

Carolina David Wiener

**NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO E AS
ATIVIDADES DA SUPERÓXIDO DISMUTASE E DA
CATALASE NOS TRANSTORNOS DE HUMOR**

Universidade Católica de Pelotas

Pelotas, Novembro de 2010

Carolina David Wiener

**NÍVEIS SÉRICOS DE ÁCIDO ÚRICO E AS
ATIVIDADES DA SUPERÓXIDO DISMUTASE E DA
CATALASE NOS TRANSTORNOS DE HUMOR**

Projeto de pesquisa elaborado para
o Mestrado em Saúde e
Comportamento da UCPEL, sob a
orientação do Prof. Dr. Jean Pierre
Oses.

Universidade Católica de Pelotas

Pelotas, Novembro de 2010

SUMÁRIO

I. IDENTIFICAÇÃO _____	05
1.1. Título	05
1.2. Mestrando	05
1.3. Orientador	05
1.4. Instituição	05
1.5. Linha de Pesquisa	05
1.6. Data	05
II. DELIMITAÇÃO DO PROBLEMA _____	06
2.1. Introdução/Justificativa	06
2.2. Objetivo	08
2.3. Hipóteses	09
III. REVISÃO DE LITERATURA _____	10
3.1. Estratégias de busca	10
3.2. Quadro de revisão	11
3.3. Revisão da literatura.....	14
IV. MÉTODO _____	17
4.1. Delineamento	17
4.2. População alvo	17
4.3. Amostra: tamanho e tipo	17
4.4. Definições das Variáveis.....	18

4.5.	Instrumentos e variáveis	19
4.6.	Seleção e treinamento da equipe	19
4.7.	Logística da coleta dos dados	22
4.8.	Processamento e análise dos dados	22
4.9.	Cronograma.....	22
4.10.	Orçamento	23
4.11.	Aspectos Éticos	24
4.12.	Divulgação dos resultados.....	
 V. REFERÊNCIAS		26
 ANEXOS		30
	Anexo 1 – Termo de Consentimento.....	31
	Anexo 2 – Encaminhamento.....	32
	Anexo 3 – Questionário Sócio Demográfico.....	33
	Anexo 4- Artigo: Níveis de ácido úrico séricos em pacientes com transtorno bipolar e depressão.....	36

I. IDENTIFICAÇÃO

1.1. Título: Níveis séricos de ácido úrico e as atividades da superóxido dismutase e da catalase nos transtornos de humor

1.2. Mestranda: Carolina David Wiener

1.3. Orientador: Prof. Dr. Jean Pierre Oses

1.4. Instituição: Programa de pós graduação em Saúde e Comportamento (MSC) da Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5. Linha de Pesquisa: Neuroquímica e Injúria Cerebral

1.6. Data: Novembro de 2010

II Delimitação do problema

2.1 Introdução

Os transtornos de humor são caracterizados por manifestações afetivas consideradas inadequadas em termos de intensidade, frequência e duração. Dessas manifestações a mais comum é a depressão/tristeza e no outro extremo estão os quadros maníaco/eufórico característicos do transtorno de humor bipolar. [1] [2] [3]

O transtorno de humor bipolar, é uma doença que afeta o comportamento, capacidade de pensamento e a racionalização do humor ao longo do tempo, caracterizada por episódios repetidos, ou alternados, de mania e depressão. O doente está sujeito a episódios de extrema alegria, euforia, irritabilidade e humor excessivamente elevado (hipomania ou mania), e também a episódios de humor baixo e desespero (depressão ou distímia). Entre os episódios, é comum que passe por períodos de normalidade. [4] [5] Estudos recentes demonstram uma prevalência de pacientes com transtorno do humor bipolar variando de 3,5 a 10,9% [6]

A depressão (também chamada de transtorno depressivo maior) é caracterizada por diversos sinais e sintomas, dentre os quais dois são essenciais: humor persistentemente rebaixado, apresentando-se como tristeza, angústia ou sensação de vazio e redução na capacidade de sentir satisfação e prazer pela vida.[7] A depressão maior é um importante problema de saúde pública, com uma

prevalência de 4,4% a 20% na população em geral. Dependendo da gravidade dos sintomas a depressão pode ter um grande impacto na qualidade de vida podendo ser considerada incapacitante para a função psicossocial. [8]

