



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS CHAPECÓ**

**AVALIAÇÃO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA, NÍVEL DE FUNCIONALIDADE E
DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA EM PACIENTES ADULTOS COM
TRANSTORNO DEPRESSIVO**

ONEIDE SOUZA FIGUEIREDO

**CHAPECÓ
2023**

ONEIDE SOUZA FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA, NÍVEL DE FUNCIONALIDADE E
DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA EM PACIENTES ADULTOS COM
TRANSTORNO DEPRESSIVO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS como requisito final para obtenção do título de Mestre em Ciências Biomédicas.

Orientadora Prof^a Dr^a Andréia Machado
Cardoso
Coorientadora Prof^a Dr^a Daniela Zanini

UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL

Av. Fernando Machado, 108 E
Centro, Chapecó, SC - Brasil
Caixa Postal 181

CEP 89802-112

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Figueiredo, Oneide Souza
AVALIAÇÃO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA, NÍVEL DE
FUNCIONALIDADE E DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA EM PACIENTES
ADULTOS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO / Oneide Souza
Figueiredo. -- 2023.
57 f.:il.

Orientadora: Doutora Andréia Machado Cardoso
Co-orientadora: Doutora Daniela Zanini
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal da
Fronteira Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências
Biomédicas, Chapecó, SC, 2023.

1. Estresse na infância. 2 Funcionalidade. 3 Sistema
purinérgico. 4 Transtorno depressivo.. I. Cardoso,
Andréia Machado, orient. II. Zanini, Daniela, co-orient.
III. Universidade Federal da Fronteira Sul. IV. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

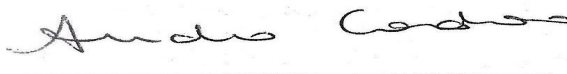
ONEIDE SOUZA FIGUEIREDO

**AVALIAÇÃO DO ESTRESSE NA INFÂNCIA, NÍVEL DE FUNCIONALIDADE E
DA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA EM PACIENTES ADULTOS COM
TRANSTORNO DEPRESSIVO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas da
Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, como requisito final para a obtenção do título
de Mestre em Ciências Biomédicas, apresentado em banca examinadora em 24/08/2023

Aprovado em: 24/08/2023

BANCA EXAMINADORA



Profª Drª Andréia Machado Cardoso – UFFS

Profª Drª Sarah Franco Vieira de Oliveira Maciel – UFFS

Prof Dr Leonardo Barbosa Leiria – UFFS

Chapecó/SC, agosto de 2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela dádiva da vida, a minha esposa e a filha pelo apoio e pela paciência nos momentos em que tive que me dedicar a este trabalho.

Agradeço a meus pais, por torcerem por mim e me darem apoio sempre.

Agradeço a todo corpo docente do PPGCB da UFFS pela dedicação e especialmente à minha orientadora, professora Dr^a. Andréia Machado Cardoso por todo auxílio e encaminhamentos deste trabalho e à professora Dr^a Daniela Zanini pela co-orientação e auxílio prestado nas análises bioquímicas e estatísticas.

Ao convívio com colegas de mestrado e ao parceiro de laboratório, também mestrando Márcio Borth por ter compartilhado seu aprendizado na separação das amostras e parceria nas análises.

Aos monitores de laboratório, Filomena e Jonas pelo auxílio no uso dos equipamentos e reagentes do laboratório na realização desta pesquisa.

Às acadêmicas de medicina Nádia e Sofia que contribuíram na separação do material biológico para as análises.

Especialmente, agradeço aos participantes da pesquisa por terem contribuído voluntariamente para a ciência.

RESUMO

O transtorno depressivo (TD) é um transtorno mental comum, frequente e sério que piora o nível de funcionalidade das pessoas. Negligência, abusos, violência e abandono relacionados a fatores biológicos são comprovadamente fatores de risco relevantes para esse transtorno. Desperta atenção a relação do TD com o sistema purinérgico que é um sistema de sinalização composto principalmente por nucleotídeos de adenosina trifosfato (ATP) e enzimas que o hidrolisam e seus metabólitos e receptores. O objetivo deste estudo foi avaliar a presença do estresse na infância (EP) através do questionário sobre traumas na infância (CTQ), nível de funcionalidade através da escala FAST e alterações de componentes do sistema purinérgico, nos pacientes adultos com TD em células do sangue. Trata-se de estudo transversal com abordagem quantitativa. A amostra foi composta por grupo controle (GC n=36) e grupo pacientes (GP n=36), com idade de 40 a 59 anos, média de idade $46,92 \pm 5,14$ no GC e $47,12 \pm 6,68$ no GP, ($p=0.6380$), os quais foram selecionados de forma pareada. Para comparação dos dados estatísticos foi utilizado o *Teste t de Student* e também aplicado a *correlação de Pearson*. O nível de significância utilizado foi de 0,05 e o programa estatístico GraphPad Prism 8.0.1. As amostras de linfócitos, plaquetas e soro utilizados foram coletadas por punção venosa (30 mL) de 36 indivíduos GC e 36 GP. As amostras biológicas foram analisadas por métodos bioquímico colorimétrico e de citometria de fluxo. O CTQ mostra que o GP foi mais exposto a traumas na infância comparado com GC e a escala FAST apresenta nível de funcionalidade piorada no GP comparada ao GC ($p=0.0001$). Entre as escalas de depressão (BDI) e escala FAST no GP houve correlação de *Pearson* positiva robusta ($r=0.6722$, **** $p<0.0005$) mostrando que o TD piora a funcionalidade dos indivíduos. Perceptível também, o aumento das citocinas IL-6 e IL-10 no GP comparado ao GC. Houve correlação positiva entre a hidrólise do ADP em linfócitos e IL-6 do GP ($r=0.3734$, * $p<0.05$). Através da análise das atividades enzimáticas foi possível perceber que houve maior atividade NTPDase e da 5'-nucleotidase em plaquetas e menor atividade da adenosina deaminase (ADA) do GP quando comparado ao GC. Os resultados deste estudo revelam uma associação significativa entre a exposição a traumas na infância e o TD, sugerindo um possível papel desses eventos traumáticos no desenvolvimento posterior de dificuldades psicológicas. Além disso, a avaliação da funcionalidade através da escala FAST revelou uma funcionalidade significativamente piorada no GP em comparação com o GC, confirmando que a presença do TD está associada a uma diminuição na funcionalidade dos indivíduos. As elevadas concentrações de citocinas IL-6 e IL-10 e a correlação da ADP em linfócitos e IL-6 no GP indicam que o sistema imunológico está sendo estimulado a modular os sintomas do quadro psiquiátrico e a atividade de hidrólise de ATP e ADP nas plaquetas mostraram diferença significativa entre os grupos, maior no GP, demonstra que estão interagindo com o ambiente inflamatório, sofrendo maior ativação e liberando, com isso, mediadores inflamatórios contribuindo para respostas inflamatórias sistêmicas. Essa ativação excessiva está envolvida em doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e aumento do risco de complicações trombóticas que podem ser as principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes. A diminuição da atividade da ADA também está relacionada a processos metabólicos e inflamatórios sistêmicos, possivelmente desempenhando um papel na manifestação e gravidade dos sintomas no GP.

Palavras-chave: Estresse na infância. funcionalidade. sistema purinérgico. transtorno depressivo.

ABSTRACT

Depressive disorder (TD) is a common, frequent and serious mental disorder that worsens people's level of functioning. Neglect, abuse, violence and abandonment related to biological factors are proven to be relevant risk factors for this disorder. Attention is drawn to the relationship between DT and the purinergic system, which is a signaling system composed mainly of adenosine triphosphate (ATP) nucleotides and enzymes that hydrolyze it and its metabolites and receptors. The aim of this study was to evaluate the presence of childhood stress (PE) through the questionnaire on childhood trauma (CTQ), level of functionality through the FAST scale and changes in components of the purinergic system, in adult patients with TD in blood cells. This is a cross-sectional study with a quantitative approach. The sample consisted of a control group (GC n=36) and a patient group (GP n=36), aged between 40 and 59 years, mean age 46.92 ± 5.14 in the CG and $47.12 \pm 6,68$ in GP, ($p=0.6380$), which were selected in pairs. To compare the statistical data, Student's t test was used and Pearson's brightness was also applied. The significance level used was 0.05 and the statistical program GraphPad Prism 8.0.1. The lymphocytes, platelets and serum samples used were collected by venipuncture (30 mL) from 36 GC and 36 GP individuals. Biological samples were confirmed by colorimetric biochemical and flow cytometric methods. The CTQ shows that the GP was more exposed to trauma in childhood compared to the CG and the FAST scale shows a worse level of functionality in the GP compared to the CG ($p=0.0001$). Between depression escalation (BDI) and FAST escalation in GP, there were robust positive Pearson demonstrations ($r=0.6722$, $***p<0.0005$) showing that DT worsens individuals' functionality. Also noticeable was the increase in IL-6 and IL-10 cytokines in GP compared to GC. There was a positive manifestation between ADP hydrolysis in lymphocytes and GP IL-6 ($r=0.3734$, $*p<0.05$). Through the analysis of enzymatic activities, it was possible to notice that there was a higher NTPDase and 5'-nucleotidase activity in platelets and a lower activity of adenosine deaminase (ADA) in the PG when compared to the CG. It is concluded that the results of this study reveal a significant association between exposure to childhood trauma and TD, indicating a possible role of these traumatic events in the later development of psychological difficulties. In addition, the evaluation of functionality using the FAST revealed significantly worsened functionality in the GP compared to the CG, confirming that the presence of TD is associated with a decrease in the individuals' functionality. The high concentrations of cytokines IL-6 and IL-10 and the correlation of ADP in lymphocytes and IL-6 in GP suggest that the immune system is being stimulated to modulate the symptoms of the psychiatric condition and the hydrolysis activity of ATP and ADP in platelets showed a significant difference between the groups, greater in GP, demonstrating that they are interacting with the inflammatory environment, undergoing greater activation and thus releasing inflammatory mediators contributing to systemic inflammatory responses. This excessive activation is involved in cardiovascular diseases, stroke and increased risk of thrombotic complications that can be the main causes of patient morbidity and mortality. Decreased ADA activity is also related to systemic metabolic and inflammatory processes, possibly playing a role in the manifestation and severity of symptoms in GP.

Keywords: Childhood stress. functionality. purinergic system. depressive disorder.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5'NT/CD73 - Ecto-5'-nucleotidase
ADA - adenosina desaminase
ADP - Adenosina difosfato
AMP - Adenosina monofosfato
ATP - Adenosina trifosfato
BDI - Inventário de depressão de Beck
CEP – Comitê de ética em pesquisa
CTQ - Questionário sobre traumas na infância
DAMP - Padrão molecular associado ao dano
E-NPP - pirofosfatase/fosfodiesterase de nucleotídeos
EP - Estresse na infância
FAST - Escala breve de funcionalidade
GC – Grupo controle
GP – Grupo pacientes
IL - Interleucina
mg/dL – Miligramas por decilitro
Min - minutos
mL - mililitro
mmHg – Milímetros de mercúrio
NK – Natural killer
NLRP3 - Nod-like receptor pirina contendo proteína 3
NO - Óxido nítrico
NTPDase/CD39 – ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase-1
PAF - fator de ativação plaquetária
PCR - Proteína C-reativa
PAMP - Padrão molecular associado a patógenos
PRR - Receptor de reconhecimento de padrões
rpm - rotações por minuto
SNC - Sistema nervoso central
SMS - Secretaria Municipal de Saúde
SRP - Processamento auto referencial
TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido
TD - Transtorno Depressivo
UFFS – Universidade federal da fronteira sul

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Envolvimento do inflamassoma NLRP3 em modelos pré-clínicos de depressão

Figura 2 - Exposição ao EP comparando GC com o GP conforme dados do CTQ

Figura 3 - Atividade da NTPDase em plaquetas

Figura 4 - Atividade da 5'-nucleotidase e da ADA em plaquetas

Figura 5 - Atividade da NTPDase e da ADA em linfócitos do GC comparado com o GP

Figura 6 - Quantidade de citocinas circulantes em soro

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Pontuação dos subtipos da escala CTQ

Quadro 2 - Pontuação e classificação da escala BDI

Tabela 1 - Caracterização da amostra do GC e GP

Tabela 2 - Classificação dos subtipos de EP e incidência nos GC e GP conforme o CTQ

Tabela 3 - Incidência do TD escala BDI e piora da funcionalidade escala FAST no GP

Tabela 4 - Correlação de *Pearson* entre as escalas BDI vs. FAST, IL-6, IL-10

Tabela 5 - Correlação de *Pearson* entre ATP, ADP, AMP e ADA no GC e GP com escalas BDI e FAST IL-6 IL-10

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 OBJETIVOS.....	14
2.1 GERAL.....	14
2.2 ESPECÍFICOS.....	14
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	15
3.1 O ESTRESSE NA INFÂNCIA.....	15
3.2 NÍVEL DE FUNCIONALIDADE.....	17
3.3 TRANSTORNO DEPRESSIVO.....	18
3.3.1 Tratamento.....	19
3.4 ETIOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO.....	20
3.5 O SISTEMA PURINÉRGICO E O TRANSTORNO DEPRESSIVO.....	21
3.5.1 A Hipótese de depressão da citocina inflamatória.....	24
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	28
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	28
4.3 COLETA DE DADOS.....	28
4.3.1 Aplicação dos questionários.....	29
4.3.2 Coleta de sangue separação das amostras.....	29
4.3.3 Procedimento para separação dos linfócitos.....	30
4.3.4 Procedimento para separação das plaquetas.....	30
4.3.5 Procedimento para separação do soro.....	30
4.4 ANÁLISE DAS AMOSTRAS.....	31
4.4.1 Dosagem de proteínas.....	31
4.4.2 Determinação da atividade da E-NTPDase e ecto-5'-nucleotidase.....	31
4.4.3 Atividade da ADA.....	31
4.4.4 Citocinas pró e anti-inflamatórias.....	32
4.5. ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	32
5 RESULTADOS.....	33
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	33
5.2 DADOS DAS ESCALAS CTQ, BDI E FAST NO GC E GP.....	33

5.3 ATIVIDADE E-NTPDASE, 5'-NUCLEOTIDASE E DA ADA NAS PLAQUETAS E LINFÓCITOS.....	34
5.4 CORRELAÇÃO DOS DADOS DAS ESCALAS BDI VS. FAST, IL-6, IL-10.....	37
5.5 CORRELAÇÃO DAS ATIVIDADES ENZIMÁTICAS, ESCALAS E CITOCINAS IL-6 E IL-10	38
6 DISCUSSÃO.....	39
7 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS	42
APÊNDICE A	52
APÊNDICE B.....	54
ANEXO A.....	55
ANEXO B.....	56
ANEXO C.....	57

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que o transtorno depressivo (TD) é um transtorno mental comum, frequente e sério que pode acometer todas as faixas etárias. Contribui de forma importante para a carga global de doenças e é a principal causa de incapacidade em todo o mundo. É causado por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos (OMS, 2023). Estima-se que em todo o mundo, mais de 300 milhões de pessoas, de todas as idades, sofrem com esse transtorno. No Brasil, segundo Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) do IBGE, 16,3 milhões de pessoas com mais de 18 anos sofrem da doença, um aumento de 34,2%, de 2013 para 2019. Vários sintomas da depressão são percebidos no comportamento e interferem na capacidade de sono adequado, aprendizagem, alimentação, trabalho, lazer e relacionamentos pessoais, ou seja, nível de funcionalidade geralmente piorado como consequência da depressão (OPAS/OMS, 2021).

Um dos fatores considerado de risco relevante para o transtorno depressivo e outros transtornos psiquiátricos na idade adulta é o estresse na infância. A palavra estresse do inglês, significa “tensão”, “pressão” ou “insistência” (Dicionário Etimológico, 2020). O fisiologista Hans Selye definiu o estresse como: reações que ocorrem em conjunto em um organismo quando este está submetido ao esforço de adaptação. (SELYE, 1950).

Também é notável a diminuição nos níveis de funcionalidade das pessoas com TD no que diz respeito às formas de interação em vários aspectos da vida como: Autonomia, trabalho, cognição, finanças, relações interpessoais e lazer. O nível de funcionalidade sofre interferência em pessoas acometidas pelo TD, se torna mais baixo, menos responsivo devido às limitações impostas pelos sintomas (OMS, 2021).

