, O estudo em questão se utilizou também de uma amostra saudável de 93 indivíduos como grupo controle.

Os demais estudos a respeito da interação genética entre polimorfismos serotoninérgicos e personalidade em sua maioria utilizou-se de outras formas de categorização de personalidade ou investigaram outros polimorfismos, não sendo possível sua comparação com nossos resultados.

A escassez de estudos investigando a relação entre polimorfismos das vias serotoninérgicas e os domínios do ITC torna difícil determinar se existe e qual seria a real correlação entre eles. Sendo que até o momento os estudos diferem grandemente não só em suas metodologias como também apresentam resultados conflitantes.

Este estudo se mostra uma importante peça para a melhor elucidação entre polimorfismos genéticos e domínios de temperamento. Sendo um dos poucos estudos existentes a respeito deste tema.

Dentre as limitações existentes temos o fato da amostra utilizada ser somente de pacientes deprimidos pode ter se tornado um viés de seleção já que a depressão possivelmente está correlacionada com diversos polimorfismos serotoninérgicos (Cervilha, 2006; Wray et al, 2009; Caspi et al., 2003; Zalsman et al, 2006; Lazary et al, 2008; Drachmann et al, 2009; Wan H. C et al, 2011; Zhang X 2005; Blakely RD 2005; Delorme R 2006; Bicalho, 2006; Lemonde et al. 2003; Mekli et al, 2011; Kishi, 2012; Du et al, 2000; Chen,2012) e também a scores diferenciados de Cloninger como maiores valores de evitação ao Dano (Cloninger, 1993) . O tamanho da amostra reduzido também pode ter sido um limitante neste estudo.

Outro fator que pode ter influenciado no resultado é que na análise de Kruskal Wallis não é incluído possíveis fatores de consusão importantes para análise genética como idade, sexo e etnia, como foi feito nas análises de regressões múltiplas.

Elucidar o mecanismo genético por trás de traços inatos de personalidade é um tema importante para as ciências médicas, podendo ter implicações tanto em tratamento para transtornos de personalidade e quadros de humor como para estratégias preventivas de saúde pública. Com maior conhecimento a respeito seria possível pensar em uma maior personalização das abordagens em saúde mental.

Para tanto, mais estudos serão necessários com a necessidade de investigação mais aprofundada em populações maiores com comparação de dados entre pacientes deprimidos e saudáveis, em diferentes populações e com maior uniformidade metodológica para determinar de forma conclusiva a existência de associação entre polimorfismos das vias serotoninérgicas e diferentes domínios de personalidade de Cloninger.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBERT, P. R.; LEMONDE, S. 5-HT<sub>1A</sub> receptors, gene repression, and depression: guilt by association. **Neuroscientist**, 10, n. 6, p. 575-593, Dec 2004.

ANDRE, K.; KAMPMAN, O.; SETÄLÄ-SOIKKELI, E.; VIKKI, M. *et al.* Temperament profiles, 5-HT<sub>2A</sub> genotype, and response to treatment with SSRIs in major depression. **J Neural Transm (Vienna)**, 117, n. 12, p. 1431-1434, Dec 2010.

ANTYPA, N.; SERRETTI, A.; RUJESCU, D. Serotonergic genes and suicide: a systematic review. **Eur Neuropsychopharmacol**, 23, n. 10, p. 1125-1142, Oct 2013.

BACH-MIZRACHI, H.; UNDERWOOD, M. D.; TIN, A.; ELLIS, S. P. *et al.* Elevated expression of tryptophan hydroxylase-2 mRNA at the neuronal level in the dorsal and median raphe nuclei of depressed suicides. **Mol Psychiatry**, 13, n. 5, p. 507-513, 465, May 2008.

BARNES, N. M.; SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. **Neuropharmacology**, 38, n. 8, p. 1083-1152, Aug 1999.

BEDEN, O.; SENOL, E.; ATAY, S.; AK, H. *et al.* TPH1 A218 allele is associated with suicidal behavior in Turkish population. **Leg Med (Tokyo)**, 21, p. 15-18, Jul 2016.

BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major depressive disorder. **N Engl J Med**, 358, n. 1, p. 55-68, Jan 03 2008.

BEN-EFRAIM, Y. J.; WASSERMAN, D.; WASSERMAN, J.; SOKOLOWSKI, M. Family-based study of HTR<sub>2A</sub> in suicide attempts: observed gene, gene × environment and parent-of-origin associations. **Mol Psychiatry**, 18, n. 7, p. 758-766, Jul 2013.

BENKO, A.; LAZARY, J.; MOLNAR, E.; GONDA, X. *et al.* Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR<sub>1A</sub> gene and impulsivity. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, 153B, n. 2, p. 592-599, Mar 05 2010.

BICALHO, M. A.; PIMENTA, G. J.; NEVES, F. S.; CORREA, H. *et al.* Genotyping of the G1463A (Arg441His) TPH2 polymorphism in a geriatric population of patients with major depression. **Mol Psychiatry**, 11, n. 9, p. 799-800, Sep 2006.

BLAKELY, R. D. Overview: a rare opportunity or just one less reason to be depressed. **Neuron**, 48, n. 5, p. 701-702; author reply 705-706, Dec 08 2005.

BORGES-OSÓRIO, M. R. L.; ROBINSON, W. M. **Genética Humana** . . 3 edição ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 978-85-65852-90-6.

BREZO, J.; BUREAU, A.; MÉRETTE, C.; JOMPHE, V. *et al.* Differences and similarities in the serotonergic diathesis for suicide attempts and mood disorders: a 22-year longitudinal gene-environment study. **Mol Psychiatry**, 15, n. 8, p. 831-843, Aug 2010.

BRUNONI, A. R.; MOFFA, A. H.; SAMPAIO-JUNIOR, B.; BORRIONE, L. *et al.* Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression. **N Engl J Med**, 376, n. 26, p. 2523-2533, 06 29 2017.

CASPI, A.; SUGDEN, K.; MOFFITT, T. E.; TAYLOR, A. *et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. **Science**, 301, n. 5631, p. 386-389, Jul 18 2003.

CERVILLA, J. A.; RIVERA, M.; MOLINA, E.; TORRES-GONZÁLEZ, F. *et al.* The 5-HTTLPR s/s genotype at the serotonin transporter gene (SLC6A4) increases the risk for depression in a large cohort of primary care attendees: the PREDICT-gene study. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**, 141B, n. 8, p. 912-917, Dec 05 2006.

CHEN, D.; LIU, F.; YANG, C.; LIANG, X. *et al.* Association between the TPH1 A218C polymorphism and risk of mood disorders and alcohol dependence: evidence from the current studies. **J Affect Disord**, 138, n. 1-2, p. 27-33, Apr 2012.

CLEARE, A.; PARIANTE, C. M.; YOUNG, A. H.; ANDERSON, I. M. *et al.* Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. **J Psychopharmacol**, 29, n. 5, p. 459-525, May 2015.

CLONINGER, C., R. **Feeling Good - the Science of Well-Being**. USA: Oxford University Press, 2004.

CLONINGER, C. R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. **Arch Gen Psychiatry**, 44, n. 6, p. 573-588, Jun 1987.

CLONINGER, C. R.; CLONINGER, K. M.; ZWIR, I.; KELTIKANGAS-JÄRVINEN, L. The complex genetics and biology of human temperament: a review of traditional concepts in relation to new molecular findings. **Transl Psychiatry**, 9, n. 1, p. 290, Nov 11 2019.

CLONINGER, C. R.; SVRAKIC, D. M.; PRZYBECK, T. R. A psychobiological model of temperament and character. **Arch Gen Psychiatry**, 50, n. 12, p. 975-990, Dec 1993.

COLLIER, D. A.; STÖBER, G.; LI, T.; HEILS, A. *et al.* A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. **Mol Psychiatry**, 1, n. 6, p. 453-460, Dec 1996.

COPPEN, A. J.; DOOGAN, D. P. Serotonin and its place in the pathogenesis of depression. **J Clin Psychiatry**, 49 Suppl, p. 4-11, Aug 1988.

COSTA, P. T.; MCCRAE, R. R. Stability and change in personality assessment: the revised NEO Personality Inventory in the year 2000. **J Pers Assess**, 68, n. 1, p. 86-94, Feb 1997.

CRISAFULLI, C.; FABBRI, C.; PORCELLI, S.; DRAGO, A. *et al.* Pharmacogenetics of antidepressants. **Front Pharmacol**, 2, p. 6, 2011.

DELORME, R.; DURAND, C. M.; BETANCUR, C.; WAGNER, M. *et al.* No human tryptophan hydroxylase-2 gene R441H mutation in a large cohort of psychiatric patients and control subjects. **Biol Psychiatry**, 60, n. 2, p. 202-203, Jul 15 2006.