Outro fator importante é a alteração em componentes do sistema purinérgico que segundo Gubert (2018), já foi demonstrado que (purinas e pirimidinas extracelulares, ectonucleotidases e receptores purinérgicos) são capazes de controlar processos fisiológicos como o sono, a atividade motora, o apetite, a cognição, a memória e a interação social. Além disso, numerosos estudos correlacionam o sistema purinérgico com diversos transtornos psiquiátricos, inclusive o transtorno depressivo (LUCAE *et. al.*, 2006; JUNGER, 2011; GUBERT, 2018). Neste sentido, a sinalização purinérgica parece ser uma promissora via de estudo na prevenção do TD recorrente e no tratamento subsequente.

O sistema purinérgico é um sistema de sinalização composto principalmente por

nucleotídeos de adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), adenosina monofosfato (AMP), adenosina, inosina, receptores (P1 e P2) de nucleotídeos e nucleosídeo, modulado pela ação das enzimas como a NTPDase (CD39) que hidroliza ATP a ADP e ADP a AMP, e a ecto-5'-nucleotidase (CD73) amplamente expressa nas células, hidrolisa o AMP extracelular formando adenosina que possui diversas funções celulares. Existem também as ecto-nucleotídeo pirofosfatase/fosfodiesterase (E-NPPs) que hidrolisam o ATP diretamente à AMP e a adenosina deaminase (ADA) que desamina adenosina em inosina e esta em hipoxantina (BURNSTOCK; NOVAK, 2013).

Segundo Burnstock (2018), os nucleotídeos ATP, ADP funcionam como pró-inflamatórios na sinalização extracelular. O ATP, quando acumulado no meio extracelular, promove a migração de células inflamatórias e diferenciação de células T helper (Th), causa ativação do inflamassoma NLRP3, produz citocinas e quimiocinas, gera espécies reativas de nitrogênio e oxigênio (ERNs e EROs) e a citotoxicidade (DI VIRGILIO; SARTI; COUTINHO-SILVA, 2020).

O ATP está bem caracterizado como participante no contexto do TD e interage também nas células do sistema imune. Por outro lado, a adenosina figura como uma molécula protetiva em relação ao TD (GUBERT, 2018).

Sendo assim, pode se dizer que: a) TD é um problema de saúde pública no município de Chapecó, no Brasil e no mundo, com altas taxas de incidência e de comorbidade associadas; b) o estresse colabora para desencadeamento e/ou piora na saúde mental; c) os níveis de funcionalidade normalmente encontram-se rebaixados em pessoas com TD; d) os nucleotídeos e nucleosídeos de adenina podem desempenhar papel fundamental no desenvolvimento do TD, há grande ênfase para a interação e participação biológica, elencando-se fortemente o sistema purinérgico que está envolvido na liberação e função de outros sistemas de neurotransmissão e também como um intermediário no desencadeamento de transtornos psiquiátricos, a partir de eventos e estímulos estressantes. A atividade das enzimas e a expressão dos receptores estão envolvidos em condições fisiopatológicas, à ação do sistema imunológico e processos inflamatórios (JUNGER, 2011).

Considerando que:

- O TD contribui de forma importante para a carga global de doenças e é a principal causa de incapacidade em todo o mundo;

- O TD (na pior fase) pode levar ao suicídio;

Se faz necessário entender melhor se a maior exposição ao estresse na infância e a diminuição nos níveis de funcionalidade no adulto deprimido alteram o sistema purinérgico. Torna-se de fundamental importância aprofundar o conhecimento a respeito das correlações com o TD a fim de melhorar o diagnóstico e tratamento dos pacientes acometidos, diminuindo as taxas de morbidade e mortalidade por doenças comórbidas possibilitando aprimorar técnicas de intervenção nessa população, bem como métodos de prevenção. Mais pesquisas são necessárias para compreender completamente quais processos cognitivos são afetados, bem como a diminuição dos níveis de funcionalidade e alterações em componentes da sinalização purinérgica.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar o estresse na infância, o nível de funcionalidade e alterações de componentes do sistema purinérgico em pacientes adultos com TD e controles.

2.2 ESPECÍFICOS

- Investigar a presença de estresse na infância de pacientes com TD e em indivíduos controle;
- Investigar possíveis diferenças no nível de funcionalidade de pacientes com TD em relação a indivíduos controle;
- Analisar as diferenças em componentes do sistema purinérgico de pacientes com TD e em indivíduos controle;
- Avaliar citocinas pró e anti inflamatórias circulantes no soro (TNF, IFN- γ , IL-2; IL-4; IL-6 e IL-10).

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 O ESTRESSE NA INFÂNCIA

O estresse na infância (EP) vem sendo estudado e apontado como um fator de risco relevante envolvido em TD e outros transtornos psiquiátricos na idade adulta. A literatura aponta para a relação entre os mecanismos estressores como um dos possíveis fatores desencadeadores de sofrimentos e transtornos psiquiátricos. A psicologia do desenvolvimento traz enfoques bastante importantes. Enfatizam que a experiência nos primeiros anos de vida reflete no desenvolvimento posterior e é um princípio fundamental da ciência do desenvolvimento. Essas experiências adversas precoces contribuem para até 45% dos distúrbios mentais na criança e mais de 30% dos distúrbios mentais na idade adulta, (GREEN *et al.*, 2010; MCLAUGHLIN *et al.*, 2010).

Bernstein e colaboradores (2003) organizaram diferentes experiências traumáticas ocorridas na infância e adolescência e nomearam como EP, são elas: **Abuso Físico:** são agressões físicas cometidas por alguém mais velho, com risco de resultar em lesões, que também pode ser usada erroneamente na educação de um filho por parte de seus pais ou responsáveis, acarretando lesões corporais e que podem chegar ao homicídio. **Abuso Emocional:** qualquer conduta que humilha, envergonha ou ameaça, ou, quando um adulto constantemente deprecia a criança, bloqueia seus esforços de auto aceitação, causando-lhe grande sofrimento mental. **Abuso Sexual:** configura-se qualquer tipo de contato ou comportamento sexual entre a criança e alguém mais velho, com a finalidade de estimular sexualmente a criança ou adolescente e utilizá-la para obter prazer sexual. **Negligência:** caracterizada por omissão na provisão das necessidades físicas e emocionais de uma criança ou de um adolescente. É subdividida em **Negligência Física:** configura-se quando há falhas dos pais ou responsáveis em fornecer alimentação, vestuário adequado, moradia, segurança, supervisão e saúde. **Negligência Emocional:** falha do cuidador ao fornecer as necessidades básicas emocionais e psicológicas como o amor, a motivação e o suporte, além disso, quando os responsáveis não oferecem atenção à criança para suas necessidades emocionais como afeto e suporte cognitivo e psicológico. (BERNSTEIN *et al.*, 2003).

O quadro 1 mostra os subtipos de EP e suas pontuações na escala CTQ.

Quadro 1- Pontuação dos subtipos da escala CTQ

SUBTIPOS	Não à mínimo	Leve à Moderado	Moderado à Severo	Severo à Extremo
Abuso Emocional	5-8	9-12	13-15	> 16
Negligência Emocional	5-7	8-9	10-12	> 13
Abuso Sexual	5	6-7	8-12	>13
Abuso Físico	5-7	8-9	10-12	>13
Negligência Física	5-9	10-14	15-17	>18

Traduzido e adaptado de Bernstein *et al.*, 2003

Estudos aprimorados sobre as sequelas do estresse no início da vida oportunizaram aos pesquisadores examinar as respostas adaptativas a ambientes extremos. Entre as descobertas relevantes estão as diferenças no processamento de informações relacionadas à emoção e à recompensa impactando no comportamento. Isso evidencia que muitos dos comportamentos atípicos associados ao EP podem ser adaptativos no ambiente adverso imediato, mas prejudiciais ao longo do curso de vida. (CARLSON e EARLS, 1997; DANESE e MCEWEN, 2012; HOSTINAR *et al.*, 2014).

Uma história de maus tratos na infância é um fator de risco significativo para desfechos negativos de saúde mental. Em um estudo com meta-análise foi apontado que até 25% dos adolescentes atendem aos critérios para TD, o qual é associado a consequências adversas de longo prazo, incluindo dificuldades sociais e econômicas, deficiências físicas e aumento do risco de recorrência de episódios depressivos durante a vida adulta. Segundo a PNS (2019), as mulheres são as que mais sofrem de depressão: 14,7%, versus 5,1% entre os homens. Em alguns Estados, como Rondônia, o incremento foi de 70%. Na Paraíba já são mais de 220 mil diagnosticados. No Espírito Santo, 350 mil. As regiões urbanas registram a maior prevalência de casos de depressão (10,7%), enquanto nas áreas rurais o índice é de 7,6%. Estados do Sul e Sudeste têm 15,2% e 11,5%, respectivamente, de adultos com diagnóstico confirmado de depressão, segundo a pesquisa. Em seguida aparecem, Centro-Oeste (10,4%), Nordeste (6,9%) e Norte (5%). Neste contexto, experiências de estresse no início da vida (exposição a trauma, violência e formas de maus-tratos) foram considerados preditores significativos de transtorno depressivo na idade adulta (LEMOULT *et al.*, 2019). Em outro estudo, os investigadores identificaram que o abuso emocional e a negligência possuem impactos mais incisivos nos sintomas posteriores de TD e mais provável

do que outras formas de maus-tratos infantis para aumentar esse risco pois promovem o desenvolvimento do processamento auto referencial negativo “self referential processing SRP” (JOPLING *et al.*, 2020).

No Brasil, essas pesquisas sobre a associação do estresse na infância e o desencadeamento de transtornos psiquiátricos nos adultos são recentes e identificam esse fator presente em mais da metade da população do Rio de Janeiro e São Paulo e que esses eventos traumáticos aumentam as chances de problemas na vida, imediata ou tardiamente (RIBEIRO *et al.*, 2011).

Em Chapecó, temos mais de 200.000 habitantes e uma rede de atenção psicossocial composta conforme portarias do Ministério da Saúde, sendo elas CAPSi, CAPSad III, Unidade de Acolhimento Adulto e CAPS II que prestam atendimentos aos casos graves e persistentes em saúde mental. A população com o TD em tratamento no CAPS II de 2021 a 2023 era de 341 pacientes na faixa etária de 40 a 59 anos de idade. A partir do trabalho na rede, percebe-se a necessidade de avaliar o estresse na infância, a diminuição no nível de funcionalidade e a alteração na sinalização purinérgica dos pacientes adultos com transtorno depressivo em tratamento no CAPS II de Chapecó (SMS, 2022).

3.2 NÍVEL DE FUNCIONALIDADE

A funcionalidade humana é entendida como atos contínuos de estado de saúde, e todas as pessoas apresentam algum grau de funcionalidade em cada domínio, ao nível do corpo, da pessoa e da sociedade. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde (CIF) da organização mundial da saúde iniciada em 2001, conceitua deficiência como uma experiência de saúde que ocorre em um contexto, ao invés de um problema que reside somente no indivíduo. Segundo o modelo biopsicossocial presente na CIF, deficiência e funcionalidade são resultados de interações entre condições de saúde (doenças, desordens e lesões) e fatores contextuais. Diz respeito às formas de interação em vários aspectos da vida como: autonomia, trabalho, cognição, finanças, relações interpessoais e lazer. O nível de funcionalidade se torna mais baixo, menos responsivo em pessoas acometidas pelo TD devido às limitações impostas pela doença (CACILHAS *et al.*, 2009).

Neste estudo foi aplicada a escala Teste Shor de Avaliação Funcional (**FAST**). Esta versão foi traduzida e adaptada para o Brasil por Cacilhas *et al.*, (2009). É um instrumento aplicado para avaliação objetiva e multidimensional da funcionalidade relativa aos últimos 15

dias. Composto por 24 itens, divididos em seis subescalas específicas para acessar áreas acometidas pelo TD que são: **autonomia**, se refere à capacidade do sujeito de realizar ações sozinho ou tomar as próprias decisões; **funcionamento ocupacional**, se refere à capacidade do sujeito de se manter em um trabalho regular, ter uma *performance* estável e trabalhar em área compatível com sua capacitação e posição no trabalho; **funcionamento cognitivo**, diz respeito à capacidade do sujeito de se concentrar, fazer cálculos mentais simples, resolver problemas rotineiros, aprender uma nova informação e lembrar dessas informações aprendidas; **habilidades financeiras**, envolvem as questões de gerenciamento das finanças de maneira balanceada; **relacionamentos interpessoais**, se refere à qualidade das relações de amizade e com familiares, à habilidade de participar de atividades sociais e relações sexuais e à habilidade para defender ideias e opiniões pessoais; **atividades de lazer**, dizem respeito à *performance* em atividades físicas (esportes, exercícios) e ter atividades como *hobbies*. O escore é determinado pela soma dos itens, que variam de 0 (indicando ausência de limitação) até 3 (indicando limitação severa). O escore total é obtido pela soma dos escores de cada item, Quanto mais altos os escores, mais sérias as dificuldades.

3.3 TRANSTORNO DEPRESSIVO

O termo depressão nem sempre está ligado a transtorno mental e sim a um sintoma ou queixa. Nesse caso equivale à tristeza e pode estar presente em função de uma perda, decepção ou qualquer evento desagradável e não estaria ligado a transtorno mental. Em outro aspecto, segundo Quevedo, existe a síndrome depressiva que se divide em primária e secundária e é um conjunto de sintomas que afetam algumas situações de vida da pessoa. Na depressão primária (genuína, idiopática ou essencial) caracteriza-se pelo desconhecimento da sua causa, já depressão secundária está associada a fatores bem definidos como o uso de substâncias exógenas ou outra condição médica geral. Esses sinais e sintomas podem ser mais ou menos intensos e variam entre as pessoas deprimidas não se distinguindo se é primária ou secundária (QUEVEDO, 2013). Por fim, o termo depressão pode ser empregado ainda para designar um transtorno mental que pode se apresentar em episódios pontuais ou de forma recorrente, conforme CID-10 F33 com sintomas que prejudicam vários domínios da vida na pessoa acometida. A depressão não é simplesmente estar triste, embora muitas pessoas acreditem que seja assim. Segundo descrição do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)* há prevalência do humor triste, mas também sintomas como: a) capacidade diminuída para pensar ou se concentrar; b) sentimentos de inutilidade e culpa excessiva; c) baixa autoestima; d) cansaço ou perda de energia; e) diminuição do interesse ou prazer em atividades diárias; f) indecisão; g) insônia ou sonolência quase todos os dias; h)

perda ou ganho de peso sem estar fazendo dieta, entre outros. Em fases mais graves da depressão pode haver também pensamentos suicidas e tentativas de suicídio. Desta forma, o diagnóstico do transtorno depressivo é clínico, não sendo possível a formulação ou confirmação através de exames laboratoriais, porém tais exames contribuem para diagnosticar uma depressão secundária (ou orgânica) somente (DSM-5, 2013).

3.3.1 Tratamento

O tratamento para depressão inclui medicação onde são utilizados medicamentos antidepressivos para corrigir o desequilíbrio neuroquímico presente na depressão e a psicoterapia, com o objetivo de identificar e ajudar a mudar os possíveis esquemas de pensamentos negativos e distorcidos na pessoa e na família), sua baixa autoestima e a tendência a interpretar os acontecimentos de forma pessimista. Importante incentivar a expressar mais seus sentimentos, dúvidas e medos e, assim, abrir espaço para o auxílio. Em se tratando de crianças, é importante também o acompanhamento com a família incentivando a conhecer mais o assunto e a identificar quais as características da dinâmica familiar, que predis põem seus membros a desenvolverem sintomas depressivos (SILVA, 2020).

As terapias cognitivo-comportamental, terapia cognitiva *mindfulness*, sistema de análise cognitivo-comportamental de psicoterapia e psicoterapia interpessoal são comprovadamente eficazes para tratamento do TD. Em um ensaio clínico randomizado em pacientes com TD, os resultados mostraram que os níveis séricos de IL-6, bem como a gravidade da depressão, diminuíram significativamente após 16 sessões de psicoterapia dinâmica expressiva de apoio (DEL GRANDE DA SILVA, 2016) . Verificou-se que após treino individual de *mindfulness*, os níveis salivares de IL-6 diminuíram, mantendo-se durante 3 meses, num estudo que testou a aplicação de intervenção breve de *mindfulness* em mulheres jovens com sintomatologia depressiva (WALSH, 2016). Um estudo de pequena escala com 11 mulheres no primeiro episódio de depressão tratadas apenas com terapia cognitivo-comportamental demonstrou que a terapia cognitivo-comportamental reduziu tanto os sintomas depressivos quanto os níveis séricos de IL-6 (GAZAL, 2013).

Neste estudo, foi aplicada a escala BDI traduzida e adaptada para o português por Cunha (2001). O quadro 2 mostra a classificação da intensidade do TD e sua pontuação.

Quadro 2- Pontuação e classificação da escala BDI

PONTUAÇÃO	CLASSIFICAÇÃO
<10 pontos	Sem Depressão ou Depressão Mínima
11-18 pontos	Depressão Leve à Moderada
19-29 pontos	Depressão Moderada à Grave
30-63 pontos	Depressão Grave

Traduzido e adaptado de Cunha 2001.

3.4 ETIOLOGIA DO TRANSTORNO DEPRESSIVO

A partir de estudos com famílias, gêmeos e adotados, foram encontrados componentes genéticos para depressão tanto unipolar como bipolar, Lafer e Vallada (1999), estimaram que estes componentes genéticos representam cerca de 40% da susceptibilidade para desenvolver depressão unipolar e 70% para depressão bipolar. Na gênese das depressões, além da presença de fatores genéticos, estão presentes também fatores neurobiológicos, causando um desequilíbrio na neuroquímica do cérebro, envolvendo uma disfunção no mecanismo de atuação dos neurotransmissores, principalmente a serotonina. Outros fatores importantes estão relacionados ao ambiente e à personalidade. Crianças crescidas em ambientes em que as figuras afetivas importantes (pais, avós) tendem a ter uma visão pessimista acerca dos acontecimentos da vida podem ser influenciadas na formação de suas personalidades. Assim, as crianças também tendem a desenvolver percepção dos acontecimentos de forma nebulosa e/ou obscura, criando uma predisposição psicológica para desenvolver a depressão. Ambientes estressantes e desfavoráveis contribuem decisivamente para deflagrar um episódio depressivo em crianças e adolescentes. Este ambiente pode estar presente na família, na escola, nas relações sociais mais restritas ou mais amplas (SILVA, 2016). A caracterização precisa do fenótipo permanece como um dos principais desafios nos estudos genéticos da depressão, bem como o modo de transmissão genética pois é multifatorial e de heterogeneidade etiológica (LIANG *et al.*, 2021). Outro grande desafio é a depressão resistente. Estudos apontam que 30% a 40% dos pacientes deprimidos em uso de doses e duração adequadas de antidepressivos não respondem ao tratamento, 60% a 70% não atingem remissão completa dos sintomas, após dois tratamentos mais de 20% não se recuperam e 10% mantém o quadro de depressão apesar de múltiplas intervenções (O'REARDON e AMSTERDAM, 1998). Identificado que apenas pequeno número dos pacientes tratados atinge remissão, por isso a importância em buscar novas alternativas de tratamento (NIERENBERG e AMSTERDAM, 1990). Além disso, cerca de metade dos pacientes com

melhora dos sintomas apresentam sintomas residuais que continuam a afetar negativamente seu funcionamento e aumentam a chance de recaída (NEMEROFF, 2020).

3.5 O SISTEMA PURINÉRGICO E O TRANSTORNO DEPRESSIVO

O Sistema Purinérgico é uma via de sinalização extracelular composto por nucleotídeos de adenina que são: trifosfato de adenina (ATP), difosfato de adenina (ADP), monofosfato de adenina (AMP), adenosina e enzimas denominadas ectonucleotidases e seus receptores. Está presente na maioria das células e está relacionado a vários processos fisiológicos de saúde e doença, como resposta inflamatória e imunológica, neurotransmissão e neuroproteção, agregação plaquetária e tromborregulação, na vasodilatação mediada pelo endotélio, na proliferação e morte celular (BURNSTOCK, 2006; MARTINS *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2017).

Diversos estudos atestam a ação de componentes do sistema purinérgico nas vias de sinalização do transtorno depressivo, principalmente no que diz respeito a uma desregulação na concentração dos nucleotídeos ATP, ADP e AMP e no nucleosídeo adenosina. O ATP figura como principal nucleotídeo no transtorno depressivo com notável relação entre o estresse e a neuroinflamação, situação patológica comum nos distúrbios psiquiátricos de forma geral, a qual é mediada pela ativação dos receptores do tipo P2X7 (RIBEIRO; RONCALHO; GLASER, 2019). Atuando de forma ionotrópica pelo influxo de sódio e cálcio e pelo efluxo de potássio, esse receptor é canal catiônico dependente de ATP, sendo um importante modulador da resposta imune e da sinalização da microglia, expresso em diversas células do sistema nervoso central. Neste contexto neuroinflamatório, as micróglia constituem os principais mediadores desse processo, pois são as primeiras células a atuar na resposta a insultos endógenos e exógenos (HERMAN e PASINETTI, 2018).

Essas células e os macrófagos são capazes de assumirem diferentes fenótipos. O fenótipo M1 tem formato amebóide e regula positivamente as proteínas de superfície imuno responsivas, como o complexo principal de histocompatibilidade tipo II (MHCII) e os receptores de quimiocinas. Além disso, promove a transcrição de genes que codificam mediadores inflamatórios e citocinas (PRINZ, *et al.*, 2019). A micróglia em condições normais, assume morfologia ramificada com processos dinâmicos para monitoramento constante do parênquima cerebral (fenótipo M2). Após um insulto, a micróglia adota uma forma amebóide (fenótipo M1) (HERMAN e PASINETTI, 2018; YUE *et al.*, 2017). Insultos duradouros promovem a reativação microglial, que culmina na liberação de citocinas

pró-inflamatórias, incluindo TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-18 (NETTIS; PARIANTE, 2020). Por fim, o dano neuronal libera ATP e/ou ADP, que prossegue a ativação microglial por via do receptor P2X7 (YUE, *et al.*, 2017 ; ILLES, *et al.*, 2020). O ATP, quando acumulado no meio extracelular, promove a migração de células inflamatórias e diferenciação de células T helper (Th), causa ativação do inflamassoma NLRP3, produz citocinas e quimiocinas, gera espécies reativas de nitrogênio e oxigênio (EROs e ERNs) e a citotoxicidade (DI VIRGILIO; SARTI; COUTINHO-SILVA, 2020). Numerosos estudos mostraram uma relação entre condições de estresse mental crônico com alguns dos transtornos psiquiátricos e somáticos mais incapacitantes (CAMACHO, 2000; RAISON, 2011; HAROON, 2012).

A partir desses estudos os autores atestaram a relação entre danos cerebrais causados por episódios estressantes e um aumento da concentração de ATP extracelular. Essa concentração de nucleotídeos ATP, ADP extracelular segundo Burnstock (2018), funciona como pró-inflamatória.

O ambiente inflamatório sistêmico fornece uma variedade de sinais, incluindo aumento do fator de ativação plaquetária (PAF) e liberação de trombina, levando à ativação plaquetária (PRESCOTT *et al.*, 1990; WHATLEY *et al.*, 1990). As plaquetas contribuem para respostas inflamatórias sistêmicas através da adesão, agregação e secreção de mediadores pré-formados, isso as torna centrais para respostas inflamatórias sistêmicas (UNSWORTH *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2012). Têm sido propostas como um elo entre condições de estresse mental e transtornos psiquiátricos ou somáticos (ANISMAN, 2009). Apresentam importantes semelhanças bioquímicas com os neurônios serotoninérgicos pré-sinápticos na recaptção, armazenamento e metabolismo da serotonina (5-HT), de modo que têm sido amplamente utilizadas como modelo periférico de atividade neuronal em neuropsiquiatria (CASTROGIOVANNI, *et al.* 1994; STAHL, 1978; RAMACCIOTTI, *et al.*, 2003).

As plaquetas são os menores corpúsculos do sangue. Em repouso têm formato discóide e geralmente circulam na periferia por cerca de 10 dias, são eliminadas pelo baço. A função das plaquetas é hemostática, interrompendo o fluxo sanguíneo quando um vaso é rompido. Nesse processo, a plaqueta age reparando lesões vasculares e impedindo que haja perda de sangue por meio de hemorragias. A ativação plaquetária excessiva observada em pacientes com depressão está envolvida em aumento do risco de complicações trombóticas, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral que podem ser as principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes. O uso de antidepressivos no tratamento da depressão

está frequentemente associado a efeitos colaterais hematológicos, como sangramento, tromboembolismo venoso e comprometimento da função plaquetária (DIETRICH-MUSZALSKA e WACHOWICZ, 2017).

As plaquetas contêm grânulos de armazenamento, entre eles, α grânulos e corpos densos. Incluem citocinas pró-inflamatórias e imunomoduladoras em sua grande maioria e moléculas de adesão. Os corpos densos contêm ATP, ADP, cálcio e serotonina. O ADP figura como mediador no reforço da ativação plaquetária (MCNICOL, 2008; ISRAELS, 2008). Através de receptores acoplados à proteína G, o PAF e a trombina induzem mudanças rápidas na estrutura e atividade das próprias plaquetas. Após a sua ativação, liberam mediadores inflamatórios armazenados nos grânulos intracelulares e sintetizam proteínas em resposta a sinais extracelulares (WEYRICH, 2009; AMELIRAD, *et al.*, 2019).

A família da adenosina desaminase (ADA) também surge como um mediador muito importante para controlar as concentrações de adenosina. Desamina adenosina em inosina e, esta em hipoxantina (ZIMMERMANN, 2021 ; BURNSTOCK, 2016; BURNSTOCK e BOEYNAEMS, 2014).

A adenosina é uma molécula anti-inflamatória atuando fortemente nos efeitos imunossupressores (DI VIRGILIO; SARTI; COUTINHO-SILVA, 2020). Esse nucleosídeo surge como um dos principais focos de pesquisa voltados à ação purinérgica no TD. De maneira geral, a adenosina atua como um importante neuromodulador, além de exercer funções anti-inflamatórias tendo sua atividade regulada pelos receptores da família P1 (principalmente A1 e A2), os quais atuam de forma metabotrópica (SZOPA *et al.*, 2021). Os receptores A2A podem permitir respostas adaptativas na regulação da plasticidade sináptica. O sistema adenosinérgico como um todo promove efeitos moduladores pré e pós-sinápticos na neurotransmissão e está envolvido também na neuroproteção (GOMES, *et al.*, 2011). A adenosina é cada vez mais reconhecida como um mediador chave da resposta imune. Os sinais conduzidos pela adenosina extracelular são detectados e transduzidos por receptores de superfície celular acoplados à proteína G, classificados em quatro subtipos: A1 , A2A, A2B e A3. Esses receptores, potencialmente expressos em todas as células imunes, modulam todos os aspectos das respostas imunes/inflamatórias e os efeitos imunorreguladores, que são principalmente anti-inflamatórios, contribuem para os efeitos protetores (ORTIZ *et al.*, 2015). Os receptores A1 e A2A têm efeitos complementares e a liberação de neurotransmissores parece depender do equilíbrio entre os receptores A1 e A2A (LIU, *et al.*, 2019).

Em particular, o sistema purinérgico pode desempenhar um papel na fisiopatologia do TD, influenciando sistemas de neurotransmissores (CHEFFER *et al.*, 2018). Componentes da sinalização purinérgica e metabolismo relacionado da adenosina podem estar implicados em TDs. Estudos realizados em pacientes com diagnóstico de TD demonstraram uma redução na quantidade de adenosina circulante, principalmente no plasma sanguíneo, além de seu aumento quando nos casos de administração de droga antidepressiva, o que possibilita uma relação entre sua baixa concentração e a maior propensão ao desenvolvimento do distúrbio psiquiátrico supracitado (BHATTACHARYYA *et al.*, 2019).

3.5.1 A Hipótese de Depressão da Citocina Inflamatória

As citocinas são uma classe de polipeptídeos de sinalização secretados pelo sistema imunitário, e estão amplamente distribuídas nos sistemas imunitário e nervoso. Quando esse sistema responde a fatores de estresse tais como doença, ferimentos, infecção, ou fatores psicossociais, as citocinas são secretadas para regular funções corporais (CHEFFER *et al.*, 2018). As citocinas são essenciais para o desenvolvimento do cérebro, promovem a homeostase da função cerebral e participam da neurogênese e da remodelação sináptica (YIRMIYA; GOSHEN, 2011).

Uma das principais vias de modulação da síntese de citocinas pró inflamatórias, em linfócitos, acontece por meio da sinalização purinérgica (JUNGER, 2011). A sinalização purinérgica pode desencadear alterações imunológicas tanto pró-inflamatórias, por meio da ligação em receptores para ATP como o P2X7 quanto anti-inflamatórias por meio da ativação de receptores de adenosina (BURNSTOCK; NOVAK, 2013). Uma ativação não seletiva dos receptores de adenosina parece induzir sintomas de tipo depressivo em modelos animais, enquanto que o antagonismo seletivo dos receptores A2A pode induzir efeitos antidepressivos (PADILLA *et al.*, 2018; ILLES; VERKHRATSKY; TANG, 2020).

O receptor P2X7 pode modular a liberação de neurotransmissores, incluindo monoaminas, óxido nítrico (NO) e glutamato (RIBEIRO; RONCALHO; GLASER, 2019). A resposta imune inata, desencadeada com o processo anteriormente descrito, compreende o reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs) por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Estudos com animais demonstram que os receptores P2X7 (P2X7Rs) expressos por células inflamatórias são estimulados pelo sinal de perigo ATP extracelular para ativar o inflamassoma e liberar IL-1 β pró inflamatória (BARBERÀ-CREMADES *et al.* 2012). O PRR

envolvido no transtorno depressivo é o inflamassoma, caracterizado como o domínio pirina da família NLR contendo 3 (NLRP3). Diante disso, em situações estressantes, o aumento na liberação de ATP é interpretado como um sinal DAMP pelo sistema imune no SNC (ILLES; VERKHRATSKY; TANG, 2020; KOUBA *et al.*, 2022). Figura 1

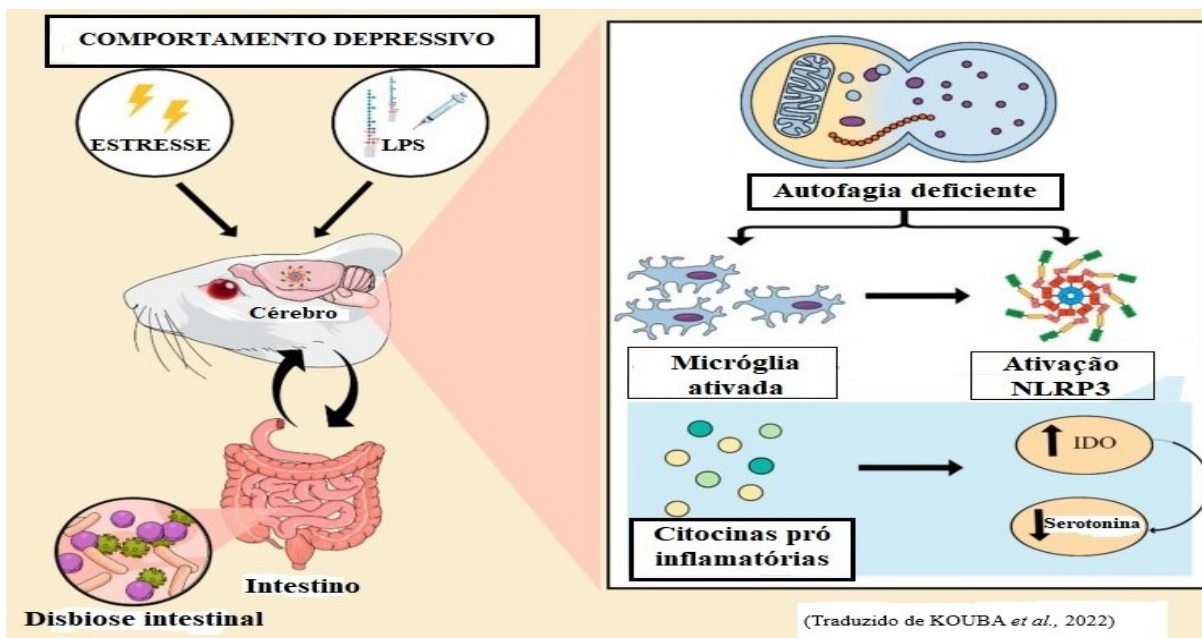


Figura 1. Envolvimento do inflamassoma NLRP3 em modelos pré-clínicos de depressão. Modelos animais de depressão induzida por estresse ou um desafio inflamatório com lipopolissacarídeo (LPS) têm sido usados para elucidar os mecanismos envolvidos na fisiopatologia do TD. Esses modelos são capazes de induzir um processo neuroinflamatório, associado a um comprometimento das vias autofágicas e ativação microglial. Este processo leva à montagem e ativação do complexo NLRP3. Como consequência, há um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez resultam em aumento da atividade da indolamina 2,3 dioxigenase (IDO), diminuição da biodisponibilidade do triptofano e consequente redução da síntese de serotonina. Além disso, a ativação de NLRP3 também foi sugerida como associada à disbiose intestinal, comprometendo a produção de serotonina e compostos neuroprotetores pela microbiota intestinal (KOUBA *et al.*, 2022).