DENG, P. Y.; POUDEL, S. K.; ROJANATHAMMANEE, L.; PORTER, J. E. *et al.* Serotonin inhibits neuronal excitability by activating two-pore domain k<sup>+</sup> channels in the entorhinal cortex. **Mol Pharmacol**, 72, n. 1, p. 208-218, Jul 2007.

DU, L.; BAKISH, D.; LAPIERRE, Y. D.; RAVINDRAN, A. V. *et al.* Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. **Am J Med Genet**, 96, n. 1, p. 56-60, Feb 07 2000.

FANELLI, G.; SERRETTI, A. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a meta-analysis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 88, p. 375-387, 01 10 2019.

GRAY, J. C.; MACKILLOP, J.; WEAVER, J.; HERNANDEZ, K. M. *et al.* Genetic analysis of impulsive personality traits: Examination of a priori candidates and genome-wide variation. **Psychiatry Res**, 259, p. 398-404, 01 2018.

HAM, B. J.; LEE, B. C.; PAIK, J. W.; KANG, R. H. *et al.* Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 31, n. 1, p. 104-107, Jan 30 2007.

HAMER, D. H.; GREENBERG, B. D.; SABOL, S. Z.; MURPHY, D. L. Role of the serotonin transporter gene in temperament and character. **J Pers Disord**, 13, n. 4, p. 312-327, 1999.

HEATH, A. C.; CLONINGER, C. R.; MARTIN, N. G. Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck. **J Pers Soc Psychol**, 66, n. 4, p. 762-775, Apr 1994.

HEILS, A.; TEUFEL, A.; PETRI, S.; STÖBER, G. *et al.* Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. **J Neurochem**, 66, n. 6, p. 2621-2624, Jun 1996.

HONG, C. J.; CHEN, T. J.; YU, Y. W.; TSAI, S. J. Response to fluoxetine and serotonin 1A receptor (C-1019G) polymorphism in Taiwan Chinese major depressive disorder. **Pharmacogenomics J**, 6, n. 1, p. 27-33, 2006 Jan-Feb 2006.

HOYER, D.; MARTIN, G. 5-HT receptor classification and nomenclature: towards a harmonization with the human genome. **Neuropharmacology**, 36, n. 4-5, p. 419-428, 1997 Apr-May 1997.

HÖFER, P.; SCHOSSER, A.; CALATI, R.; SERRETTI, A. *et al.* The impact of serotonin receptor 1A and 2A gene polymorphisms and interactions on suicide attempt and suicide risk in depressed patients with insufficient response to treatment--a European multicentre study. **Int Clin Psychopharmacol**, 31, n. 1, p. 1-7, Jan 2016.



ILLI, A.; SETÄLÄ-SOIKKELI, E.; VIIKKI, M.; POUTANEN, O. *et al.* 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression. **Neuroreport**, 20, n. 12, p. 1125-1128, Aug 05 2009.

JOSEFSSON, K.; JOKELA, M.; CLONINGER, C. R.; HINTSANEN, M. *et al.* Maturity and change in personality: developmental trends of temperament and character in adulthood. **Dev Psychopathol**, 25, n. 3, p. 713-727, Aug 2013.

KATO, M.; FUKUDA, T.; WAKENO, M.; OKUGAWA, G. *et al.* [5-HT1A gene polymorphisms contributed to antidepressant response in major depression]. **Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi**, 29, n. 1, p. 23-31, Feb 2009.

KISHI, T.; KITAJIMA, T.; TSUNOKA, T.; IKEDA, M. *et al.* Genetic association analysis of serotonin 2A receptor gene (HTR2A) with bipolar disorder and major depressive disorder in the Japanese population. **Neurosci Res**, 64, n. 2, p. 231-234, Jun 2009.

KISHI, T.; YOSHIMURA, R.; FUKUO, Y.; OKOCHI, T. *et al.* The serotonin 1A receptor gene confer susceptibility to mood disorders: results from an extended meta-analysis of patients with major depression and bipolar disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, 263, n. 2, p. 105-118, Mar 2013.

KISHI, T.; YOSHIMURA, R.; KITAJIMA, T.; OKOCHI, T. *et al.* HTR2A is associated with SSRI response in major depressive disorder in a Japanese cohort. **Neuromolecular Med**, 12, n. 3, p. 237-242, Sep 2010.

LAZARY, J.; LAZARY, A.; GONDA, X.; BENKO, A. *et al.* New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. **Biol Psychiatry**, 64, n. 6, p. 498-504, Sep 15 2008.

LE FRANÇOIS, B.; CZESAK, M.; STEUBL, D.; ALBERT, P. R. Transcriptional regulation at a HTR1A polymorphism associated with mental illness. **Neuropharmacology**, 55, n. 6, p. 977-985, Nov 2008.

LEMONDE, S.; DU, L.; BAKISH, D.; HRDINA, P. *et al.* Association of the C(-1019)G 5-HT1A functional promoter polymorphism with antidepressant response. **Int J Neuropsychopharmacol**, 7, n. 4, p. 501-506, Dec 2004.

LEMONDE, S.; TURECKI, G.; BAKISH, D.; DU, L. *et al.* Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide. **J Neurosci**, 23, n. 25, p. 8788-8799, Sep 24 2003.

LESCH, K. P. Gene-environment interaction and the genetics of depression. **J Psychiatry Neurosci**, 29, n. 3, p. 174-184, May 2004.

LESCH, K. P.; BENDEL, D.; HEILS, A.; SABOL, S. Z. *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. **Science**, 274, n. 5292, p. 1527-1531, Nov 29 1996.

LESCH, K. P.; ZENG, Y.; REIF, A.; GUTKNECHT, L. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. **Eur J Pharmacol**, 480, n. 1-3, p. 185-204, Nov 07 2003.

LI, D.; HE, L. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. **Hum Genet**, 119, n. 3, p. 233-240, Apr 2006.

LIN, J. Y.; JIANG, M. Y.; KAN, Z. M.; CHU, Y. Influence of 5-HTR2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. **J Affect Disord**, 168, p. 430-438, Oct 2014.

LUCAE, S.; ISING, M.; HORSTMANN, S.; BAUNE, B. T. *et al.* HTR2A gene variation is involved in antidepressant treatment response. **Eur Neuropsychopharmacol**, 20, n. 1, p. 65-68, Jan 2010.

MCCMAHON, F. J.; BUERVENICH, S.; CHARNEY, D.; LIPSKY, R. *et al.* Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment. **Am J Hum Genet**, 78, n. 5, p. 804-814, May 2006.

MEKLI, K.; PAYTON, A.; MIYAJIMA, F.; PLATT, H. *et al.* The HTR1A and HTR1B receptor genes influence stress-related information processing. **Eur Neuropsychopharmacol**, 21, n. 1, p. 129-139, Jan 2011.

NI, X.; BISMIL, R.; CHAN, K.; SICARD, T. *et al.* Serotonin 2A receptor gene is associated with personality traits, but not to disorder, in patients with borderline personality disorder. **Neurosci Lett**, 408, n. 3, p. 214-219, Nov 20 2006.

NIELSEN, D. A.; JENKINS, G. L.; STEFANISKO, K. M.; JEFFERSON, K. K. *et al.* Sequence, splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7. **Brain Res Mol Brain Res**, 45, n. 1, p. 145-148, Apr 1997.

NIELSEN, D. A.; VIRKKUNEN, M.; LAPPALAINEN, J.; EGGERT, M. *et al.* A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. **Arch Gen Psychiatry**, 55, n. 7, p. 593-602, Jul 1998.

NIITSU, T.; FABBRI, C.; BENTINI, F.; SERRETTI, A. Pharmacogenetics in major depression: a comprehensive meta-analysis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 45, p. 183-194, Aug 01 2013.

PARSEY, R. V.; OLVET, D. M.; OQUENDO, M. A.; HUANG, Y. Y. *et al.* Higher 5-HT1A receptor binding potential during a major depressive episode predicts poor treatment response: preliminary data from a naturalistic study. **Neuropsychopharmacology**, 31, n. 8, p. 1745-1749, Aug 2006.

PATEL, P. D.; PONTRELLO, C.; BURKE, S. Robust and tissue-specific expression of TPH2 versus TPH1 in rat raphe and pineal gland. **Biol Psychiatry**, 55, n. 4, p. 428-433, Feb 15 2004.

PAWLAK, J.; DMITRZAK-WĘGLARZ, M.; MACIUKIEWICZ, M.; KAPELSKI, P. *et al.* Personality traits as an endophenotype in genetic studies on suicidality in bipolar disorder. **Acta Neuropsychiatr**, 29, n. 2, p. 115-121, Apr 2016.

PAWLAK, J.; DMITRZAK-WĘGLARZ, M.; MACIUKIEWICZ, M.; KAPELSKI, P. *et al.* Personality traits as an endophenotype in genetic studies on suicidality in bipolar disorder. **Acta Neuropsychiatr**, 29, n. 2, p. 115-121, Apr 2017.