Há muitas evidências de que as mudanças no influxo de citocinas estão estreitamente associadas à ocorrência de depressão, levando à hipótese de depressão de citocinas, a qual propõe que a depressão está frequentemente associada a distúrbios imunitários, ativação do sistema de resposta imune, e elevada impregnação de citocinas em condições de estresse (ZADKA, 2016). Nessas condições psicológicas de estresse ou doença física, a liberação de citocinas inflamatórias pode ser muito intensa, levando a aumentos significativos em escala nas interleucinas -1 (IL-1), IL-2, IL-6. O aumento da IL-1 e IL-2 pode levar à apoptose, suprimir a transmissão sináptica, atenuar a diferenciação neuronal e, a longo prazo, inibir as respostas na eficiência de aprendizagem, e por fim, induzir à depressão (YAMADA *et al.*, 2014). A IL-6 é uma das citocinas pró inflamatórias mais investigadas, também possui um importante papel na manutenção da saúde neuronal (POLLAK; YIRMIYA, 2002). A

expressão excessiva de IL-6 está relacionada diretamente com o estresse e a depressão, podendo agravar quadros inflamatórios (JOHNSON, *et al.*, 2019). No SNC, a IL-6, exerce várias ações, ativando as micróglia, que se diferencia em macrófagos, perpetuando assim a sua própria produção, criando uma resistência central aos glicocorticóides; provocam alterações nos neurônios dopaminérgicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos do tronco cerebral, diminuindo a neurotransmissão (MARQUES; CIZZA; STERNBERG, 2007). Existe relação direta entre IL-6 e o TD, Lotrich (2015) e Zhang *et al.* (2016) puderam observar que o RNA mensageiro da IL-6 está aumentado nos pacientes com TD.

Um estudo com dez pacientes submetidos a hepatectomia estabeleceu correlações significativas entre o estresse cirúrgico e os níveis sanguíneos de IL-6 (GOTOHDA *et al.*, 2008). Outro estudo transversal com 370 adolescentes, Augustine e colaboradores (2014), verificaram que o estresse de vida em adolescentes foi um preditor significativo do aumento de IL-6 nos sujeitos do estudo.

A IL-10 também é avaliada e relacionada ao TD. Estudos apontam níveis diminuídos de IL-10 em humanos com sintomas de depressão. Outros estudos, indicam níveis aumentados em pacientes com TD (SARAIVA, 2010). Uma possível explicação para essa controvérsia é que inicialmente os níveis de IL-10 aumentam em resposta à inflamação aguda relacionada à depressão como parte do sistema imunológico compensatório (ROQUE *et al.*, 2009). Outra é sustentada pela ideia de que o tratamento com alguns tipos de antidepressivos aumentam os níveis de IL-10 (KUBERA *et al.*, 2001; ZHANG *et al.*, 2020). No entanto, se a inflamação não for diminuída durante um processo mais longo da doença, os níveis de IL-10 eventualmente diminuem (WIENER *et al.*, 2019). A adenosina também interage com a IL-10 com função de estimulação da sua síntese. A IL-10 possui funções de imunomodulação, mas predominantemente anti inflamatória inibindo a síntese de outras citocinas, como o IFN- γ , IL-2, TNF (THOMPSON-SNIPES *et al.*, 1991; MOCELLIN *et al.*, 2003; MAYNARD, 2008). Também é sabido que a Ado extracelular atua em receptores A2A e A2B promovendo a ativação de células imunes pela diminuição da liberação de interleucinas pró-inflamatórias e aumento da liberação das interleucinas anti-inflamatórias, como a IL-10. (FRANCO *et al.*, 1997; MORIWAKI *et al.*, 1999).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de estudo transversal de abordagem quantitativa no qual foi avaliado o estresse na infância, o nível de funcionalidade e da sinalização purinérgica em pacientes adultos com transtorno depressivo TD em tratamento e controles. Os pacientes foram selecionados a partir de registros em prontuários eletrônicos do serviço público de saúde mental (CAPS II), no município de Chapecó (SC) na faixa etária de 40 a 59 anos de idade e, a partir do contato prévio do pesquisador no momento das consultas, convidados a participarem da pesquisa. A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) sob parecer nº 5.191.879.

Segundo registros encontrados no início da pesquisa, a população municipal com diagnóstico de depressão era de 555 indivíduos sendo 426 na faixa etária de 40 a 59 anos de idade, notificando uma maior incidência nessa faixa etária de pacientes em tratamento.

A partir do cálculo amostral, considerando erro de 5% e 95% de confiabilidade, considerando as variáveis a serem mensuradas e os critérios de inclusão, tivemos um n de 64 indivíduos do GC e um n de 64 do GP, os quais foram selecionados de forma pareada. Somente foi possível coletar material de 36 indivíduos do GC e 36 do GP devido às dificuldades dos pacientes em comparecerem ao local de coleta.

Para compor o GC, foi feita divulgação nas universidades, escolas, pela mídia em geral e por contato direto. Os participantes foram convidados a comparecerem na sala do pesquisador localizada nas dependências do CAPS II para a coleta de dados através da aplicação dos questionários FAST, CTQ, BDI de forma individual para garantia do sigilo e da privacidade.

As escalas foram aplicadas em todos os participantes por profissional com formação em psicologia. Também foi realizada uma única coleta de sangue de 30 ml, por punção venosa, (feita por profissional habilitado em enfermagem) para fins de análises do sistema purinérgico e perfil inflamatório.

As análises bioquímicas e moleculares foram realizadas nos laboratórios de pesquisa biológica da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) campus Chapecó (SC). A partir da análise, foi realizada a comparação dos resultados obtidos entre os grupos e a verificação da presença do EP, alterações nos níveis de funcionalidade, alterações em componentes do sistema purinérgico e do perfil inflamatório.

Foram coletadas e analisadas 36 amostras de cada grupo sendo que no GP a média de idade feita pelo *teste t de Student* foi de 47,12 anos \pm 5,14 e no GC a média de idade foi de 46,84 anos \pm 6,68, ($p=0.6380$).

Os questionários foram apresentados aos participantes na seguinte ordem: CTQ, FAST, BDI, que serviram para analisar a situação da infância e atual de cada participante permitindo entender e compreender se todos os pacientes tiveram a incidência do estresse na infância, confirmar a presença de TD e se a funcionalidade foi afetada pelo TD.

A partir da avaliação dos dados das escalas, foi correlacionado os escores das mesmas e dos dados de avaliação dos componentes do sistema purinérgico no GP e no GC. Todos os participantes responderam aos mesmos questionários.

A atividade das NTPDases para hidrólise de ATP, ADP e atividade da ADA foram determinadas em plaquetas e linfócitos, e a atividade da 5'-nucleotidase para hidrólise de AMP foi determinada em plaquetas. A atividade ATP, ADP, AMP e ADA foram analisadas por método bioquímico colorimétrico e o perfil inflamatório foi medido por citometria de fluxo.

4.1 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO

Todos participaram de forma voluntária, e pertencem à faixa etária de quarenta a cinquenta e nove anos de idade (por ser a faixa etária com maior incidência de TD), em tratamento no CAPSII com diagnóstico conforme CID 10 F33 (transtorno depressivo recorrente); Grupo controle com a mesma faixa etária recrutados por comunicado nas universidades, escolas, pela mídia em geral e por contato direto.

4.2 CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO

- Pacientes com doenças infectocontagiosas graves, doenças crônicas em tratamento paliativo;
- Pessoas que tenham sofrido acidente nos últimos 6 meses.

4.3 COLETA DE DADOS

Para este estudo, foram selecionados pacientes com diagnóstico de TD a partir de prontuários eletrônicos. A abordagem dos pacientes em tratamento ocorreu individualmente

em sala reservada no próprio CAPS II. O grupo controle com a mesma faixa etária foi recrutado por comunicado nas universidades, escolas, pela mídia em geral e por contato direto. Os indivíduos foram esclarecidos sobre os objetivos do estudo, e convidados a participar do mesmo, consentindo através de assinatura do TCLE, em seguida foram aplicadas as escalas CTQ, BDI, FAST e coletado o sangue.

4.3.1 Aplicação dos questionários

Para constatar a presença e intensidade do EP foi aplicado a escala CTQ - Childhood Trauma Questionnaire, em sua versão breve. O CTQ é um questionário que investiga a presença de cinco componentes traumáticos: abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional, através de 28 itens autoaplicáveis a adolescentes e adultos, segundo a versão brasileira traduzida e validada em 2006 em “Questionário sobre Traumas na Infância” (GRASSI-OLIVEIRA *et al.*, 2006). As respostas dividem-se em 5 modalidades, a saber: “nunca”, “poucas vezes”, “às vezes”, “muitas vezes” ou “sempre”. Ao final, o avaliador obtém um escore para cada um dos cinco subtipos de Trauma na Infância, além de um escore total para todos os Traumas - CTQ total (KIM *et al.*, 2013). Na sequência foi aplicada a escala **FAST** para avaliação funcional como já descrito anteriormente. Este instrumento é aplicado para avaliação objetiva e multidimensional relativa aos últimos 15 dias. Também foi aplicada a escala **BDI** que é um instrumento composto de 21 categorias de sintomas e atitudes, que descrevem manifestações cognitivas, comportamentais, afetivas e somáticas do TD. Pontua de 0 a 3 quanto à intensidade em cada uma delas sendo que cada item contém quatro afirmações onde o respondente indica uma ou mais opções que melhor descrevam os seus sintomas. Através da somatória dos 21 itens da escala, se obtém o score final (GIAVONI *et al.*, 2008).

4.3.2 Coleta de sangue e preparação das amostras

Foi coletado em uma única vez, trinta mililitros (30 ml) de sangue em tubos *vacutainer* com EDTA (isolamento de linfócitos), com citrato de sódio (isolamento de plaquetas) e em tubos sem anticoagulante (separação do soro). O processamento e armazenamento dos materiais biológicos dos pacientes e do grupo controle da pesquisa está sob a responsabilidade da UFFS campus Chapecó, os materiais biológicos de pacientes e controles foram devidamente processados e armazenados. As amostras separadas de linfócitos, plaquetas e soro, foram congeladas em freezer a - 80° C.

4.3.3 Procedimento para separação dos linfócitos

Para o isolamento de linfócitos, as amostras de sangue coletadas com EDTA foram diluídas em volume igual de solução salina. Posteriormente, a amostra diluída foi transferida para um tubo cônico contendo Lymphoprep (Ficoll-Histopaque) e realizou-se centrifugação a 1800 rotações por minuto (rpm), em temperatura ambiente, por 30 minutos. Após a centrifugação, através da formação de um gradiente de densidade, foi possível visualizar uma camada intermediária composta pelas células mononucleares (linfócitos e monócitos) entre as camadas de plasma e Ficoll. Esta nuvem de células foi cuidadosamente removida e transferida para tubo cônico limpo. Às células, foi adicionada solução salina e a amostra foi centrifugada por 5 minutos a 1800 rpm. Na sequência, descartou-se o sobrenadante e foram adicionados 5 mL de tampão hemolítico aos linfócitos, procedendo nova centrifugação. Novamente o sobrenadante foi descartado e adicionou-se 5 mL de solução salina, homogeneizando o conteúdo e realizando-se nova centrifugação por 5 minutos a 1800 rpm. Após o término desse processo, os linfócitos foram guardados em *ependorfs* contendo 600 µL de solução salina. As amostras foram armazenadas em freezer a -80°C até a realização dos experimentos (LEAL, 2005).

4.3.4 Procedimento para separação das plaquetas

Para o isolamento de plaquetas, as amostras de sangue coletadas em tubo com citrato, realizou-se centrifugação a 1200 rpm, em temperatura ambiente, por 10 minutos. Após a centrifugação, foi retirado o sobrenadante, colocado em tubo de ensaio limpo e centrifugado a 5000 rpm por 30 minutos. As plaquetas ficam separadas em forma de botão no fundo do tubo, descarta-se o sobrenadante e acrescentou-se 1ml de tampão hepes homogeneizando bem para lavar as plaquetas e centrifugou-se a 5000 rpm por mais 10 minutos, retirou-se o sobrenadante e acrescentou-se 400µL de tampão hepes, homogeneizando e transferindo todo o conteúdo para um eppendorf identificado e armazenadas em freezer a -80°C até a realização dos experimentos (LEAL, 2005).

4.3.5 Procedimento para separação do soro

Para separação do soro, o sangue coletado em tubo sem anticoagulante foi centrifugado a 3500 rpm durante 10 minutos. Após centrifugação o soro ficou como sobrenadante e foi transferido para um eppendorf identificado e armazenado em freezer a -80°C até a realização dos experimentos (LEAL, 2005).

4.4 ANÁLISE DAS AMOSTRAS

4.4.1 Dosagem de proteína

A proteína nos linfócitos e plaquetas foi dosada em placas de cultivo celular fundo chato, 96 poços. A leitura no leitor de microplaca a 595 nm pelo método de Comassie Blue utilizando como padrão a albumina bovina (BRADFORD, 1976).

4.4.2 Determinação da atividade da E-NTPDase e ecto-5'-nucleotidase

As atividades da enzima E-NTPDase e ecto-5'-nucleotidase foram determinadas em plaquetas de acordo com o método descrito por Pilla *et al.* (1996) modificado por Lunkes *et al.* (2003). A atividade da E-NTPDase, em linfócitos, foi realizada segundo Leal *et al.* (2005). A determinação da atividade da enzima E-NTPDase e ecto-5'-nucleotidase foi medida pela quantidade de fosfato inorgânico (Pi) liberado usando-se um ensaio colorimétrico com 20µl de Plasma Rico em Plaquetas (PRP) adicionados a 160µl do sistema de incubação da NTPDase e pré incubados por 10 minutos a 37 °C. Para a atividade da NTPDase, em plaquetas, o sistema de incubação contém NaCl 1200mM, Glicose 60mM, KCl 50mM, tampão de Tris HCl 500mM pH 7.4, CaCl₂ 50mM e H₂O Milli Q. Para a atividade da NTPDase, em linfócitos, a concentração de Glicose utilizada no sistema de incubação é de 600mM. Para a atividade da ecto-5'-nucleotidase em plaquetas substitui-se o CaCl₂ por MgCl₂ 100mM. A reação é iniciada pela adição de 20µl de ATP ou ADP, como substrato, a uma concentração final de 10mM ou 20µl de AMP na concentração de 20mM. As reações da NTPDase e 5'-nucleotidase são paradas pela adição de 150µl de ácido tricloroacético (TCA) 15%. O Pi liberado pela hidrólise de ATP, ADP e AMP é medido pelo método de CHAN *et al.* (1986). A leitura é feita em espectrofotômetro à 630nm. Amostras de pacientes e controles foram analisadas em triplicatas. Os controles negativos da hidrólise não enzimática foram realizados conforme descrito para as amostras, porém sem adição de enzima. A atividade enzimática é expressa em nmol Pi liberado/min/mg proteína.

4.4.3 Atividade da ADA

A atividade da enzima ADA em plaquetas e linfócitos foi determinada de acordo com o protocolo já descrito por Giusti e Galanti (1974). A técnica adotada, consiste na dosagem da amônia liberada pela transformação da adenosina em inosina, catalisada pela ADA. A amônia forma na presença de fenol, em solução alcalina, um derivado indofenol que é quantificado

em espectrofotômetro. Para a reação enzimática da ADA é utilizado 60µl de amostra, que reage com 90µl de tampão fosfato e 90µl de adenosina, incubados e agitados no agitador por 60 min a 37°C. Após esse processo, a reação colorida é iniciada quando adicionados 80µl de Fenol/Nitroprussiato e hipoclorito alcalino, incubados por mais 30 min a 37°C. A leitura é realizada em espectrofotômetro a 620 nm e os resultados são expressos em U/L.

4.4.4 Citocinas pró e anti-inflamatórias

Para determinação dos parâmetros inflamatórios, os níveis de interferon-gama (INF- γ), fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-10 (IL-10), interleucina-6 (IL-6), interleucina-4 (IL-4) e interleucina-2 (IL-2) foram analisados em amostras de soro utilizando o kit comercial CBA (Cytometric Brad Array) Kit II, para citocinas humanas de perfil Th1/Th2 da BD Biosciences™ (San Diego, CA, EUA – Catálogo: 551809). O procedimento experimental consiste na preparação de um mix de citocinas utilizando seis populações de beads com distintas intensidade de fluorescência, seguido da adição de 20µl da amostra e da conjugação com anticorpo de captura específico, após período de incubação por 3h, as amostras foram capturadas em citômetro de fluxo BD Accuri™ C6 Plus (San Diego, CA, EUA). Os resultados obtidos foram analisados pelo CBA Analysis Software (BD Biosciences™) pelo cálculo da equação da reta utilizando os valores obtidos na curva padrão.

4.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados foram submetidos a tratamento estatístico pelo *software GraphPad Prism 8.0.1* (GraphPad Software, San Diego, California, USA). Os *outliers* foram analisados pelo próprio *software* e removidos apenas para a análise das variáveis que se diferenciavam dos demais dados. Sobre as variáveis do estudo, as diferenças entre GC e GP foram avaliadas pelo *teste t de Student, qui-quadrado e correlação de Pearson*. Os resultados foram apresentados como média \pm desvio padrão, bem como correlações. Foram consideradas estatisticamente significativas as diferenças em que a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor que 5% ($p < 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Pela análise da tabela 1 podemos observar características gerais relacionadas à população amostral tais como idade média com respectivo desvio padrão dos GC e GP, percentual de indivíduos fumantes, doenças pré-existentes, comorbidades e uso de medicamentos antidepressivos e medicamentos estabilizadores de humor com seu respectivo tamanho amostral bruto de indivíduos e percentual. Os dados foram comparados pelo *Teste t de Student* ($p=0.6380$).

Tabela 1 - Caracterização da amostra do GC e GP

Características	GC	GP
Idade (anos) Desvio padrão	46,92 ±5,14	47,12 ±6,68
Fumantes	4 11.1%	5 13,90 %
Hipotireoidismo	1 3.6%	3 8,34%
Hipertensão	1 3.6%	5 13,90%
Diabetes mellitus	2 5.55%	1 3,60%
Dislipidemia	1 3.6%	3 8,34%
Obesidade	3 8.34%	7 19,70%
Uso de medicamentos antidepressivos	0	36 100%
Uso de medicamentos estabilizadores de humor	0	12 33,40%

5.2 DADOS DAS ESCALAS CTQ, BDI E FAST NO GC E GP

Podemos observar, pela análise da figura 2, que houve maior exposição ao EP pelo GP quando comparado ao GC. [$p=0.0001$, $57,42 \pm 7,28$ vs. $68,81 \pm 13,81$, no GC e GP respectivamente].

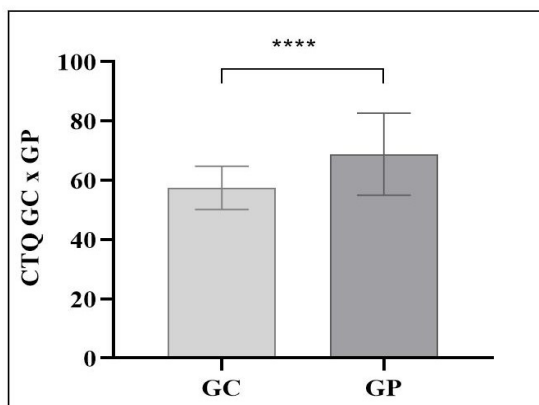


Figura 2. Exposição ao EP comparando GC com o GP conforme dados do CTQ. Os resultados foram expressos como valor de p , média \pm desvio padrão ($n= 36$) para controles e ($n= 36$) para pacientes.

A tabela 2 mostra a classificação dos subtipos de EP segundo o CTQ, também mostra o n de indivíduos e o percentual de incidência dos mesmos no GC e no GP. Todos sofreram mais de um tipo de EP.

Tabela 2- Classificação dos subtipos de EP e incidência nos GC e GP conforme o CTQ

Grupos	Subtipos de EP	AUSÊNCIA DE EP		PRESENÇA DE EP	
		Não a mínimo n %	Leve a moderado n %	Moderado a severo n %	Severo a extremo n %
GC	Abuso Emocional	26 (72,2%)	6 (16,6%)	1 (2,7%)	3 (8,3%)
	Negligência Emocional	28 (22,2%)	8 (22,2%)	0 (0%)	0 (0%)
	Abuso Sexual	30 (83,3%)	3 (8,3%)	3 (8,3%)	0 (0%)
	Abuso Físico	27 (75%)	3 (8,3%)	1 (2,7%)	5 (13,8%)
	Negligência Física	24 (66,6%)	15 (41,6%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)
GP	Abuso Emocional	10 (27,7%)	4 (11,1%)	3 (8,3%)	19 (52,7%)
	Negligência Emocional	7 (19,4%)	8 (22,2%)	2 (5,5%)	19 (52,7%)
	Abuso Sexual	16 (44,4%)	4 (11,1%)	6 (16,6%)	10 (27,7%)
	Abuso Físico	8 (22,2%)	4 (11,1%)	5 (13,8%)	19 (52,7%)
	Negligência Física	4 (11,1%)	13 (36,1%)	12 (33,3%)	7 (19,4%)

A análise da tabela 3 traz dados das escalas BDI e FAST no GP. No GC nenhum indivíduo apresentou sintomas depressivos e de funcionalidade piorada.

Tabela 3 - Incidência do TD escala BDI e piora da funcionalidade escala FAST no GP

BDI GP	leve	moderado	grave		
	n %	n %	n %		
	4 (11.1%)	6 (16.7%)	26 (72.2%)		
FAST GP	autonomia	trabalho	cognição	relacionamentos pessoais	lazer
	n %	n %	n %	n %	n %
	13 (36.11%)	20 (55.5%)	27 (75%)	22 (61.11%)	20 (55.5%)

5.3 ATIVIDADE DA E-NTPDASE, 5'-NUCLEOTIDASE, ADA EM PLAQUETAS E LINFÓCITOS E NÍVEL DE CITOCINAS

Podemos observar, pela análise da Figura 3, a atividade das enzimas E-NTPDase, 5'-nucleotidase e da ADA em Plaquetas. A Figura 3A representa a atividade da E-NTPDase para a hidrólise do ATP. A hidrólise de ATP foi significativamente maior no GP do que no GC

[$p=0.0005$, $18,93 \pm 10,52$ vs. $33,65 \pm 23,27$ nmol Pi/min/mg de proteína, no GC e GP respectivamente]. A Figura 3B representa a atividade da E-NTPDase para a hidrólise do ADP. É possível observar que a hidrólise de ADP foi estatisticamente maior no GP quando comparado ao GC [$p=0.0014$, $23,07 \pm 22,01$ vs. $40,83 \pm 17,99$ nmol Pi/min/mg de proteína, no GC e GP respectivamente].

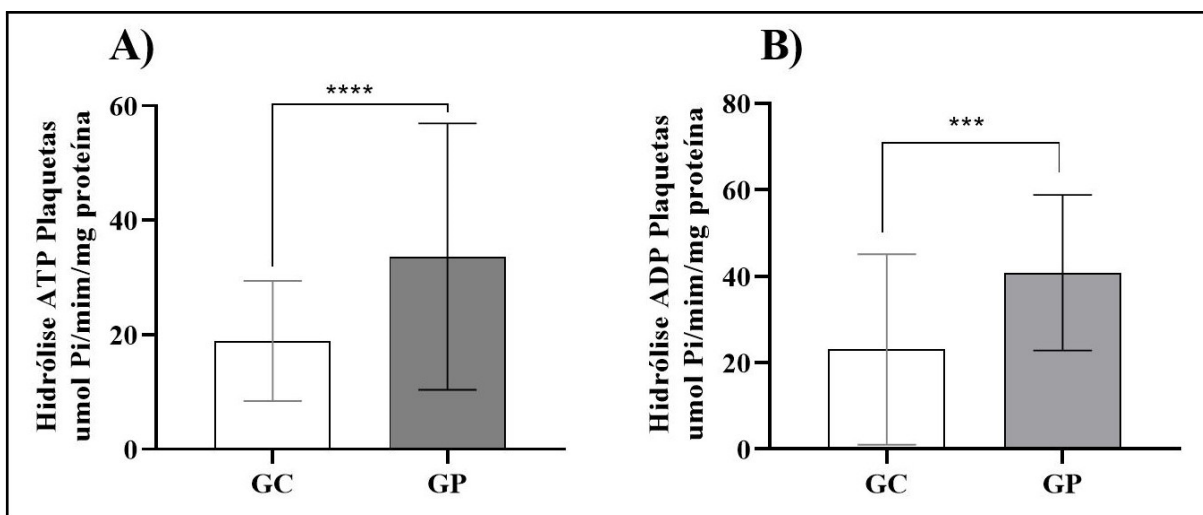


Figura 3. Atividade da NTPDase em plaquetas do GC comparado com o GP. A) Atividade da hidrólise de ATP. B) Atividade da hidrólise de ADP. Os resultados foram expressos como valor de p , média \pm desvio padrão ($n=36$) para GC e para GP.

A figura 4 representa a atividade 5'-nucleotidase para hidrólise de AMP e atividade ADA em plaquetas. Pela análise da figura 4A é possível observar que a hidrólise foi estatisticamente maior no GP comparado ao GC [$p=0.0056$, $6,58 \pm 2,54$ vs. $11,24 \pm 9,40$ nmol Pi/min/mg de proteína, no GC e GP respectivamente]. A figura 4B representa a atividade da ADA. Pela análise dessa figura observamos que a atividade da ADA foi significativamente menor no GP quando comparado com o GC [$p=0.0001$, $3,62 \pm 2,81$ vs. $0,186 \pm 0,161$ U/mg de proteína, no GC e GP, respectivamente].

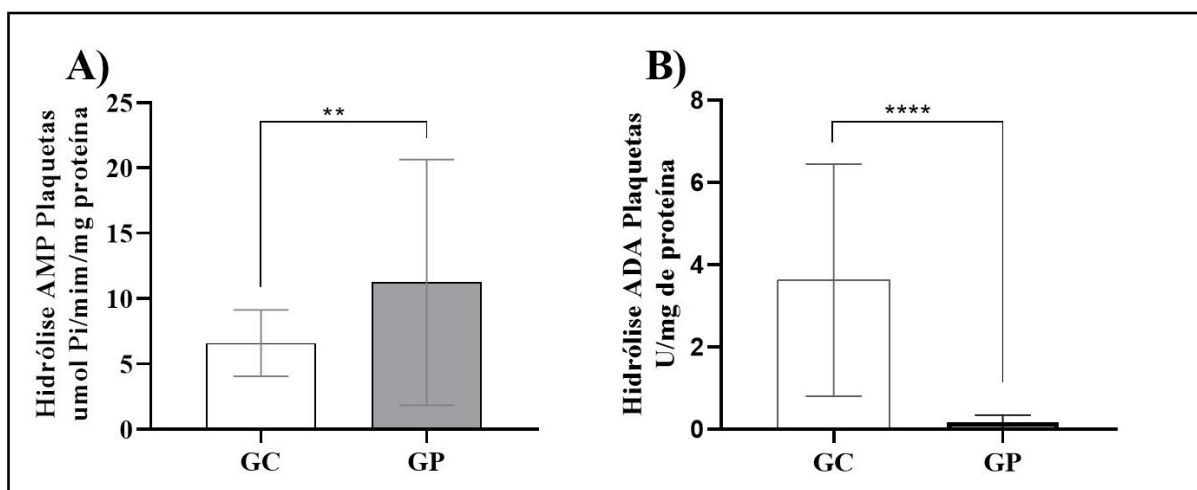


Figura 4. Atividade da 5'-nucleotidase e atividade da ADA em plaquetas do GC comparado com o GP. A) Atividade da hidrólise de AMP. B) Atividade da ADA. Os resultados foram expressos como valor de p , média \pm desvio padrão ($n=36$) para GC e para GP.

Na Figura 5, podemos observar a atividade das enzimas E-NTPDase, e da ADA em linfócitos. A Figura 5A representa a atividade da E-NTPDase para a hidrólise do ATP. A hidrólise de ATP teve maior atividade mas não apresentou diferença estatisticamente significativa no GP comparado ao GC [$p=0.1159$, $22,80 \pm 20,14$ vs. $32,05 \pm 26,94$ nmol Pi/min/mg de proteína, no GC e GP respectivamente]. A Figura 5B representa a atividade da E-NTPDase para a hidrólise do ADP. É possível observar que a hidrólise de ADP teve maior atividade mas não apresentou diferença estatisticamente significativa no GP comparado ao GC [$p=0.1796$, $37,34 \pm 23,43$ vs. $46,68 \pm 31,56$ nmol Pi/min/mg de proteína, no GC e GP respectivamente]. A Figura 5C representa a atividade da ADA. Pela análise dessa figura observamos que a atividade da ADA não apresentou diferença no GP quando comparado com o GC [$p=0.1824$, $450,3 \pm 159,2$ vs. $499,1 \pm 173,4$ U/mg de proteína, no GC e GP, respectivamente].

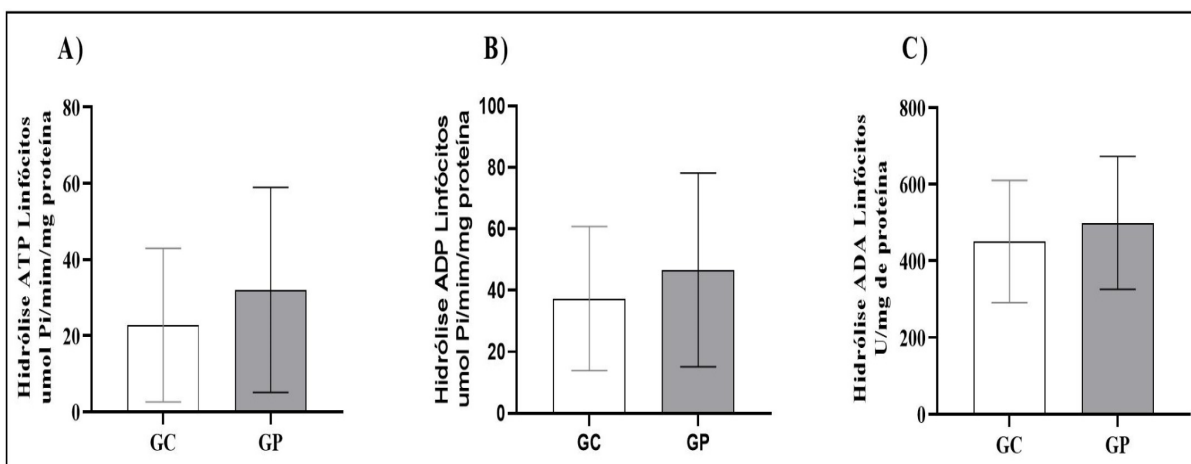


Figura 5. Atividade da NTPDase em linfócitos do GC comparado com o GP. A) Atividade da hidrólise de ATP. B) Atividade da hidrólise de ADP. C) Atividade da ADA. Os resultados foram expressos como valor de p , média \pm desvio padrão ($n= 33$) para GC e ($n=36$) para GP. Os outliers foram excluídos automaticamente pelo programa GraphPad prism 8.0.1. Os dados foram comparados no *teste t de Student*.

A figura 6 apresenta os resultados das citocinas circulantes no soro. Podemos observar que não apresentaram diferenças no GC comparado ao GP o INF-gama figura 6A, [$p=0.7437$, $4,75 \pm 1,07$ vs. $5,17 \pm 3,21$ pg/mL, no GC e GP respectivamente]. TNF figura 6B, [$p=0.5862$, $4,07 \pm 1,29$ vs. $4,27 \pm 1,51$ pg/mL, no GC e GP respectivamente]. IL-4 figura 6E, [$p=0.2061$, $5,42 \pm 2,28$ vs. $6,38 \pm 2,90$ pg/mL, no GC e GP respectivamente] e IL-2 figura 6F, [$p=0.8659$,

3.87 ± 1.92 vs. 3.80 ± 1.34 pg/mL, no GC e GP respectivamente]. A IL-10 figura 6C, [p=0.0089, 2.72 ± 0.81 vs. 3.38 ± 1.12 pg/mL, no GC e GP respectivamente] e a IL-6, figura 6D, [p=0.0151, 2.72 ± 1.26 vs. 3.94 ± 1.64 pg/mL, no GC e GP respectivamente], apresentaram maior expressão no GP comparado ao GC.