PERROUD, N.; BAUD, P.; ARDU, S.; KREJCI, I. *et al.* Temperament personality profiles in suicidal behaviour: an investigation of associated demographic, clinical and genetic factors. **J Affect Disord**, 146, n. 2, p. 246-253, Apr 05 2013.

PORCELLI, S.; DRAGO, A.; FABBRI, C.; GIBIINO, S. *et al.* Pharmacogenetics of antidepressant response. **J Psychiatry Neurosci**, 36, n. 2, p. 87-113, Mar 2011.

REVELLE, W. Personality structure and measurement: the contributions of Raymond Cattell. **Br J Psychol**, 100, n. Pt 1A, p. 253-257, Apr 2009.

SAIZ, P. A.; GARCÍA-PORTILLA, M. P.; PAREDES, B.; ARANGO, C. *et al.* Association between the A-1438G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and nonimpulsive suicide attempts. **Psychiatr Genet**, 18, n. 5, p. 213-218, Oct 2008.

SALINAS, V.; VILLARROEL, J.; SILVA, H.; HERRERA, L. *et al.* SERT and BDNF polymorphisms interplay on neuroticism in borderline personality disorder. **BMC Res Notes**, 13, n. 1, p. 61, Feb 07 2020.

SALO, J.; PULKKI-RÅBACK, L.; HINTSANEN, M.; LEHTIMÄKI, T. *et al.* The interaction between serotonin receptor 2A and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms is associated with the novelty-seeking subscale impulsiveness. **Psychiatr Genet**, 20, n. 6, p. 273-281, Dec 2010.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **Am J Psychiatry**, 122, n. 5, p. 509-522, Nov 1965.

SERRETTI, A.; CALATI, R.; GIEGLING, I.; HARTMANN, A. M. *et al.* 5-HT<sub>2A</sub> SNPs and the Temperament and Character Inventory. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 31, n. 6, p. 1275-1281, Aug 15 2007.

SERRETTI, A.; CALATI, R.; GIEGLING, I.; HARTMANN, A. M. *et al.* Serotonin receptor HTR1A and HTR2C variants and personality traits in suicide attempters and controls. **J Psychiatr Res**, 43, n. 5, p. 519-525, Feb 2009.

SERRETTI, A.; CALATI, R.; MANDELLI, L.; DE RONCHI, D. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. **Curr Drug Targets**, 7, n. 12, p. 1659-1669, Dec 2006.

SERRETTI, A.; CHIESA, A.; CALATI, R.; PERNA, G. *et al.* Common genetic, clinical, demographic and psychosocial predictors of response to pharmacotherapy in mood and anxiety disorders. **Int Clin Psychopharmacol**, 24, n. 1, p. 1-18, Jan 2009.

SERRETTI, A.; ZANARDI, R.; CUSIN, C.; ROSSINI, D. *et al.* Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. **Eur Neuropsychopharmacol**, 11, n. 5, p. 375-380, Oct 2001.

SHINOZAKI, G.; ROMANOWICZ, M.; MRAZEK, D. A.; KUNG, S. HTR2A gene-child abuse interaction and association with a history of suicide attempt among Caucasian depressed psychiatric inpatients. **J Affect Disord**, 150, n. 3, p. 1200-1203, Sep 25 2013.

SNUSTAD DP, S. M. *Fundamentos de Genética*. 07a edição ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen, 2017. 978-1-1188-7589-6.

SPARKES, R. S.; LAN, N.; KLISAK, I.; MOHANDAS, T. *et al.* Assignment of a serotonin 5HT-2 receptor gene (HTR2) to human chromosome 13q14-q21 and mouse chromosome 14. **Genomics**, 9, n. 3, p. 461-465, Mar 1991.

STALLINGS, M. C.; HEWITT, J. K.; CLONINGER, C. R.; HEATH, A. C. *et al.* Genetic and environmental structure of the Tridimensional Personality Questionnaire: three or four temperament dimensions? **J Pers Soc Psychol**, 70, n. 1, p. 127-140, Jan 1996.

STRELAU, J. The regulative theory of temperament: current status. *Personality and Individual Differences*. Elsevier. 20: 131-142 p. 1996.

STROBEL, A.; GUTKNECHT, L.; ROTHE, C.; REIF, A. *et al.* Allelic variation in 5-HT1A receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. **J Neural Transm (Vienna)**, 110, n. 12, p. 1445-1453, Dec 2003.

SULLIVAN, P. F.; GESCHWIND, D. H. Defining the Genetic, Genomic, Cellular, and Diagnostic Architectures of Psychiatric Disorders. **Cell**, 177, n. 1, p. 162-183, 03 21 2019.

TOMMASI, M.; SERGI, M. R.; KONSTANTINIDOU, F.; FRANZAGO, M. *et al.* Association of COMT, BDNF and 5-HTT functional polymorphisms with personality characteristics. **Front Biosci (Landmark Ed)**, 26, n. 11, p. 1064-1074, 11 30 2021.

TSAI, S. J.; HONG, C. J.; CHENG, C. Y. Serotonin transporter genetic polymorphisms and harm avoidance in the Chinese. **Psychiatr Genet**, 12, n. 3, p. 165-168, Sep 2002.

WALTHER, D. J.; PETER, J. U.; BASHAMMAKH, S.; HÖRTNAGL, H. *et al.* Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. **Science**, 299, n. 5603, p. 76, Jan 03 2003.

WANG, H. C.; YEH, T. L.; CHANG, H. H.; GEAN, P. W. *et al.* TPH1 is associated with major depressive disorder but not with SSRI/SNRI response in Taiwanese patients. **Psychopharmacology (Berl)**, 213, n. 4, p. 773-779, Feb 2011.

WRAY, N. R.; JAMES, M. R.; GORDON, S. D.; DUMENIL, T. *et al.* Accurate, Large-Scale Genotyping of 5HTTLPR and Flanking Single Nucleotide Polymorphisms in an Association Study of Depression, Anxiety, and Personality Measures. **Biol Psychiatry**, 66, n. 5, p. 468-476, Sep 01 2009.

XU, Z.; ZHANG, Z.; SHI, Y.; PU, M. *et al.* Influence and interaction of genetic polymorphisms in the serotonin system and life stress on antidepressant drug response. **J Psychopharmacol**, 26, n. 3, p. 349-359, Mar 2012.

YU, Y. W.; TSAI, S. J.; LIOU, Y. J.; HONG, C. J. *et al.* Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. **Eur Neuropsychopharmacol**, 16, n. 7, p. 498-503, Oct 2006.

ZALSMAN, G.; HUANG, Y. Y.; OQUENDO, M. A.; BURKE, A. K. *et al.* Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. **Am J Psychiatry**, 163, n. 9, p. 1588-1593, Sep 2006.

ZHANG, J.; SHEN, Y.; HE, G.; LI, X. *et al.* Lack of association between three serotonin genes and suicidal behavior in Chinese psychiatric patients. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, 32, n. 2, p. 467-471, Feb 15 2008.

ZHANG, X.; GAINETDINOV, R. R.; BEAULIEU, J. M.; SOTNIKOVA, T. D. *et al.* Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. **Neuron**, 45, n. 1, p. 11-16, Jan 06 2005.

## ANEXOS

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

#### **Título da Pesquisa:**

Escitalopram e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua no Transtorno Depressivo Maior: Um Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego, Placebo-controlado de Não-Inferioridade

- 1. Justificativa e os objetivos da pesquisa:** Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa com um aparelho (estimulação com corrente elétrica de baixa intensidade) que existe para o tratamento de algumas doenças psiquiátricas. Como você talvez já saiba, os remédios para o tratamento da depressão apresentam diversos efeitos adversos e podem não fazerem efeitos. Nosso objetivo é comparar estes tratamentos. Se você aceitar participar dessa pesquisa, você poderá receber tratamento com remédio (escitalopram) com a estimulação elétrica ou mesmo com placebo. O placebo não faz nenhum efeito, e é usado para que se possa estudar o que acontece com o paciente que não recebe o tratamento proposto. Desta maneira, você poderá ser sorteado para receber um dos tratamentos ativos ou o tratamento placebo (a chance de você receber o tratamento placebo é de apenas 25%, pela forma que realizamos o sorteio). A escolha dos grupos será por sorteio. Este aparelho tem sido utilizado em para o tratamento da depressão. Ele gera uma corrente de intensidade muito baixa (que praticamente não é perceptível) e essa corrente é dirigida para o seu cérebro através de duas esponjas que funcionam como eletrodos. Esse tratamento não causa dor, você não sentirá nada, a não ser um pouco de formigamento no couro cabeludo; algumas pessoas sentem um zumbido assim que o aparelho é ligado, mas que desaparece depois de menos de um minuto. Durante a estimulação, você ficará acordado por todo o tempo, acompanhando tudo o que for feito. O estudo irá verificar se essa estimulação funciona tão bem ou melhor para o tratamento da depressão como os remédios. Além disso, você também será convidado para realizar vários tipos de exames, que incluem análises genéticas, de sangue, de ressonância magnética do cérebro, de eletroencefalografia e de excitabilidade cortical motora. Queremos realizar todos estes exames pois pessoas com depressão costumam apresentar alterações no mesmo. Além disso, o tipo de alteração pode nos ajudar a dizer se haverá uma melhora do quadro clínico. Assim, no futuro, poderemos fazer estes exames em outras pessoas com depressão e, com o resultado destes exames, tentar prever qual tratamento (estimulação ou remédio) melhor se adequa para aquela pessoa.
- 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos;** incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Como explicado acima, caso você seja escolhido para o grupo que vai receber a estimulação elétrica placebo, a pesquisa não vai mudar