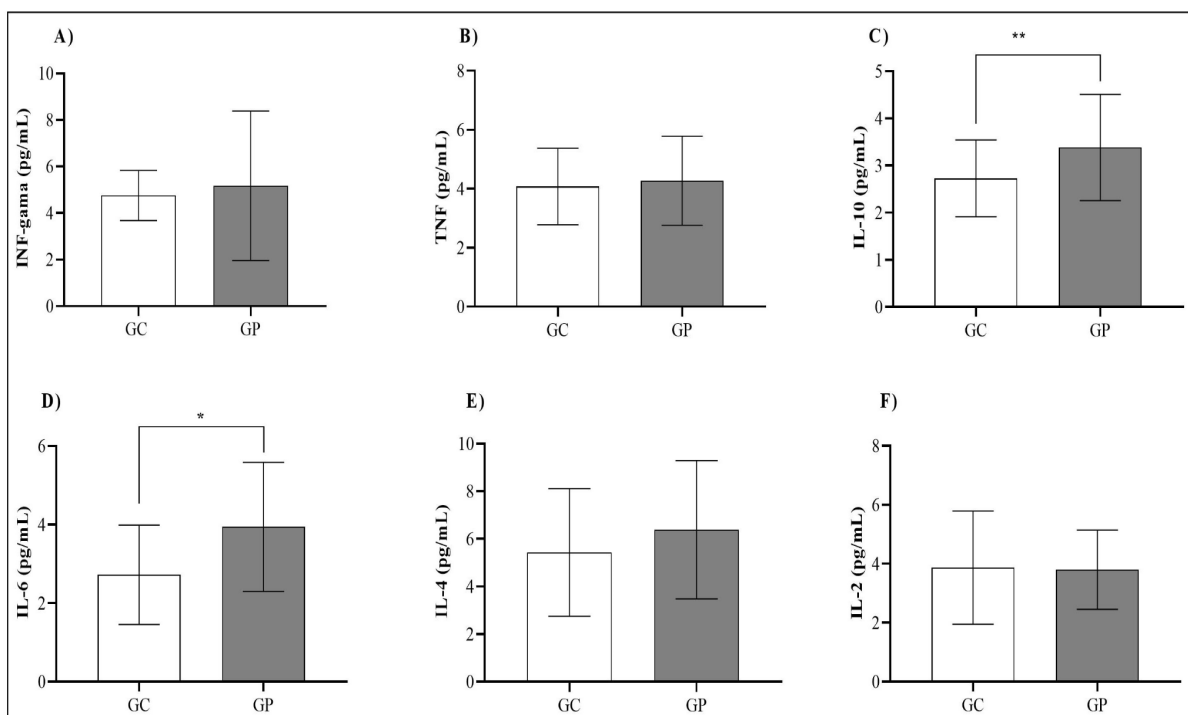


Figura 6. Quantidade de citocinas circulantes em soro no GC comparado ao GP. A) INF-gama B) TNF. C) IL-10. D) IL-6. E) IL-4. F) IL-2. Os resultados foram expressos como valor de p , média ± desvio padrão (n= 33) para GC e (n=34) para GP. Os dados foram comparados no teste *t* de Student. Os outliers foram excluídos automaticamente pelo programa GraphPad prism 8.0.1.

5.4 CORRELAÇÃO DOS DADOS DAS ESCALAS BDI VS. FAST, IL-6, IL-10

A tabela 4 mostra os dados da correlação de *Pearson* entre as escalas BDI, escala FAST, IL-6 e IL-10 no GC e GP. Pode-se observar que houve correlação positiva robusta entre os dados das escalas BDI e FAST ($r=0.6722$, **** $p=0.0001$) no GP, entre as demais, não houve correlação.

Tabela 4 - Correlação de *Pearson* entre as escalas BDI vs. FAST, IL-6, IL-10

BDI	FAST valor de r	IL-6 valor de r	IL-10 valor de r
GC	0.2136	-0.1670	0.05278
GP	0.6722****	-0.0069	0.07249

Legenda: **** $p<0.0005$ entre BDI e FAST no GP.

5.5 CORRELAÇÃO DAS ATIVIDADES ENZIMÁTICAS, DADOS DAS ESCALAS E DAS CITOCINAS IL-6 E IL-10

De acordo com a análise da tabela 5 que trata da correlação de *Pearson* entre ATP, ADP, AMP e ADA no GC e GP com as escalas BDI, FAST, IL-6, IL-10 podemos perceber que houve correlação estatisticamente significativa entre ADP nos linfócitos com IL-6 no GP. Não houve correlação nas demais análises.

Tabela 5 - Correlação de *Pearson* entre ATP, ADP, AMP e ADA no GC e GP com escalas BDI, FAST, IL-6, IL-10

VARIÁVEIS	BDI valor de r	FAST valor de r	IL-6 valor de r	IL-10 valor de r
ATP Plaquetas GC	-0.1466	0.1509	0.1680	-0.1940
ATP Plaquetas GP	0.1097	0.2360	0.1590	-0.0511
ATP Linfócitos GC	0.2104	0.0101	-0.4984	-0.0564
ATP Linfócitos GP	-0.1967	-0.3493	0.2941	-0.3419
ADP Plaquetas GC	-0.1995	0.3734	0.2241	-0.2366
ADP Plaquetas GP	-0.1709	-0.1138	-0.0782	0.0870
ADP Linfócitos GC	0.1151	0.1112	0.1818	-0.2450
ADP Linfócitos GP	0.0221	-0.1760	0.4718*	0.2040
AMP Plaquetas GC	-0.5023	-0.0369	0.1703	-0.0336
AMP Plaquetas GP	-0.0994	-0.1001	0.1015	0.1107
ADA Plaquetas GC	0.0132	0.3423	-0.2061	0.3097
ADA Plaquetas GP	0.1551	0.0355	-0.1184	-0.3218
ADA Linfócitos GC	0.3251	0.0146	0.2569	-0.1032
ADA Linfócitos GP	0.2012	0.0926	0.1772	0.2052

Legenda: *p=0.015 entre ADP linfócitos e IL-6 no GP.

A tabela 6 trata da correlação de *Pearson* entre IL-6 vs. IL-10 e atividade ADA. É possível observar que não houve correlação positiva dos dados.

Tabela 6 - Correlação de *Pearson* entre IL-6, IL-10 e atividade ADA nas plaquetas GP

VARIÁVEIS	IL-10		ADA	
	valor de r	valor de p	valor de r	valor de p
IL-6 GP	0.0737	0.7202	-0.1240	0.5376

6 DISCUSSÃO

A partir dos resultados obtidos dos questionários, verificou-se uma maior exposição ao EP no GP comparado ao GC. Esses dados são condizentes com estudo no qual Jopling e colaboradores (2020) identificaram que o abuso e a negligência emocionais possuem impactos mais incisivos nos sintomas posteriores de depressão e mais provável do que outras formas de maus-tratos infantis para aumentar o risco de depressão pois promovem o desenvolvimento do processamento auto referencial negativo “self referential processing SRP”. Também ficou evidente através dos dados da escala FAST que o GP apresentou maior dificuldade funcional que o GC nas áreas de autonomia, trabalho, cognição, relacionamentos pessoais e lazer e houve correlação positiva robusta da escala BDI com escala FAST no GP, a qual indica que a depressão teria reduzido os níveis de funcionalidade. Esses dados confirmam os estudos que apontam existir relação na piora de funcionalidade nos indivíduos deprimidos que tendem a processar preferencialmente o material congruente com o humor e a apresentar déficits no processamento do material positivo, levando a vieses de atenção, memória e julgamentos (LEMOULT *et. al.*, 2020).

As análises de citocinas IL-2, IL-4, IFN- γ e TNF não apresentaram diferenças na comparação dos resultados entre os grupos. Da mesma forma, as análises das atividades enzimáticas nos linfócitos não mostram diferença estatisticamente significativa na hidrólise de ATP, ADP e atividade da ADA no GC comparado ao GP, talvez devido à técnica de análise ter suas limitações ou tamanho amostral pequeno, pois estudos indicam que o TD está relacionado a um processo inflamatório sistêmico. No teste de correlação de *Pearson*, somente houve correlação positiva da hidrólise do ADP nos linfócitos com IL-6 no GP confirmando o que os estudos apontam ser o ADP um nucleotídeo com atividade pró-inflamatória (BURNSTOCK,2017).

Os achados importantes se referem às análises das atividades enzimáticas em plaquetas que mostram maior atividade da E-NTPDase para a hidrólise de ATP, ADP, e da 5' nucleotidase no GP comparado ao GC. Essa atividade plaquetária maior no GP está envolvida em comorbidades cardiovasculares, acidente vascular cerebral e aumento do risco de complicações trombóticas, já que a principal função das plaquetas é a hemostática através de agregação, como principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes (DIETRICH-MUSZALSKA e WACHOWICZ, 2017). Musselman e colaboradores (1996) referem que pacientes deprimidos exibem maior ativação plaquetária basal e capacidade de

resposta aumentada em comparação com indivíduos normais. O primeiro sinal de ativação plaquetária é sentido na sua membrana externa, onde os fatores capazes de promover esta ativação (agonistas plaquetários) se ligam aos seus receptores específicos. Através de receptores acoplados à proteína G, o fator de ativação plaquetária (PAF) e a trombina induzem mudanças rápidas na estrutura e atividade da própria plaqueta. Os agonistas plaquetários são o ADP, a trombina, a epinefrina, o PAF, o tromboxano e o colágeno (KICKLER, 2006). Essa ativação maior está relacionada ao processo inflamatório sistêmico presente no TD e depois de as plaquetas serem ativadas, liberam mediadores inflamatórios armazenados nos grânulos intracelulares e sintetizam proteínas em resposta a sinais extracelulares (WEYRICH, 2009; AMELIRAD, *et al.*, 2019). Dessa forma, as plaquetas contribuem para respostas inflamatórias sistêmicas através da adesão, agregação e secreção de mediadores pré-formados, isso as torna centrais para respostas inflamatórias sistêmicas (PRESCOTT *et al.*, 1990; WHATLEY *et al.*, 1990; UNSWORTH *et al.*, 2011; LI *et al.*, 2012).

A atividade da ADA em plaquetas apresentou-se menor no GP comparada ao GC. É sabido que a baixa desaminação é fator negativo para a regulação do sistema imunológico por ser a adenosina uma molécula anti-inflamatória atuando fortemente nos efeitos imunossupressores (DI VIRGILIO; SARTI; COUTINHO-SILVA, 2020).

As análises mostram aumento de IL-10 circulante em soro do GP comparada ao GC. O principal efeito da IL-10 é inibir a síntese de outras citocinas, como o IFN- γ , IL-2, TNF (THOMPSON-SNIPES *et al.*, 1991). Isso pode ser sustentado devido ao tratamento com alguns tipos de antidepressivos que aumentam os níveis de IL-10 (KUBERA *et al.*, 2001; ZHANG *et al.*, 2020). Parece ter relevância, neste caso, a ideia de que o tratamento com antidepressivos esteja mantendo o nível de IL-10 mais elevado no GP e equilibrando os níveis de IFN- γ , IL-2, TNF que não mostrou diferença entre os grupos.

Os níveis de IL-6 também mostraram-se maiores no GP comparado ao GC. Dowlati (2010) refere concentrações de IL-6 significativamente maiores em indivíduos deprimidos em comparação com indivíduos controle. Nas condições psicológicas de estresse ou doença física, a liberação de citocinas inflamatórias pode ser muito intensa (YAMADA *et al.*, 2014). A atividade aumentada da IL-6, pode indicar piora nos quadros inflamatórios, e está relacionada com o estresse e a predisposição para desenvolvimento do TD (ZHANG, C. *et al.*, 2016; AFFONSO, 2020).

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo revelam que a exposição a traumas na infância está relacionada fortemente ao TD e que este diminui significativamente a funcionalidade dos indivíduos. Também mostra correlação entre a hidrólise de ADP em linfócitos e os níveis de IL-6 no GP, sugere uma interação complexa entre a atividade enzimática e a resposta inflamatória presente. As atividades enzimáticas nas plaquetas mostraram diferença significativa entre os grupos, maior no GP, demonstra que estão interagindo com o ambiente inflamatório, sofrendo maior ativação e liberando, com isso, mediadores inflamatórios contribuindo para respostas inflamatórias sistêmicas. Essa ativação excessiva está envolvida em doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e aumento do risco de complicações trombóticas que podem ser as principais causas de morbidade e mortalidade dos pacientes. A menor atividade da ADA no GP comparado com o GC também está relacionada a processos metabólicos e inflamatórios, possivelmente desempenhando um papel na manifestação e gravidade dos sintomas no GP. As elevadas concentrações de citocinas IL-6 e IL-10 no GP comparado ao GC indicam que o sistema imunológico está sendo estimulado a modular os sintomas do quadro psiquiátrico.

Em conjunto, esses achados ressaltam a complexidade das interações entre fatores psicossociais, biológicos e imunológicos na manifestação dos sintomas de TD, enfatizando a importância de abordagens integrativas na compreensão e tratamento desses transtornos. Certamente serão necessárias investigações com maior número de participantes, bem como estudo das comorbidades presentes, antidepressivos utilizados, tempo de uso e suas implicações e avaliar os níveis de nucleotídeos circulantes para compreender completamente essa relação e as alterações.

REFERÊNCIAS

- AFFONSO, J. DOS S. Estudo de caracterização dos polimorfismos das regiões promotoras das citocinas fator de necrose tumoral α (tnf α), interleucina 6 (il-6) e interleucina 10 (il-10) em pacientes com hepatite delta. Manaus: [s.n.].
- ALI, S. F., LEBEL, C. P., BONDY, S. C. Reactive Oxygen Species Formation as a Biomarker of Methylmercury and Trimethyltin Neurotoxicity. *Neurotoxicology*, v. 13, n 3, 1992.
- ALONSO-FERNÁNDEZ F. **Fundamentos de la psiquiatria actual**. 3. ed. Madrid: Paz Montalvo; 1976.
- ALVIM, CF. **Vocabulário de termos psicológicos e psiquiátricos**. Belo Horizonte: Sociedade Pestalozzi de Minas Gerais; 1971.
- AMELIRAD, *et al.*, Signaling Pathways of Receptors Involved in Platelet Activation and Shedding of These Receptors in Stored Platelets. *Adv Pharm Bull*, 2019. 9(1): p. 38-47.
- AMERICAN PSYQUIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: **DSM-V**. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- ANISMAN H. Cascading effects of stressors and inflammatory immune system activation: implications for major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34:4–20.
- AUGUSTINE L.F., Nair K.M., Rao S.F., Rao M.V., Ravinder P., Balakrishna N., Laxmaiah A., Vazir S. Adolescent life-event stress in boys is associated with elevated il-6 and hepcidin but not hypoferrremia. *J. Am. Coll. Nutr*. 2014;33:354–362. doi: 10.1080/07315724.2013.875417.
- BARBERÀ-CREMADES M, Baroja-Mazo A, Gomez AI, Machado F, Di Virgilio F, Pelegrín P. **P2X7 receptor-stimulation causes fever via PGE2 and IL-1 β release**. *FASEB J*. 2012 Jul;26(7):2951-62.
- BARTOLI F, Burnstock G, Crocarno C, Carrà G. **Purinergic Signaling and Related Biomarkers in Depression**. *Brain Sci*. 2020 Mar 12;10(3):160.
- BECK, A. T. e Colegas do Center For **Cognitive Therapy Departamento de Psiquiatria da Pennsylvania** (USA). ADAPTAÇÃO BRASILEIRA: Jurema Alcides Cunha, Casa do Psicólogo, São Paulo, 2001.
- BENZAZZI F. Is overactivity the core feature of hypomania in bipolar II disorder? *Psychopathology*. 2007;40(1):54-60.
- BERNSTEIN, D. P. *et al.* Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27, 169–190; 2003.

BEVILACQUA, F. *et al.* **Manual do exame clínico**. 12. ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2000.

BHATTACHARYYA, S. *et al.* Metabolomic signature of exposure and response to citalopram/escitalopram in depressed outpatients. **Transl Psychiatry**. 2019 Jul 4;9(1):173.