em quase nada a sua doença durante o período do estudo e você será acompanhado de perto por nossa equipe para que possamos intervir caso haja uma piora em sua condição. Se você for sorteado para o grupo que vai receber a estimulação ou remédio, você poderá apresentar uma melhora da doença. Para avaliar a sua melhora, você vai responder a algumas perguntas de um questionário que foi feito para ver a melhora dos sintomas. Você responderá a estas perguntas no começo, no meio e no final do estudo. Além disso, aqueles exames previamente mencionados são repetidos, para que verifiquemos se a doença também melhora nos exames.

3. **Desconfortos e riscos esperados.** Citar o grau de risco (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo), que poderá ser: nenhum, risco mínimo, risco médio, risco baixo, risco maior: Risco mínimo – este tratamento vem sendo muito estudado por vários cientistas ao redor do mundo e foi visto que este procedimento não leva ao praticamente nenhum desconforto nem dor durante sua aplicação, exceto uma pequena sensação de formigamento que desaparece rapidamente. A corrente utilizada é extremamente baixa e, portanto segura para o uso clínico - as pesquisas mostram que não existe risco de qualquer dano cerebral. Caso você seja sorteado para receber o placebo o risco também é mínimo. O remédio também apresenta risco mínimo.
4. **Benefícios que poderão ser obtidos:** com um destes tratamentos, você poderá melhorar da sua depressão.
5. **Procedimentos alternativos existentes:** existem vários tratamentos com remédios para depressão. Um dos objetivos do nosso estudo é verificar se este novo procedimento (estimulação) é tão bom quanto os procedimentos alternativos existentes. Caso você não deseje participar do estudo, ou mesmo depois do estudo, você poderá utilizar outros remédios para o tratamento da depressão. Você também não é obrigado a participar de nenhuma avaliação complementar.
6. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para diminuir eventuais dúvidas: você está participando de um projeto de pesquisa e a qualquer momento terá todo o direito de perguntar aos médicos responsáveis sobre eventuais dúvidas em relação a todos os procedimentos, aos potenciais riscos à sua saúde e potenciais efeitos positivos para você. Sempre pergunte se você tiver qualquer dúvida.
7. Liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e, portanto, deixar de participar do estudo;
8. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade;
9. Disponibilidade de assistência, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa;
10. Da indenização por parte do Patrocinador por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa;
11. Em caso de pesquisa, onde o sujeito de pesquisa for menor de 18 anos ou incapacitado, deverá constar no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a assinatura de um responsável legal;



12. Se for detectado no sujeito que está sendo selecionado, algum problema de saúde previamente ao início da pesquisa, ele deverá ser encaminhado ao Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento;
13. Se houver intercorrência de saúde, com o sujeito participante, decorrente da pesquisa, este será atendido no HU/USP segundo o critério de assistência do mesmo (hospital de atendimento secundário). Se houver necessidade de atendimento de maior complexidade, o pesquisador deverá encaminhá-lo ao SUS;
14. **Duração prevista da pesquisa;** O(a) senhor(a) participará da pesquisa por 10 semanas.
15. **Identificação dos responsáveis pela pesquisa:** Dr. André Russowsky Brunoni, Av. Prof Lineu Prestes, 2565, 3o Andar, Centro de Pesquisas Clínicas, CEP 05508-000 Tel 3091-9241; e-mail: [pesquisacientificahu@gmail.com](mailto:pesquisacientificahu@gmail.com).
16. **Identificação do CEP-HU:** Endereço: Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 – Cidade Universitária – CEP: 05508-000 – São Paulo – SP - Telefone: 3091-9457 – Fax: 3091-9452 - E-mail: [cep@hu.usp.br](mailto:cep@hu.usp.br).

---

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

---

1. Nome do sujeito de pesquisa ou responsável legal;
2. N° do documento de identidade;
3. Sexo;
4. Data de nascimento;
5. Endereço;
6. Telefone.

---

**ENCERRAMENTO DO CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

---

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_\_.

---

Assinatura do Participante

---

Assinatura do Pesquisador

---

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (GRUPO CONTROLE)**

### **1. Título da Pesquisa:**

**Características de temperamento e caráter no Transtorno Depressivo Maior: um estudo transversal com grupo controle.**

### **2. Justificativa:**

Você está sendo convidado para participar como voluntário do grupo controle de uma pesquisa sobre características da personalidade no Transtorno Depressivo Maior (TDM). Para participar você não deve possuir nenhum transtorno psiquiátrico ou neurológico e ter idade entre 18 e 75 anos.

Os resultados dos testes serão analisados numa comparação entre 100 pessoas sem transtornos neuropsiquiátricos e outros 100 sujeitos que apresentam o Transtorno Depressivo Maior, participantes de uma pesquisa realizada no Hospital Universitário intitulada: *ESCITALOPRAM E ESTIMULAÇÃO TRANSCRANIANA POR CORRENTE CONTÍNUA NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UM ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, PLACEBO-CONTROLADO DE NÃO-INFERIORIDADE (ELECT-tDCS)*

### **3. Procedimento**

Como grupo controle, você deve unicamente preencher os dados sócio-demográficos, o Inventário de Temperamento e Caráter, a escala de Depressão de Beck, IDATE-E, IDATE-T e o PANAS, conforme as instruções descritas nos testes.

Você não será submetido a nenhum tratamento.

### **4. Identificação do responsável da pesquisa:**

Barbara Schwair Nogueira, psicóloga, CRP 06/67299, mestranda em Neurociências e Comportamento (NEC) pelo IPUSP.

e-mail: [barbaraschnogueira@gmail.com](mailto:barbaraschnogueira@gmail.com); [pesquisacientificahu@gmail.com](mailto:pesquisacientificahu@gmail.com)

### **5. Dados de Identificação do sujeito da pesquisa:**

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Nº identidade:** \_\_\_\_\_

**Data de Nascimento:** \_\_\_\_\_

**Endereço:** \_\_\_\_\_

**Telefone:** \_\_\_\_\_

Declaro que consinto em participar do presente projeto de pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/2015

---

Assinatura do Participante

## DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

### DADOS DEMOGRÁFICOS:

1.1 Idade:

1.2 Sexo:

1.3 Estado Civil:

(1- SOLTEIRO; 2- CASADO/UNIÃO ESTÁVEL; 3- DIVORCIADO; 4 – VIÚVO)

1.4 Número de Filhos:

1.5 Local de Nascimento:

1.6 Etnia:

(1-BRANCO; 2-NEGRO; 3-AMARELO; 4- PARDO/MULATO; 9- OUTRO)

1.7 Religião:

(1-CATÓLICO; 2- PROTESTANTE/EVANGÉLICO; 3- JUDEU; 4-ESPÍRITA; 5-AGNÓSTICO/ATEU; 6- NÃO TEM; 9-OUTRO)

1.8 Ocupação:

(1- TRABALHANDO; 2- DESEMPREGADO; 3- ESTUDANTE; 4- APOSENTADO; 5-AFASTADO; 6- DO LAR; 9-OUTROS)

1.9 Anos de Estudo (A partir do 1o ano do estudo

fundamental):

1.10 Renda

(1- 1-2 S.M.; 2- 3-5 S.M.; 3- 6-10 S.M.; 4- > 10 S.M.)

1.11 Número de Pessoas que moram em casa (contando o paciente)

1.12 De que endereço voce vem para estimular? (Anotar CEP)

### DADOS CLÍNICOS:

#### 1) Antropométricos

a) Peso: \_\_\_\_\_ kg b) Altura: \_\_\_\_\_ cm

#### 2) Ciclo menstrual

a) Idade da menarca \_\_\_\_\_

b) Ciclos regulares

0 – NÃO 1- SIM

c) Usa ACO ou TRH

0 – NÃO 1- SIM

d) Idade do climatério (menopausa)

#### 3) Tabagismo

0 – NÃO 1- SIM (ou parou há menos de 6 meses)

#### 4) Etilismo

1 – abstinência 2- social 3- abusivo 4 – provável dependência (\*\*\*)

#### 6) Antecedentes Pessoais

6.1 Hipertensão

0 – NÃO 1- SIM

6.2 Diabetes

0 – NÃO 1- SIM

6.3 Insuficiência cardíaca

0 – NÃO 1- SIM

**5) Atividade Física** – *verifique em qual categoria o paciente melhor se encaixa:*

**1- Baixa** ( )

**2 -Média** – se apresentar qualquer um dos critérios: - 3 ou mais dias de atividade física vigorosa por mais de 20 minutos, na semana ; - 5 ou mais dias de atividade física não vigorosa, na semana ; - caminhada de 30 minutos por dia ( )

**3- Alta** – se apresentar qualquer um dos critérios - Intensidade física vigorosa por 3 dias da semana ou mais ; - Atividade física moderada, porém de mais de 30 minutos diários

6.4 Derrame

0 – NÃO 1- SIM

6.5 Hipotireoidismo

0 – NÃO 1- SIM

6.6 Hipertireoidismo

0 – NÃO 1- SIM

## 7. Antecedentes Familiares Psiquiátricos

Classificar:

0 – Não; 1- Depressão; 2 – Transtorno Afetivo Bipolar; 3- Esquizofrenia; 4- Dependência de Álcool; 5- Dependência de outras substâncias ;6 – Transtornos de Ansiedade (Fobia Social, TAG, Fobia Simples, Pânico, TEPT); 7 – Transtorno Obsessivo-Compulsivo; 8- Demência; 9 – outros

Pai:

Mãe:

Quantos irmãos?

Quantos possuem diagnóstico psiquiátrico? Quais diagnósticos possuem?

Quantos filhos?

Quantos possuem diagnóstico psiquiátrico? Quais diagnósticos possuem?

## INVENTÁRIO DE TEMPERAMENTO E CARÁTER

Neste encarte você encontrará afirmações que as pessoas usam para descrever suas ações, opiniões, interesses e outros sentimentos pessoais.

Cada afirmação pode ser respondida como **VERDADEIRO** ou **FALSO**. Leia as afirmações e decida qual alternativa descreve melhor você. Tente descrever como você **NORMALMENTE** ou **GERALMENTE** age e sente e não apenas como você está se sentindo exatamente agora.

Nós pedimos que você preencha este questionário à caneta. Quando você tiver terminado, por favor, devolva o encarte.

### COMO RESPONDER O QUESTIONÁRIO

Para responder cada questão, basta assinalar o círculo correspondente a letra **V**, que significa **VERDADEIRO**, ou a letra **F**, que significa **FALSO**, no número correspondente à questão.

Leia cada frase com atenção, mas não perca tempo demais para decidir a resposta.

Responda **TODAS** as questões, mesmo que você não tenha certeza se a resposta melhor é VERDADEIRO ou FALSO.

Lembre-se, não há respostas certas ou erradas – apenas descreva suas opiniões pessoais e sentimentos.

QUESTÕES	V	F
1 - Muitas vezes tento coisas novas apenas por divertimento ou emoção, mesmo que a maioria das pessoas ache isso uma perda de tempo.	V	F
2 - Em geral sou confiante que tudo vai dar certo, mesmo em situações que deixam muitas pessoas preocupadas.	V	F
3 - Muitas vezes fico profundamente comovido por uma fala delicada ou por uma poesia.	V	F
4 - Muitas vezes sinto que sou vítima das circunstâncias	V	F
5 - Geralmente consigo aceitar as pessoas como elas são, mesmo quando elas são muito diferentes de mim.	V	F
6 - Acredito que milagres acontecem.	V	F
7 - Gosto de me vingar de quem me agride.	V	F
8 - Muitas vezes, quando estou concentrado em alguma coisa, perco a noção da passagem do tempo.	V	F
9 - Frequentemente sinto que minha vida tem pouco objetivo ou significado.	V	F
10 - Gosto de ajudar a encontrar soluções para problemas para que todo mundo possa seguir em frente.	V	F
11 - Eu provavelmente conseguiria realizar mais do que faço, mas não vejo finalidade para me esforçar mais do que o necessário para ir levando.	V	F
12 - Muitas vezes me sinto tenso e preocupado em situações novas, mesmo quando os outros acham que há pouco com o que se preocupar.	V	F
13 - Muitas vezes faço as coisas baseado em como me sinto no momento, sem pensar em como elas eram feitas no passado.	V	F
14 - Geralmente faço as coisas à minha maneira — ao contrário de ceder às vontades das outras pessoas.	V	F

15 - Muitas vezes me sinto tão ligado às pessoas ao meu redor que é como se não houvesse separação entre nós.	V	F
16 - Em geral não gosto de pessoas que tenham ideias diferentes de mim.	V	F
17 - Na maioria das situações minhas reações naturais são baseadas em bons hábitos que eu tenha desenvolvido.	V	F
18 - Eu faria praticamente qualquer coisa dentro da lei para me tornar rico e famoso, mesmo que perdesse a confiança de muitos dos velhos amigos.	V	F
1e - Sou muito mais reservado e controlado do que a maioria das pessoas.	V	F
20 - Com frequência tenho que parar o que estou fazendo porque começo a me preocupar sobre o que pode estar errado.	V	F
21 - Gosto de discutir abertamente minhas experiências e sentimentos com meus amigos ao invés de guardá-los comigo.	V	F
22 - Tenho menos energia e me canso mais rapidamente do que a maioria das pessoas.	V	F
23 - Muitas vezes sou chamado de "distraído", pois fico tão envolvido no que estou fazendo que perco de vista todo o resto.	V	F
24 - Raramente me sinto à vontade para escolher o que eu quero fazer.	V	F
25 - Muitas vezes levo em consideração os sentimentos dos outros tanto quanto os meus próprios.	V	F
26 - Na maior parte do tempo eu preferiria fazer alguma coisa um pouco arriscada (como correr de automóvel em descidas muito altas e curvas fechadas) ao contrário de ficar quieto e inativo por algumas horas.	V	F
27 - Muitas vezes evito encontrar estranhos porque fico inseguro com pessoas que não conheço.	V	F
28 - Gosto de agradar os outros o tanto quanto posso.	V	F
2e - Gosto muito mais das maneiras "antigas e comprovadas" de fazer as coisas do que experimentar maneiras "novas e melhoradas".	V	F
30 - Em geral não sou capaz de fazer as coisas segundo a prioridade que elas têm para mim devido à falta de tempo.	V	F
31 - Frequentemente faço coisas para ajudar a proteger animais e plantas da extinção.	V	F
32 - Muitas vezes gostaria de ser mais esperto que todos os outros.	V	F
33 - Me dá satisfação ver meus inimigos sofrerem.	V	F
34 - Gosto de ser muito organizado e, sempre que posso, estabelecer regras para as pessoas.	V	F
35 - É difícil para eu manter os mesmos interesses por muito tempo porque minha atenção frequentemente se desloca para outras coisas.	V	F
36 - Pela repetição de certas práticas adquiri bons hábitos que são mais fortes que muitos impulsos momentâneos ou que a persuasão.	V	F
37 - Em geral sou tão determinado que continuo a trabalhar muito depois de várias pessoas terem desistido.	V	F
38 - Fico fascinado por muitas coisas na vida que não podem ser explicadas cientificamente.	V	F
3e - Tenho inúmeros maus hábitos que gostaria de poder superar.	V	F
40 - Muitas vezes espero que alguém providencie uma solução para meus problemas.	V	F
41 - Com frequência gasto dinheiro até "ficar liso" ou então ficar cheio de dívidas.	V	F
42 - Acho que terei muita sorte no futuro.	V	F
43 - Recupero-me mais devagar de pequenas doenças ou do estresse do que a maioria das pessoas.	V	F
44 - Não me aborreceria de ficar sozinho o tempo todo.	V	F
45 - Muitas vezes tenho lampejos inesperados de clareza de algo ou intuições enquanto estou descansando.	V	F
46 - Não me importa muito se os outros gostam de mim ou da maneira como faço as coisas.	V	F