BOEHM R. **Instituto de Farmacologia e Toxicologia**, Universität Leipzig, Härtelstrasse 16-18, 04107 Leipzig, Alemanha 2015.

BRAITHWAITE EC, O'Connor RM, Degli-Esposti M, Luke N, Bowes L. Modifiable predictors of depression following childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. **Transl Psychiatry**. 2017;7:e1162.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal Biochem**, v. 72, p. 248-254, 1976.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa nacional de saúde 2019** : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões, 2020.

_____, Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 3.088, de 23 de dezembro de 2011. Institui a Rede de Atenção Psicossocial para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF: **Ministério da Saúde**, 2002a.

BURNSTOCK, G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, 2017.

CABALEIRO-GOAS M. **Temas psiquiátricos: algunas cuestiones psicopatológicas generales**. Madrid: Paz Montalvo; 1966.

CACILHAS A. A, Magalhães PV, Ceresér KM, Wals JC, Weyne F, Rosa AR, *et al.* Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. **Value Health**. 2009;12(4):624-7.

CAMACHO A, Dimsdale JE. Plaquetas e psiquiatria: lições aprendidas com estudos antigos e novos. *Psicossom Med*. 2000; 62 :326–336.

CAPONI, S. **Loucos e degenerados: uma genealogia da psiquiatria ampliada**. Rio de Janeiro: Fiocruz, Rio de Janeiro, 2012.

CARLSON, M. F. Earls Psychological and neuroendocrinological sequela of early social deprivation in institutionalized children in Romania *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 807 (1997), pp. 419-428.

CARDOSO, A. M. *et al.* Impact of ectonucleotidases in autonomic nervous functions.

Autonomic Neuroscience: **Basic & Clinical**, 2015.

CASTROGIOVANNI, P., et al., Personality features and platelet 3H-imipramine binding. *Neuropsychobiology*, 1992. 25(1): p. 11-3.

CHENIAUX, E. A mania ansiosa ou depressiva de Kraepelin: relato de um caso. **Rev Bras Psiquiatr.** 2011;33(2):214-5.

_____, **Manual de psicopatologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.

_____, Psicopatologia descritiva: existe uma linguagem comum? **Rev Bras Psiquiatr.** 2005;27(2):157-62.

CUNHA, R. A. "How does adenosine control neuronal dysfunction and neurodegeneration?" *J Neurochem* 139(6): 1019-1055 (2016).

CHENIAUX, E, Landeira-Fernandez J, Lessa Telles L, Lessa JL, Dias A, Duncan T, Versiani M. Does schizoaffective disorder really exist? A systematic review of the studies that compared schizoaffective disorder with schizophrenia or mood disorders. *J Affect Disord.* 2008 Mar;106(3):209-17.

CHEFFER, A., Castillo ARG, Corrêa-Velloso J, Gonçalves MCB, Naaldijk Y, Nascimento IC, Burnstock G, Ulrich H. Purinergic system in psychiatric diseases. *Mol Psychiatry.* 2018 Jan; 23(1):94-106.

DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. Porto Alegre: Artmed; 2000.

DANESE, A. B.S. McEwen Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. **Physiol. Behav.**, 106 (1) (2012), pp. 29-39.

DEL GRANDE da Silva G., Wiener CD, Barbosa LP, Gonçalves Araujo JM, Molina ML, San Martin P., Oses JP, Jansen K., Dias de Mattos Souza L., Azevedo da Silva R. Citocinas pró-inflamatórias e psicoterapia na depressão: resultados de um ensaio clínico randomizado. *J. Psychiatr. Res.* 2016; 75 :57–64. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.01.008.

DIETRICH-MUSZALSKA, A., WANCHOWICZ, B. Platelet haemostatic function in psychiatric disorders: Effects of antidepressants and antipsychotic drugs, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 18:8, 564-574.

DOWLATI Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry.* 2010 Mar 1;67(5):446-57.

FRANCO, R., Casado, V., Ciruela, F., Saura, C., Mallol, J., Canela, E. I., et al. (1997). Cell surface adenosine deaminase: much more than an ectoenzyme. *Prog Neurobiol* 52(4), 283–294.

GAZAL M., Souza LD, Fucolo BA, Wiener CD, Silva RA, Pinheiro RT, Jansen K., Ghislene G., Oses JP, Kaster MP primeiro episódio de depressão: um estudo piloto. *Res. de Psiquiatria*. 2013; 209 :742–745. doi: 10.1016/j.psychres.2013.03.002.

GRASSI-OLIVEIRA, R. *et al.* Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 2, p. 249-255, apr. 2006.

GREEN, J. G. K.A. McLaughlin, P.A. Berglund, M.J. Gruber, N.A. Sampson, A.M. Zaslavsky, R.C. Kessler Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I Arch. **Gen. Psychiatry**, 67 (2) (2010), pp. 113-123.

GOMES, Catarina V., *et al.* Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, 2011, 1808.5: 1380-1399.

GOODWIN, FK. Jamison KR. **Doença maniaco-depressiva: transtorno bipolar e depressão recorrente**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.

GOTOHDA N., Iwagaki H., Ozaki M., Kinoshita T., Konishi M., Nakagohri T., Takahashi S., Saito S., Yagi T., Tanaka N. Significant correlation between surgical stress of hepatectomy and changes in the serum levels of hgf, il-6 and soluble fas in patients with viral hepatitis. *Hepato gastroenterology*. 2008;55:1400–1403.

GUBERT, C., G. R. Fries, B. Pfaffenseller, P. Ferrari, R. Coutinho-Silva, F. B. Morrone, Kapczinski, F. and A. M. Battastini (2016). "Role of P2X7 Receptor in an Animal Model of Mania Induced by D-Amphetamine." **Mol Neurobiol** 53(1): 611-620.

HALES, RE, Yudofsky SC, Gabbard GO. **Tratado de psiquiatria clínica**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed; 2012.

HAROON E, Raison CL, Miller AH. A psiconeuroimunologia encontra a neuropsicofarmacologia: implicações translacionais do impacto da inflamação no comportamento. *Neuropsicofarmacologia*. 2012; 37 :137–162.

HYMAN, SE. Neuroscience, genetics, and the future of psychiatric diagnosis. **Psychopathology**.2002;35(2-3):139-44.

HOSTINAR, C.E.; SULLIVAN, R.M., GUNNAR, M.R. Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development *Psychol. Bull.*, 140 (1) (2014), pp. 256-282.

ILLES, Peter; VERKHRATSKY, Alexei; TANG, Yong. Pathological ATPergic Signaling in Major Depression and Bipolar Disorder. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 12, p. 331,2020.

_____, *et al.* Regulation of microglial functions by purinergic mechanisms in the healthy and diseased CNS. **Cells**, v. 9, n. 5, p. 1108, 2020.

JASPERS, K. **Psicopatologia geral**. Rio de Janeiro: Atheneu; 1987.

JOPLING, E, Tracy A, LeMoult J. Childhood Maltreatment, Negative Self-Referential Processing, and Depressive Symptoms During Stress. **Psychol Res Behav Manag**. 2020 Jan 14;13:79-87. doi: 10.2147/PRBM.S231505. PMID: 32021511; PMCID: PMC6969673.

JOHNSON. JD, Barnard DF, Kulp AC, Mehta DM. **Regulação neuroendócrina de citocinas cerebrais após estresse psicológico**. *J. Endocr. Sociedade* 2019; 3 :1302–1320. doi: 10.1210/js.2019-00053.

JURUENA. MF, Calil HM, Fleck MP, Del Porto JA. Melancholia in Latin American studies: a distinct mood disorder for the ICD-11. **Rev Bras Psiquiatr**. 2011;33(Suppl 1):S37-S58.

JUNGER, Wolfgang G. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 3, p. 201–212, mar. 2011.

KENDELL, RE. **Clinical validity**. **Psychol Med**. 1989;19(1):45-55.

KICKLER, T. S. Platelet biology – an overview. *Journal Compilation*, v. 2, p.79–85, 2006.

KOUBA BR, Gil-Mohapel J, S Rodrigues AL. NLRP3 Inflammasome: From Pathophysiology to Therapeutic Target in Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 21;24(1):133. doi: 10.3390/ijms24010133. PMID: 36613574; PMCID: PMC9820112.

KRAEPELIN, E. Manic-depressive insanity and paranoia. **Edinburgh: Livingstone**; 1921.

KRUGEL U. Purinergic receptors in psychiatric disorders. **Neuropharmacology**. 2016;104:212–225.

KUBERA, M. *et al.* Prolonged desipramine treatment increases the production of interleukin-10, an anti-inflammatory cytokine, in C57BL/6 mice subjected to the chronic mild stress model of depression. *Journal of affective disorders*, v. 63, n. 1, p. 171-178, 2001.

LEMOULT *et al.*, **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, 2019.

LEAL, D.B. *et al.* Characterization of NTPDase (NTPDase1; ecto-apyrase; ecto-diphosphohydrolase; CD39; EC 3.6.1.5) activity in human lymphocytes. **Biochim Biophys Acta**, v. 1721, p.9-15, 2005.

LI, C., *et al.*, Crosstalk between Platelets and the Immune System: Old Systems with New Discoveries. *Adv Hematol*, 2012. 2012: p. 384685.

LIU Y., Ho RC, Mak A. Interleukin (il)-6, tumor necrosis factor alpha (tnf-alpha), and soluble

interleukin-2 (sil-2r) receptors are elevated in patients with major depressive disorder: a goal-analysis and meta-regression. *J. Affection. Disorder.* 2012.

LOCOVEI, S.; WANG, J.; DAHL, G. Activation of pannexin 1 channels by ATP through P2Y receptors and by cytoplasmic calcium. **FEBS Letters**, v. 580, p. 239–244, 2006.

LOTTRICH, FE Inflammatory Cytokine-Associated Depression. *Cérebro Res.* 2015; 1617 :113–125.

LUCAE, S., D. Salyakina, N. Barden, M. Harvey, B. Gagné, M. Labbé, E. B. Binder, M. Uhr, M. Paez-Pereda, I. Sillaber, M. Ising, T. Brückl, R. Lieb, F. Holsboer and B.

MARION M. Bradford, A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding, **Analytical Biochemistry**, Volume 72, Issues 1–2, 1976, Pages 248-254, ISSN 0003-2697,

MARTINS, Camila Maria Severi. Análise da Ocorrência de Estresse Precoce em Pacientes Psiquiátricos Adultos. **Dissertação e mestrado** - Ribeirão Preto, 2012.

MARQUES, A. H.; CIZZA, G.; STERNBERG, E. Interações imuno-cerebrais e implicações nos transtornos psiquiátricos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2007.

MAYNARD C. L.; WEAVER C. T. Diversity in the contribution os interleukin-10 to T cellmediated immune regulation. *Immunological Reviews*, Copenhagen, 226, p. 219-233, 2008.

MCLAUGHLIN, K.A. J.G. Green, M.J. Gruber, N.A. Sampson, A.M. Zaslavsky, R.C. Kessler Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication II *Arch. Gen. Psychiatry.*, 67 (2) (2010), pp. 124-132.

MCNICOL A, ISRAELS SJ. Beyond hemostasis: the role of platelets in inflammation, malignancy and infection. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2008;8:99–117.

MERIGHI, S. *et al.* A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 100, n. 1, p. 31–48, 2003.

MOCELLIN S. *et al.* The dual role of IL-10. *Trends in Immunology*, Oxford, v. 24, n.1, p. 36-43, 2003.

MORIWAKI, Y., Yamamoto, T., & Higashino, K. (1999). Enzymes involved in purine metabolism—a review of histochemical localization and functional implications. *Histol Histopathol* 14(4), 1321–1340.

MULLER-MYHSOK (2006). "P2RX7, a gene coding for a purinergic ligand-gated ion channel, is associated with major depressive disorder." **Hum Mol Genet** 15(16): 2438- 2445.

MUSCELLA, A. *et al.* Activation of P2Y2 receptor induces c-FOS protein through a pathway involving mitogen-activated protein kinases and phosphoinositide 3-kinases in HeLa cells.

Journal of Cellular Physiology, v. 195, n. 2, p. 234–240, 2003b.

MUSSELMAN DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. Reatividade plaquetária exagerada na depressão maior. *O Jornal Americano de Psiquiatria*. 1996 Out;153(10):1313-1317. DOI: 10.1176/ajp.153.10.1313. PMID: 8831440.

NAJJAR, S., Pearlman, D. M., Alper, K., Najjar, A., Devinsky, O., 2013. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflammation* 10, 43.

NETTIS, Maria Antonietta; PARIANTE, Carmine Maria. Is there neuroinflammation in depression? Understanding the link between the brain and the peripheral immune system in depression. **International Review of Neurobiology**, v. 152, p. 23-40, 2020.

NOBRE de Melo AL. **Psiquiatria**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1981.

NORTH, R. A.; BARNARD, E. A. Nucleotide receptors. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 7, p. 346–357, 1997.

Organização Mundial de Saúde (OMS). **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: critérios diagnósticos para pesquisa**. São Paulo: Artes Médicas; 1993.

ORTIZ, Robin, et al. Purinergic system dysfunction in mood disorders: a key target for developing improved therapeutics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2015, 57: 117-131.

PADILLA, Karla Margarita, et al. Behavioral changes induced through adenosine A2A receptor ligands in a rat depression model induced by olfactory bulbectomy. *Brain and Behavior*, 2018, 8.5: e00952.

PEVARELLO, P. et al. P2X7 antagonists for CNS indications: recent patent disclosures. **Pharmaceutical Patent Analyst**, v. 6, n. 2, p. 61–76, 2017.

PILLA, C. et al. ATP diphosphohydrolase activity (apyrase, E.C. 3.6.1.5) in human blood platelets. **Platelets**, v. 7, p. 225-230, 1996.

POLLAK, Y.; YIRMIYA, R. Cytokine-induced changes in mood and behaviour: Implications for “depression due to a general medical condition”, immunotherapy and antidepressive treatment *International Journal of Neuropsychopharmacology*, dez. 2002.

PRESCOTT, S.M., G.A. Zimmerman, and T.M. McIntyre, Platelet-activating factor. *J Biol Chem*, 1990. 265(29): p. 17381-4.

PRINZ, Marco; JUNG, Steffen; PRILLER, Josef. Microglia biology: one century of evolving concepts. **Cell**, v. 179, n. 2, p. 292-311, 2019.

QUEVEDO, J. **Depressão: teoria e clínica** – Porto Alegre: Artmed; 2013.

RAISON CL, Capuron L, Miller AH. As citocinas cantam o blues: inflamação e a patogênese

da depressão. *Trends Immunol.* 2006; 27 :24–31.

RALEVIC, V.; BURNSTOCK, G. Receptors for Purines and Pyrimidines. **Pharmacological Reviews**, v. 50, n. 3, 1998.

RAMACCIOTTI, C.E., *et al.*, Serotonergic activity measured by platelet [3H]paroxetine binding in patients with eating disorders. *Psychiatry Res*, 2003. 118(1): p. 33-8.

RIBEIRO, W.S, Andreoli SB, Mari JJ. **Epidemiologia da Violência e sua Relação com os Problemas de Saúde Mental no Brasil**. In: Fiks P, Mello MF de. Transtorno de estresse pós-traumático: **Violência, medo e trauma no Brasil**. São Paulo: Atheneu; 2011.

RIBEIRO, Deidiane E.; RONCALHO, Aline L.; GLASER, Talita *et al.*, P2X7 Receptor Signaling in Stress and Depression. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, p. 2778, 2019.

ROBERT, D. Purrington, The First Professional Scientist: Robert Hooke and the Royal Society of London, **Springer Science & Business Media**, 200.

ROBSON, S. C.; SÉVIGNY, J.; ZIMMERMANN, H. The E-NTPDase family of ectonucleotidases: Structure function relationships and pathophysiological significance. **Purinergic Signalling**, v. 2(2), p. 409–430, 2006.

ROQUE S., Correia-Neves M., Mesquita A.R., Palha J.A., Sousa N. Interleukin-10: A Key Cytokine in Depression? *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2009;2009:187894. doi: 10.1155/2009/187894.

SÁ Jr LSM. **Fundamentos de psicopatologia: bases do exame psíquico**. Rio de Janeiro: Atheneu; 1988.

SADOCK, BJ, Sadock VA. **Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica. 9. ed.** Porto Alegre: Artmed; 2007.

SARAIVA, M., O'Garra, A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 10, 170–181 (2010). <https://doi.org/10.1038/nri2711>

SCHARFETTER, C. **Introdução à psicopatologia geral. 2. ed.** Lisboa: Climepsi; 1999.