47 - Em geral tento conseguir o que quero para mim mesmo, pois, de qualquer modo, não é possível satisfazer a todos.	V	F
48 - Não tenho paciência com pessoas que não aceitam minhas opiniões.	V	F
49 - Acho que não compreendo muito bem as pessoas.	V	F
50 - Não é preciso ser desonesto para ter sucesso nos negócios.	V	F
51 - Algumas vezes me sinto tão ligado à natureza que tudo parece fazer parte de um único organismo vivo.	V	F
52 - Nas conversas me saio muito melhor ouvindo do que falando.	V	F
53 - Perco a paciência mais depressa do que a maioria das pessoas.	V	F
54 - Quando tenho que encontrar um grupo de estranhos, fico mais tímido que a maioria das pessoas.	V	F
55 - Sou mais sentimental que a maioria das pessoas.	V	F
56 - Pareço ter um "sexto sentido" que algumas vezes me permite saber o que está para acontecer.	V	F
57 - Quando alguém me machuca de alguma forma, geralmente tento revidar.	V	F
58 - Minhas atitudes são em grande parte determinadas por influências fora do meu controle.	V	F
59 - A cada dia procuro dar mais um passo em direção aos meus objetivos.	V	F
60 - Muitas vezes gostaria de ser mais forte do que todos os outros.	V	F
61 - Gosto de pensar a respeito das coisas por um longo tempo antes de tomar uma decisão.	V	F
62 - Sou mais trabalhadora do que muita gente.	V	F
63 - Muitas vezes preciso tirar um cochilo ou um período de descanso extra, pois me canso facilmente.	V	F
64 - Gosto de ser útil aos outros.	V	F
65 - Mesmo que exista algum problema temporário que eu precise resolver, eu sempre acho que tudo acabará bem.	V	F
66 - É difícil para mim gostar de gastar dinheiro comigo, mesmo tendo economizado bastante.	V	F
67 - Em geral fico calmo e seguro em situações que para muitas pessoas representariam perigo físico.	V	F
68 - Gosto de guardar meus problemas para mim mesmo.	V	F
69 - Não me importo em discutir meus problemas pessoais com pessoas que conheci há pouco tempo ou superficialmente.	V	F
70 - Gosto mais de ficar em casa do que viajar ou conhecer novos lugares.	V	F
71 - Não acho que seja inteligente ajudar pessoas fracas que não podem ajudar a si mesmas.	V	F
72 - Não consigo ficar com a consciência tranquila se eu tratar outras pessoas injustamente, mesmo que sejam injustas comigo.	V	F
73 - As pessoas geralmente me dizem como se sentem.	V	F
74 - Muitas vezes gostaria de ficar jovem para sempre.	V	F
75 - Normalmente fico mais aborrecido pela perda de um grande amigo do que a maioria das pessoas.	V	F
76 - Algumas vezes me senti como se fizesse parte de algo sem limites ou fronteiras no tempo e no espaço.	V	F
77 - Algumas vezes sinto uma ligação espiritual com outras pessoas que não posso explicar em palavras.	V	F
78 - Tento ser atencioso aos sentimentos dos outros, mesmo que eles tenham sido injustos comigo no passado.	V	F
79 - Gosto quando as pessoas podem fazer tudo o que querem sem regras rígidas ou regulamentos.	V	F
80 - Provavelmente ficaria descontraído e seguro ao encontrar um grupo de estranhos, mesmo se eu fosse comunicado que eles não eram cordiais.	V	F

81 - Normalmente fico mais preocupado que alguma coisa possa dar errado no futuro do que a maioria das pessoas.	V	F
82 - Em geral penso sobre todos os fatos detalhadamente antes de tomar uma decisão.	V	F
83 - Acho mais importante ser simpático e compreensivo com os outros do que ser prático e racional.	V	F
84 - Muitas vezes sinto uma forte sensação de unidade com tudo que está ao meu redor.	V	F
85 - Muitas vezes gostaria de ter poderes especiais como o Super-Homem.	V	F
86 - As pessoas me controlam demais.	V	F
87 - Gosto de compartilhar o que aprendi com outras pessoas.	V	F
88 - As experiências religiosas me ajudaram a compreender o verdadeiro propósito de minha vida.	V	F
89 - Frequentemente aprendo muito com as pessoas.	V	F
90 - A repetição de certas práticas tem me permitido ficar bom em muitas coisas que me ajudam a ser bem sucedido.	V	F
91 - Em geral consigo fazer os outros acreditarem em mim, mesmo quando sei que o que estou dizendo é exagerado ou mentiroso.	V	F
92 - Preciso de muito descanso extra, de apoio ou de que me transmitam confiança para me recuperar de pequenas doenças ou tensões.	V	F
93 - Sei que há regras no modo de viver que ninguém pode violar sem que venha a sofrer mais tarde.	V	F
94 - Não quero ser mais rico do que todos.	V	F
95 - Eu arriscaria de bom grado a própria vida para fazer do mundo um lugar melhor.	V	F
96 - Mesmo depois de pensar a respeito de alguma coisa por um longo tempo, aprendi a confiar mais nos meus sentimentos do que em minhas razões lógicas.	V	F
97 - Algumas vezes senti que minha vida estava sendo dirigida por uma força espiritual maior do que qualquer ser humano.	V	F
98 - Geralmente gosto de ser malvado com quem foi malvado comigo.	V	F
99 - Tenho reputação de ser muito prático e de não agir pelas emoções.	V	F
100 - É fácil para mim organizar meus pensamentos enquanto falo com alguém.	V	F
101 - Muitas vezes reajo tão fortemente à notícias inesperadas que digo ou faço coisas de que me arrependo.	V	F
102 - Fico profundamente comovido por apelos sentimentais (por exemplo, quando me pedem para ajudar crianças aleijadas).	V	F
103 - Normalmente me esforço muito mais do que a maioria das pessoas, pois quero sempre fazer o melhor de que sou capaz.	V	F
104 - Tenho tantos defeitos que não gosto muito de mim.	V	F
105 - Tenho pouquíssimo tempo para procurar soluções a longo prazo para meus problemas.	V	F
106 - Muitas vezes não posso lidar com os problemas porque não sei o que fazer.	V	F
107 - Muitas vezes gostaria de poder parar o tempo.	V	F
108 - Odeio tomar decisões baseadas somente em minhas primeiras impressões.	V	F
109 - Prefiro gastar dinheiro do que economizá-lo	V	F
110 - Normalmente tenho facilidade em exagerar a verdade para contar uma história mais engraçada ou fazer uma piada com alguém.	V	F
111 - Mesmo havendo problemas numa amizade, quase sempre tento mantê-la apesar de tudo.	V	F
112 - Se eu ficar embaraçado ou humilhado, supero isso rapidamente.	V	F
113 - É extremamente difícil ajustar-me a mudanças em minha forma costumeira de fazer as coisas porque fico muito tenso, cansado ou preocupado.	V	F
114 - Normalmente exijo razões práticas muito boas antes de aceitar mudar minhas antigas maneiras de fazer as coisas.	V	F



115 - Preciso muito da ajuda dos outros para me treinar a adquirir bons hábitos.	V	F
116 - Acho que percepção extrassensorial (PEs, como telepatia ou premonição) é realmente possível.	V	F
117 - Gostaria de ter amigos próximos e calorosos ao meu lado a maior parte do tempo.	V	F
118 - Com frequência fico tentando a mesma coisa repetidas vezes, mesmo não tendo tido muito sucesso por um longo tempo.	V	F
119 - Quase sempre estou relaxado e despreocupado, mesmo quando quase todos estão com medo.	V	F
120 - Acho filmes e canções tristes um tanto chatos.	V	F
121 - As circunstâncias muitas vezes me forçam a fazer coisas contra a minha vontade.	V	F
122 - sinto dificuldade em tolerar pessoas que sejam diferentes de mim.	V	F
123 - Acho que a maioria das coisas tidas como milagres são apenas acaso.	V	F
124 - Eu gostaria mais de ser gentil do que me vingar quando alguém me agride.	V	F
125 - Muitas vezes fico tão encantado com o que estou fazendo que fico totalmente concentrado naquilo — é como se eu estivesse “desligado” do tempo e do espaço.	V	F
126 - Não acho que eu tenha um verdadeiro sentido de objetivo para minha vida.	V	F
127 - Tento cooperar com os outros tanto quanto é possível.	V	F
128 - Estou satisfeito com as minhas realizações e tenho pouco desejo de fazer melhor.	V	F
129 - Muitas vezes me sinto tenso e preocupado em situações desconhecidas, mesmo quando os outros acham que não há risco algum.	V	F
130 - Muitas vezes sigo meus instintos, palpites ou intuições sem examinar completamente todos os detalhes.	V	F
131 - As outras pessoas muitas vezes acham que sou independente demais porque não faço o que elas querem.	V	F
132 - Muitas vezes sinto uma forte ligação espiritual ou emocional com todos que me cercam.	V	F
133 - Em geral é fácil para mim gostar de pessoas que tenham valores diferentes dos meus.	V	F
134 - Tento trabalhar o mínimo possível, mesmo quando os outros esperam mais de mim.	V	F
135 - Ter bons hábitos tornou-se uma “segunda natureza” em mim — eles são ações espontâneas e automáticas quase que o tempo todo.	V	F
136 - Não me preocupa o fato de que, muitas vezes, os outros sabem mais do que eu a respeito de alguma coisa.	V	F
137 - Em geral tento me imaginar no lugar da outra pessoa, para poder realmente compreendê-la.	V	F
138 - Princípios como justiça e honestidade desempenham papel pequeno em alguns aspectos da minha vida.	V	F
139 - sei economizar dinheiro melhor que a maioria das pessoas.	V	F
140 - Raramente deixo-me aborrecer ou frustrar: quando as coisas não vão bem, simplesmente passo para outras atividades.	V	F
141 - Mesmo quando os outros acham que isso não é importante, frequentemente insisto em fazer as coisas de modo rigoroso e ordeiro.	V	F
142 - sinto-me muito confiante e seguro em quase todas as situações sociais.	V	F
143 - Meus amigos têm dificuldades em saber como me sinto porque raramente lhes falo a respeito das minhas opiniões pessoais.	V	F
144 - Odeio mudar meu modo de fazer as coisas, mesmo se muita gente me diz que há um modo novo e melhor de fazê-las.	V	F
145 - Acho tolice acreditar em coisas que não podem ser explicadas cientificamente.	V	F
146 - Gosto de imaginar meus inimigos sofrendo.	V	F
147 - Tenho mais energia e demoro mais a cansar do que a maioria das pessoas.	V	F

i48 - Gosto de prestar muita atenção aos detalhes em tudo o que faço.	V	F
i49 - Muitas vezes paro o que estou fazendo porque fico preocupado, mesmo quando meus amigos me dizem que tudo vai dar certo.	V	F
i50 - Muitas vezes gostaria de ser mais poderoso do que todo mundo.	V	F
i51 - Em geral sou livre para escolher o que vou fazer.	V	F
i52 - Com frequência fico tão envolvido no que estou fazendo que, por algum tempo, esqueço de onde estou .	V	F
i53 - Membros de uma equipe raramente recebem sua parte justa.	V	F
i54 - Na maior parte do tempo, eu preferiria fazer alguma coisa arriscada (como saltar de paraquedas ou voar de asa delta) do que ficar quieto e inativo por algumas horas.	V	F
i55 - Como eu, frequentemente, gasto muito dinheiro impulsivamente, fica difícil para mim economizar dinheiro, mesmo para algum projeto especial como umas férias.	V	F
i56 - Eu não mudo meu jeito de ser para agradar outras pessoas.	V	F
i57 - Não fico tímido com estranhos de jeito nenhum.	V	F
i58 - Frequentemente cedo aos desejos dos amigos.	V	F
i59 - Gasto a maior parte do tempo fazendo coisas que parecem necessárias mas não realmente importantes para mim.	V	F
i60 - Não acho que princípios religiosos ou éticos acerca do que é certo ou errado devam ter muita influência em decisões de negócio.	V	F
i61 - Muitas vezes tento colocar de lado meus próprios julgamentos, de modo que eu consiga compreender melhor o que as outras pessoas estão vivenciando.	V	F
i62 - Muitos dos meus hábitos tornam difícil para mim realizar objetivos que valem a pena.	V	F
i63 - Tenho feito verdadeiros sacrifícios pessoais com a intenção de fazer do mundo um lugar melhor — como tentar evitar guerras, pobreza e injustiças.	V	F
i64 - Nunca me preocupo com coisas terríveis que poderiam acontecer no futuro.	V	F
i65 - Quase nunca fico tão agitado a ponto de perder o controle.	V	F
i66 - Muitas vezes desisto de um trabalho se ele demora muito mais do que pensei que fosse demorar.	V	F
i67 - Prefiro começar uma conversa do que ficar esperando que os outros falem comigo.	V	F
i68 - Na maior parte do tempo perdoo logo qualquer um que tenha agido errado comigo.	V	F
i69 - As minhas ações são em grande parte determinadas por influências fora do meu controle.	V	F
i70 - Muitas vezes tenho de mudar minhas decisões, porque eu tivera um palpite falso ou me enganara em minha primeira impressão.	V	F
i71 - Prefiro esperar que alguém tome a iniciativa e indique o modo de fazer as coisas.	V	F
i72 - Em geral respeito as opiniões dos outros.	V	F
i73 - Tive algumas experiências que tornaram meu papel na vida tão claro para mim que me senti muito entusiasmado e feliz.	V	F
i74 - Me divirto em comprar coisas para mim.	V	F
i75 - Acredito ter eu mesmo experimentado a percepção extrassensorial.	V	F
i76 - Acredito que meu cérebro não esteja funcionando adequadamente.	V	F
i77 - Meu comportamento é fortemente guiado por certos objetivos que estabeleci para minha vida.	V	F
i78 - De modo geral é tolice promover o sucesso de outras pessoas.	V	F
i79 - Muitas vezes gostaria de poder viver para sempre.	V	F
i80 - Normalmente gosto de ficar indiferente e "desligado" das outras pessoas.	V	F
i81 - E mais provável eu chorar em um filme triste do que a maioria das pessoas.	V	F
i82 - Recupero-me de pequenas doenças ou estresse mais rapidamente do que a	V	F

maioria das pessoas.		
183 - Muitas vezes quebro regras e regulamentos quando acho que posso me safar bem disso.	V	F
184 - Preciso exercitar muito mais o desenvolvimento de bons hábitos antes que seja capaz de confiar em mim mesmo em diversas situações tentadoras.	V	F
185 - Gostaria que as pessoas não falassem tanto quanto falam.	V	F
186 - Todos deveriam ser tratados com dignidade e respeito, mesmo que eles pareçam ser insignificantes ou maus.	V	F
187 - Gosto de tomar decisões rápidas para que eu possa levar adiante o que tem que ser feito.	V	F
188 - Em geral tenho sorte em tudo o que tento fazer.	V	F
189 - Em geral, estou certo de que posso facilmente fazer coisas que muitas pessoas considerariam perigosas (como, por exemplo, dirigir um automóvel em alta velocidade numa pista molhada ou escorregadia).	V	F
190 - Não vejo sentido em continuar trabalhando em algo a não ser que haja uma grande possibilidade de que dê certo.	V	F
191 - Gosto de explorar novas maneiras de fazer as coisas.	V	F
192 - Gosto mais de economizar dinheiro do que gastá-lo com divertimentos ou emoções.	V	F
193 - Os direitos individuais são mais importantes do que as necessidades de qualquer grupo.	V	F
194 - Já tive experiências pessoais nas quais me senti em contato com um poder espiritual divino e maravilhoso.	V	F
195 - Já tive momentos de muita alegria nos quais subitamente tive uma sensação clara e profunda de estar intimamente ligado a tudo o que existe.	V	F
196 - bons hábitos tornam mais fácil para mim fazer as coisas da maneira que quero.	V	F
197 - A maioria das pessoas parecem mais desembaraçadas do que eu.	V	F
198 - Os outros e as circunstâncias, muitas vezes, são os responsáveis por meus problemas.	V	F
199 - Tenho muito prazer em ajudar os outros, mesmo que eles tenham me tratado mal.	V	F
200 - Muitas vezes me sinto como parte da força espiritual da qual depende toda a vida.	V	F
201 - Mesmo quando estou com amigos, prefiro "não me abrir muito".	V	F
202 - Em geral posso ficar ocupado o dia inteiro sem Ter que me forçar a isso.	V	F
203 - Quase sempre penso a respeito de todos os fatos detalhadamente antes de tomar uma decisão, mesmo quando as pessoas exigem uma decisão rápida.	V	F
204 - Não sou muito bom em me justificar para me livrar das enrascadas quando sou apanhado fazendo algo errado.	V	F
205 - Sou mais perfeccionista que a maioria das pessoas.	V	F
206 - O fato de algo estar certo ou errado é apenas uma questão de opinião.	V	F
207 - Acho que minhas reações naturais são agora, em geral, condizentes com meus princípios e meus objetivos de longo prazo.	V	F
208 - Acredito que toda vida depende de algum poder ou ordem espiritual que não pode ser completamente explicada.	V	F
209 - Acho que eu ficaria confiante e relaxado ao encontrar estranhos, mesmo se eu fosse informado que eles estão zangados comigo.	V	F
210 - As pessoas acham fácil recorrer a mim em busca de ajuda, apoio e um "ombro amigo".	V	F
211 - Demoro mais que a maioria das pessoas para me empolgar com novas ideias e atividades.	V	F
212 - Tenho problemas em mentir, mesmo quando pretendo poupar os sentimentos de alguém.	V	F