SCHERER, R., *et al.*, Effect of Slaughter Method on Postmortem Changes of Grass Carp (*Ctenopharyngodon idella*) Stored in Ice. **Journal of Food Science**. v. 70, n. 5, p. 348-353, 2005.

SCHNEIDER, K. **Psicopatologia clínica. 3. ed.** São Paulo: Mestre Jou; 1978.

SELYE, H. The physiology and pathology of exposure to stress: a treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation. **Acta Medical publishers**. 1950; 5: 22-56.

SILVA, Ana Beatriz Barbosa. **Mentes depressivas: as três dimensões da doença do século.** São Paulo: Principium, 2016, 286 p.

SLAVICH, G. M., Monroe, S. M., & Gotlib, I. H. (2011). Early parental loss and depression history: associations with recent life stress in major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 45(9), 1146–1152. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2011.03.004>

SIMS, A. Sintomas da mente: introdução à psicopatologia descritiva. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2001.

SILBERSTEIN, Susana *et al.* Stress-Related Brain Neuroinflammation Impact in Depression: Role of the Corticotropin-Releasing Hormone System and P2X7 Receptor. *Neuroimmunomodulation*, v. 28, n. 2, p. 52–60, 2021.

STAHL, S.M. and H.Y. Meltzer, A kinetic and pharmacologic analysis of 5-hydroxytryptamine transport by human platelets and platelet storage granules: comparison with central serotonergic neurons. *J Pharmacol Exp Ther*, 1978. 205(1): p. 118-32.

SZOPA, Aleksandra *et al.* Purinergic transmission in depressive disorders. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 224, p. 107821, 2021.

TAYLOR, MA, Fink M. Restoring melancholia in the classification of mood disorders. *J Affect Disord*. 2008;105(1-3):1-14.

THOMPSON-SNIPES L, Dhar V, Bond MW, Mos-mann TR, Moore KW, Rennick DM. Interleukin 10: A novel stimulatory factor mast cells and their progenitors. *J Exp Med*. 1991;173:507-510.

UNSWORTH, A.J., *et al.*, Submaximal inhibition of protein kinase C restores ADP-induced dense granule secretion in platelets in the presence of Ca²⁺. *J Biol Chem*, 2011. 286(24): p. 21073-82.

VON KÜGELGEN, I.; WETTER, A. Molecular pharmacology of P2Y-receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's. Archives of Pharmacology*, v. 362, p. 310–323, 2000.

WHATLEY, R.E., *et al.*, Synthesis of platelet-activating factor by endothelial cells. The role of G proteins. *J Biol Chem*, 1990. 265(26): p. 15550-9.

WALSH E., Eisenlohr-Moul T., Baer R. Breve treinamento de mindfulness reduz salivar il-6 e tnf- α em mulheres jovens com sintomatologia depressiva. *J. Consulte. Clin. Psicol.* 2016; 84 :887–897. doi: 10.1037/ccp0000122.

WEYRICH, A.S., S. Lindemann, and G.A. Zimmerman, The evolving role of platelets in inflammation. *J Thromb Haemost*, 2003. 1(9): p. 1897-905.

WIENER C.D., Moreira F.P., Portela L.V., Strogulski N.R., Lara D.R., da Silva R.A., Souza L.D.d.M., Jansen K., Oses J.P. Interleukin-6 and Interleukin-10 in Mood Disorders: A Population-Based Study. *Psychiatry Res.* 2019;273:685–689. doi:

10.1016/j.psychres.2019.01.100.

YIRMIYA, R.; GOSHEN, I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis.

Brain Behav Immun., v. 25, n. 2, p. 181-213, Fev. 2011.

YAMADA, Koji; KOBAYASHI, Minoru; KANDA, Tomoyuki. Involvement of adenosine A2A receptors in depression and anxiety. *International Review of Neurobiology*, 2014, 119: 373-393.

YEGUTKIN, G. Nucleotide and nucleoside - converting ectoenzymes: important modulators of purinergic signalling cascade. *BBA*, v. 1783, n. 5, p. 673 – 694, 2008.

YUE, Na *et al.* Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors. *Journal of neuroinflammation*, v. 14, n. 1, p. 1-15, 2017.

Zadka Ł., Dziegiel P., Kulus M., Olajossy M. O fenótipo clínico da depressão afeta a síntese de interleucina-6. *J. Interferon Cytokine Res.* 2017; 37 :231–245. doi: 10.1089/jir.2016.0074.

ZANINI, D. *et al.* Lung cancer alters the hydrolysis of nucleotides and nucleosides in platelets. *Biomed Pharmacother*, v. 66, n. 1, p. 40-45, 2012.

ZHANG, C. *et al.* Identification of IL6 as a susceptibility gene for major depressive disorder. *SCIENTIFIC REPORTS*, v. 6, 2016.

ZHANG H.-Y., Wang Y., He Y., Wang T., Huang X.-H., Zhao C.-M., Zhang L., Li S.-W., Wang C., Qu Y.-N., et al. A1 Astrocytes Contribute to Murine Depression-like Behavior and Cognitive Dysfunction, Which Can Be Alleviated by IL-10 or Fluorocitrate Treatment. *J. Neuroinflamm.* 2020;17:200. doi: 10.1186/s12974-020-01871-9.

ZHANG Y., Huang R., Cheng M., Wang L., Chao J., Li J., Zheng P., Xie P., Zhang Z., Yao H. Gut Microbiota from NLRP3-Deficient Mice Ameliorates Depressive-like Behaviors by Regulating Astrocyte Dysfunction via CircHIPK2. *Microbiome*. 2019.

ZHAO X, *et al.*, Behavioral, inflammatory and neurochemical disturbances in LPS and UCMS-induced mouse models of depression. *Behav Brain Res.* 2019 May 17;364:494-502.

ZIMMERMANN, H. Ectonucleotidases: some recent developments and a note on nomenclature. *Drug Develop Res*, vol. 52, n. 1-2, p. 44-56, maio. 2001.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido (tcle)

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UFS

Prezado participante,

Você está sendo convidado a participar da pesquisa: **CORRELAÇÃO ENTRE ESTRESSE NA INFÂNCIA, NÍVEL DE FUNCIONALIDADE E ALTERAÇÕES NA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA EM PACIENTES ADULTOS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO**, desenvolvida pelo estudante **Oneide Souza Figueiredo** do curso de Mestrado em Ciências Biomédicas da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFS), Campus Chapecó – SC, sob coordenação da Professora Dra. **Andréia Machado Cardoso**.

1. Objetivo Central

Avaliar a correlação entre estresse precoce, nível de funcionalidade e alterações no sistema purinérgico em pacientes adultos com o transtorno depressivo.

2. Critério de Inclusão

Pacientes: voluntárias entre quarenta (40) e cinquenta e nove (59) anos de idade que tenham sido diagnosticados com transtorno depressivo, conforme CID 10 F33. Controles: voluntários entre quarenta (40) e cinquenta e nove (59) anos de idade que não possuam diagnóstico de depressão. Sua participação não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se deseja ou não participar, além de poder desistir da colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de explicação. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. Você não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa.

3. Mecanismos para garantir o sigilo e privacidade

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa. A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar aos pesquisadores informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo.

4. Identificação do participante ao longo do trabalho

Seu nome não será mencionado durante qualquer etapa desta pesquisa, bem como em quaisquer publicações, cursos, relatórios e afins. Apenas o nome da Instituição será mencionado. Para manter o seu anonimato, será utilizada uma codificação numérica. Cada participante terá um número distinto.

5. Tempo de duração da coleta/procedimento/experimento

A sua participação na pesquisa consistirá em responder a três questionários sobre ocorrência do estresse na infância CTQ, escala FAST de funcionalidade, inventário de depressão BDI, e consentir a coleta de 30 ml de sangue única vez, cujas amostras serão congeladas para posteriores análises. A coleta de dados será realizada pelo pesquisador responsável em sala adequada. A coleta de sangue será realizada por profissionais de enfermagem em ambiente adequado. O tempo de duração da coleta de dados e de sangue será de no máximo uma (1) hora.

6. Guarda dos dados e materiais coletados na pesquisa Os dados serão arquivados pelo tempo de 5 anos no computador da professora orientadora em pasta com acesso restrito e após o período serão apagados, deletados. Os resultados obtidos em material físico serão guardados em armário da professora orientadora na UFS, com chaves de acesso restrito. Apenas os pesquisadores e a orientadora terão acesso às amostras e demais dados. Após o período de cinco anos, todos os arquivos armazenados (físico ou digital) serão destruídos/deletados. As amostras do sangue ficarão armazenadas na UFS em freezer à temperatura de - 80 graus Celsius por cinco anos e após serão descartadas conforme as normas de biossegurança vigentes.

7. Benefícios diretos (individuais ou coletivos) aos participantes da pesquisa

O benefício relacionado com a sua colaboração nessa pesquisa é o aprofundamento dos conhecimentos sobre a correlação do estresse na infância com os níveis de funcionalidade do adulto e alterações em componentes da sinalização purinérgica no contexto da depressão. Dessa forma, torna-se possível progredir nos aspectos relacionados ao diagnóstico, prognóstico e tratamento do transtorno depressivo.

8. Previsão de riscos ou desconfortos

A participação na pesquisa poderá causar riscos. Um risco previsível neste caso é o possível desconforto no momento de responder aos questionários que trarão lembranças de acontecimentos traumáticos. Se forem observadas alterações os pacientes serão encaminhados para atendimento no próprio serviço (CAPSII). As pessoas do grupo controle poderão ser encaminhadas à UBS de referência para acompanhamento. Na coleta de sangue, em decorrência da picada da agulha pode haver desconforto. A coleta será realizada por profissionais da enfermagem, minimizando o risco e visando a segurança dos participantes. Os pesquisadores explicarão detalhadamente o conteúdo da pesquisa e advertirão aos participantes de que sua participação não é necessária caso não sintam-se confortáveis para tal.

Caso os riscos previstos ocorram, você receberá tratamento e acompanhamento até que esses desconfortos desapareçam. Por exemplo, caso haja hematoma no local da coleta de sangue, você será acompanhado até que esse hematoma desapareça.

9. Divulgação dos resultados da pesquisa

A devolutiva dos resultados obtidos na pesquisa aos participantes será realizada de forma individual, por meio de e-mail ou encontro virtual ou presencial para manter o sigilo. Ao local da coleta será feito para a coordenadora do serviço e para os profissionais de saúde a fim de fortalecer as atividades de formação continuada. Aos demais, os resultados obtidos na pesquisa serão realizados por meio de publicações científicas e participação em eventos científicos da área, com palestras e com o uso de *pôster* e *banner* ou informativos online. Os dados pessoais dos participantes não serão divulgados em nenhum

momento.

Caso concorde em participar, concedendo amostra de sangue e respondendo aos questionários, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue ao pesquisador.

Desde já agradecemos sua participação!

CAAE: 54083121.5.0000.5564

Número do Parecer de aprovação do CEP/UFS: 5.191.879

Data de Aprovação: Chapecó – SC, 04 de janeiro de 2022.

Assinatura dos Pesquisadores Responsáveis



Profª Drª Andreia Machado Cardoso

Oneide Souza Figueiredo

Contato profissional com os(as) pesquisadores(as) responsáveis: Professora **Andréia Machado Cardoso**. Tel: 49-99961-1000/ e-mail: andrea.cardoso@uffs.edu.br. **Oneide Souza Figueiredo**. TEL: 2049 9067, e-mail: oneidepsi@gmail.com

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFS: Tel e Fax - 49- 2049-3745/ E-Mail: cep.uffs@uffs.edu.br.

Endereço para correspondência: Comitê de Ética em Pesquisa da UFS, Universidade Federal da Fronteira Sul, Bloco da Biblioteca, Sala 310, 3º andar, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899, Chapecó, Santa Catarina, Brasil.

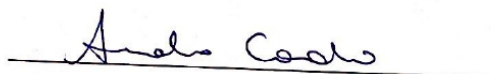
Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome completo do participante _____

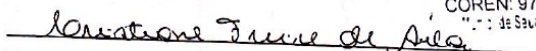
Assinatura _____

APÊNDICE B – Declaração de ciência e concordância**DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES
ENVOLVIDAS**

Com o objetivo de atender às exigências para obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, **Cristiane Freire de Ávila**, representante legal da instituição Centro de Atenção Psicossocial (CAPSII) envolvida no projeto de pesquisa intitulado **CORRELAÇÃO ENTRE ESTRESSE NA INFÂNCIA, NÍVEL DE FUNCIONALIDADE E ALTERAÇÕES NA SINALIZAÇÃO PURINÉRGICA EM PACIENTES ADULTOS COM TRANSTORNO DEPRESSIVO** declara estar ciente e de acordo com seu desenvolvimento nos termos propostos, salientando que os pesquisadores deverão cumprir os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e as demais legislações vigentes.



Profª Dra. Andreia Machado Cardoso
Orientadora / Professora da UFFS



Prof. Cristiane Freire de Ávila
CPF: 804.226.750-91
COREN: 97080

Coordenadora do CAPSII
UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina
Instituto de Saúde de Chapecó

Cristiane Freire de Ávila

Coordenadora do CAPSII

Chapecó, 22 de novembro de 2021.

ANEXO A - Escala breve de funcionamento (FAST)

Nome: _____ Data: _____
 Idade: _____ Sexo: _____
 Diagnóstico: _____ Estado clínico: _____
 Medicação: _____ Tempo: min _____

ESCALA BREVE DE FUNCIONAMENTO (FAST)

Qual é seu grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?

Por favor, pergunte ao paciente as frases abaixo e responda a que melhor descreve seu grau de dificuldade. Para responder utilize a seguinte escala: **(0): nenhuma, (1): pouca, (2): bastante ou (3): muita.**

AUTONOMIA	
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0) (1) (2) (3)
2. Morar sozinho	(0) (1) (2) (3)
3. Fazer as compras de casa	(0) (1) (2) (3)
4. Cuidar-se de si mesmo (aspecto físico, higiene)	(0) (1) (2) (3)
TRABALHO	
5. Realizar um trabalho remunerado	(0) (1) (2) (3)
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto era necessário	(0) (1) (2) (3)
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0) (1) (2) (3)
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0) (1) (2) (3)
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0) (1) (2) (3)
COGNIÇÃO	
10. Concentrar-se em uma leitura, um filme	(0) (1) (2) (3)
11. Fazer cálculos mentais	(0) (1) (2) (3)
12. Resolver adequadamente os problemas	(0) (1) (2) (3)
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0) (1) (2) (3)
14. Aprender uma nova informação	(0) (1) (2) (3)
FINANÇAS	
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0) (1) (2) (3)
16. Fazer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)
RELAÇÕES INTERPESSOAIS	
17. Manter uma amizade	(0) (1) (2) (3)
18. Participar de atividades sociais	(0) (1) (2) (3)
19. Dar-se bem com pessoas a sua volta	(0) (1) (2) (3)
20. Convivência familiar	(0) (1) (2) (3)
21. Relações sexuais satisfatórias	(0) (1) (2) (3)
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0) (1) (2) (3)
LAZER	
23. Praticar esporte ou exercícios	(0) (1) (2) (3)
24. Ter atividades de lazer	(0) (1) (2) (3)

ANEXO B - Questionário CTQ (adaptado de Childhood Trauma Questionnaire)

CTQ					
Nome:				Data:	
Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas Vezes	Às vezes	Muitas Vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.					
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.					
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo "estúpido (a)", "preguiçoso (a)" ou "feio (a)".					
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.					
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.					
6. Eu tive que usar roupas sujas.					
7. Eu me senti amado (a).					
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.					
9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.					
10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.					
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.					
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.					
13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.					
14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.					
15. Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.					
16. Eu tive uma ótima infância.					
17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.					
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.					
19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.					
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.					
21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.					
22. Eu tive a melhor família do mundo.					
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.					
24. Alguém me molestou.					
25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.					
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.					
27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.					
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio.					

ANEXO C - Questionário BDI



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

<p>1 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enjoado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---	---

_____ Subtotal da Página 1 **CONTINUAÇÃO NO VERSO**

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck.

Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo Livraria e Editora Ltda.

BDI é um logotipo da Psychological Corporation.

<p>14 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.</p> <p>3 Acredito que pareço feio.</p> <p>15 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p> <p>16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p> <p>17 0 Não fico mais cansado do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p>18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora.</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	<p>19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos.</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p> <p>20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p>21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
---	---

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ Escore Total.