213 – Existem algumas pessoas de quem eu não gosto.	V	F
214 – Não quero ser mais admirado do que todos os outros.	V	F
215 – muitas vezes quando olho alguma coisa comum, ocorre algo maravilhoso — tenho a sensação de estar vendo essa novidade pela primeira vez.	V	F
216 – A maioria das pessoas que conheço preocupam-se apenas com elas mesmas, não importa quem fique ferido.	V	F
217 – Em geral me sinto tenso e preocupado quando tenho que fazer algo novo e desconhecido.	V	F
218 – muitas vezes me esforço ao ponto da exaustão ou tento fazer mais do que realmente posso.	V	F
219 – Algumas pessoas acham que eu sou muito avarento ou pão-duro com meu dinheiro.	V	F
220 – Relatos de experiências místicas são provavelmente apenas interpretações de desejos ou esperanças.	V	F
221 – minha força de vontade é fraca demais para vencer as fortes tentações mesmo sabendo que sofrerei as consequências.	V	F
222 – Odeio ver alguém sofrer.	V	F
223 – Sei o que quero fazer na minha vida.	V	F
224 – Regularmente levo um tempo considerável avaliando se o que estou fazendo é certo ou errado.	V	F
225 – As coisas costumam dar errado para mim a menos que eu seja muito cuidadoso.	V	F
226 – Se estou me sentindo aborrecido, em geral me sinto melhor ao redor de amigos do que sozinho.	V	F
227 – Não acho que seja possível compartilhar sentimentos com alguém que não tenha passado pelas mesmas experiências.	V	F
228 – muitas vezes as pessoas acham que estou em outro mundo porque fico completamente desligado de tudo que está acontecendo ao meu redor.	V	F
229 – Gostaria de ter aparência melhor do que todos os outros.	V	F
230 – menti bastante nesse questionário.	V	F
231 – Geralmente evito situações sociais onde teria que encontrar estranhos, mesmo se estou seguro de que eles serão amigáveis.	V	F
232 – Adoro o desabrochar das flores na primavera tanto quanto adoro rever um velho amigo.	V	F
233 – Em geral encaro uma situação difícil como um desafio ou oportunidade.	V	F
234 – As pessoas envolvidas comigo precisam aprender como fazer as coisas do meu modo.	V	F
235 – A desonestidade só causa problemas se você for apanhado.	V	F
236 – Em geral me sinto muito mais confiante e com energia do que a maioria das pessoas, mesmo depois de uma pequena doença ou estresse.	V	F
237 – Gosto de ler tudo quando me pedem para assinar qualquer papel.	V	F
238 – Quando nada de novo está acontecendo, geralmente, começo a procurar algo que seja emocionante ou excitante.	V	F
239 – Às vezes fico aborrecido.	V	F
240 – De vez em quando falo das pessoas “por trás”.	V	F

**ESCALA DE HAMILTON PARA AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO**

**Instruções:** Em cada item escolha o escore que melhor caracteriza o paciente **na última semana**. Assinale sua opção no espaço apropriado ( ). **Essa escala se baseia no julgamento do próprio paciente a não ser nas questões 8, 9 e 10 em que se baseia no comportamento observado durante a entrevista!**

**1. Humor deprimido (tristeza, desesperança, desamparo, menos valia)**

- 0 ( ) Ausente.  
 1 ( ) Sentimentos são relatados somente se perguntados.  
 2 ( ) Sentimentos são relatados espontaneamente com palavras.  
 3 ( ) Comunica estes sentimentos não verbalmente, ou seja, na expressão facial, postura, voz e a tendência ao choro.  
 4 ( ) Paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, espontaneamente, tanto em seu relato verbal como na comunicação não verbal.

**2. Sentimentos de culpa**

- 0 ( ) Ausentes.  
 1 ( ) Auto-recriminação; acha que decepcionou outras pessoas.  
 2 ( ) Idéias de culpa ou ruminções sobre erros ou ações do passado.  
 3 ( ) Acha que a doença atual é um castigo; delírios de culpa.  
 4 ( ) Ouve vozes que acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

**3. Suicídio**

- 0 ( ) Ausente.  
 1 ( ) Acha que a vida não vale a pena.  
 2 ( ) Gostaria de estar morto ou qualquer cogitação sobre possível morte para si mesmo.  
 3 ( ) Idéias ou gestos suicidas.  
 4 ( ) Tentativa de suicídio  
*Qualquer tentativa séria marque 4.*

**4. Insônia inicial**

- 0 ( ) Sem dificuldade para iniciar o sono.  
 1 ( ) Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, ou seja, mais que meia hora.  
 2 ( ) Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

**5. Insônia intermediária**

- 0 ( ) Sem dificuldades.  
 1 ( ) Queixa-se de ficar com inquietude e perturbação durante a noite.  
 2 ( ) Acorda durante a noite – qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para necessidades fisiológicas).

**6. Insônia terminal (final da madrugada)**

- 0 ( ) Sem dificuldade.  
 1 ( ) Acorda no final da madrugada mas, volta a dormir.  
 2 ( ) Não consegue voltar a dormir se acordar no final da madrugada ou sair da cama.

**7. Trabalho e atividades**

- 0 ( ) Sem dificuldades.  
 1 ( ) Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionados a atividades, trabalho ou passatempos. (*"Faz as coisas mas sem vontade"*)  
 2 ( ) Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho relatado diretamente pelo paciente ou indiretamente, por meio de falta de iniciativa, vacilação (*sente que precisa se forçar para trabalhar ou desenvolver atividades*).  
 3 ( ) Redução do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. *Marque 3 se não ocupa pelo menos três horas/dia em atividades (trabalho ou passatempos), exceto as de rotina.*  
 4 ( ) parou de trabalhar devido à depressão. *Marque 4 se o paciente não desenvolve atividades além das de rotina ou deixa de executá-las sem ajuda.*

**8. Retardo (lentificação do pensamento e discurso, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)**

- 0 ( ) Pensamento e discurso normal.  
 1 ( ) Discreta lentificação durante a entrevista.  
 2 ( ) Óbvia lentificação durante a entrevista.  
 3 ( ) Entrevista difícil devido à lentidão.  
 4 ( ) Estupor.

**9. Agitação**

- 0 ( ) Nenhuma.  
 1 ( ) Inquietude.  
 2 ( ) Brinca com as mãos ou cabelos, etc.  
 3 ( ) Movimenta-se, não consegue sentar-se quieto durante a entrevista.  
 4 ( ) Retorce as mãos, rói unhas, puxa cabelos, morde lábios.

**10. Ansiedade psíquica**

- 0 ( ) Sem problemas.  
 1 ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.  
 2 ( ) Preocupação excessiva com trivialidades.  
 3 ( ) Atitude apreensiva aparente na fisionomia ou no discurso.  
 4 ( ) Medos expressos espontaneamente.

**11. Ansiedade acompanhada de sintomas somáticos (concomitantes fisiológicos da ansiedade: GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação; CV: palpitação, cefaléias. Resp.: hiperventilação, suspiros;; sudorese ter que urinar frequentemente)**

"Durante um episódio de ansiedade, o(a) Sr(a) costuma ter os sintomas..."

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Leve: Sintomas menores relatados quando inquirido.

2 ( ) Moderado: Paciente descreve espontaneamente sintomas não incapacitantes.

3 ( ) Grave: Maior número e frequência que 2; acompanhado de estresse subjetivo e prejudica o funcionamento normal.

4 ( ) Incapacitante: Numerosos sintomas, persistentes ou incapacitantes na maior parte do tempo; ataques de pânico.

2 ( ) Preocupação excessiva com a saúde.

3 ( ) Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4 ( ) Delírio hipocondríaco.

**16. Perda de peso (avalié A ou B)**

**A.** De acordo com o paciente. 0 ( ) Nenhum.

1 ( ) Provável emagrecimento associada à doença atual.

2 ( ) Perda de peso indubitável (de acordo com o paciente).

**B.** Com base em medidas semanais.

0 ( ) Menos de 0,5 Kg de perda de peso na semana.

1 ( ) Mais de 0,5 Kg de perda de peso na semana.

2 ( ) Mais de 1 Kg de perda de peso na semana.

**12. Sintomas relacionados ao apetite e sistema digestivo.**

0 ( ) Nenhum.

1 ( ) Perda de apetite, mas come sem necessidade de encorajamento. Peso no abdome.

2 ( ) Dificuldades para comer sem encorajamento ou insistência e/ou necessita de laxantes ou medicação constantemente para sintomas gastrointestinais (como náusea, indigestão, flatulência, constipação, etc).

**17. Crítica**

0 ( ) Reconhece estar deprimido e doente ou não estar deprimido esta semana.

1 ( ) Reconhece estar com sintomas de depressão, mas atribui estes sintomas à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, ao vírus, à necessidade de descanso, etc.

2 ( ) Nega estar com depressão.

**13. Sintomas físicos em geral**

0 ( ) Nenhum.

1 ( ) Peso ou lassidão em membros, costas ou cabeça e/ou Dores nas costas, cabeça ou musculares e/ou perda de energia e fadigabilidade.

2 ( ) Marque 2 para qualquer sintoma bem definido.

**14. Sintomas genitais (perda da libido, distúrbios menstruais)**

0 ( ) Ausentes ou informação insuficiente.

1 ( ) Leves: redução da libido ou desempenho sexual insatisfatório; tensão pré-menstrual leve.

2 ( ) Graves: desinteresse ou impotência; tensão pré-menstrual grave.

**15. Hipocondria**

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Auto-observação (corporal) aumentada.