O padrão ouro do diagnóstico é a entrevista clínica através do relato de sintomas, mas existem ainda alterações biológicas que podem estar envolvidas nos transtornos de humor. Atualmente sabe-se que múltiplos fatores genéticos, bioquímicos, psicodinâmicos e sócio-ambientais podem estar envolvidos, entretanto, os principais mecanismos biológicos são pouco compreendidos. [9]

Os transtornos de humor, tais como depressão e o transtorno bipolar são, de certa maneira, doenças neurodegenerativas, pois tem uma elevação na produção de radicais livres e esta condição pode levar a um dano celular, e conseqüentemente a morte celular. Uma das defesas do organismo é a existência de um sistema antioxidante, que tem a finalidade de controlar os níveis destes radicais livres, este sistema vai aumentar a produção/atividade das enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase (CAT) e os níveis de ácido úrico com a finalidade de reduzir os níveis destes agentes oxidantes. Um desequilíbrio neste sistema gera o estresse oxidativo que pode estar ligado à progressão da doença em si ou a medicamentos, co-morbidades, alimentação e estilo de vida. [10] [11]

Estudos mostram alterações nos parâmetros de estresse oxidativo nos transtornos de humor em amostras de conveniência, onde o paciente busca o serviço de atendimento ambulatorial, o que pode resultar em um viés de seleção. Sendo assim uma das propostas deste projeto é avaliar estes parâmetros, com

alteração já conhecida no meio científico, porém em uma amostra de base populacional com adultos jovens de 18 a 24 anos de idade, onde a maioria não apresenta diagnóstico clínico e também não recebe tratamento.

2.2 Objetivos:

Geral

- Analisar parâmetros antioxidativos em pacientes com transtorno de humor bipolar, depressão e controles sadios.

Específicos

- Avaliar os níveis séricos de ácido úrico em pacientes com transtorno de humor bipolar, depressão e controles sadios;
- Verificar a atividade enzimática da catalase (CAT) nos indivíduos envolvidos no estudo;
- Comparar a atividade da enzima superóxido dismutase (SOD) na depressão, transtorno de humor bipolar e controles sadios.

2.3 Hipóteses:

- Os níveis séricos de ácido úrico em pacientes com transtorno do humor bipolar e depressão estarão aumentados quando comparado com os controles sadios;
- A atividade da CAT em pacientes com THB e depressão estará aumentada quando comparados com os controles sadios;
- A atividade da SOD se apresentará aumentada em pacientes com THB e

depressão quando comparados com os controles saudáveis.

II. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Estratégias de busca:

Buscas realizadas de Março até a presente data.

Pub Med

Limits Activated: Humans, English, Spanish, Portuguese, published in the last 10 years

15 Resumos: acid uric AND depression. - Seleccionados 5 artigos.

22 Resumos: estresse oxidativo AND bipolar disorder. - Seleccionados 12 artigos.

11 Resumos: estresse oxidativo AND mood disorder. - Seleccionados 3 artigos.

17 Resumos: uric acid AND mood disorder. - Seleccionado 3 artigos.

Bireme - (LILACS, MEDLINE, Biblioteca Cochrane, SciELO)

5 Resumos: estresse oxidativo AND depressão. - Seleccionado 1 artigo.

02 Resumos: ácido úrico AND transtorno bipolar. - Seleccionado nenhum artigo.

15 Resumos: estresse oxidativo AND transtorno de humor - Seleccionado 3 artigos.

03 Resumos: ácido úrico AND transtorno de humor- Seleccionado 1 artigo.

3.2 Quadros de revisão:

Quadro 1 – Seleção de meta-análise e revisões de literatura sobre o assunto.

Autor e ano	Estudos incluídos	Participantes	Desenho	Resultados
I. Hovatta (2010)	8 estudos dosaram SOD e 5 dosaram CAT em transtorno depressivo maior.	Estudos envolvendo indivíduos com transtorno depressivo maior em comparação com controles saudáveis.	Revisão.	A revisão constatou um aumento na atividade do SOD, e na atividade do CAT não foi constatada nenhuma mudança em pacientes com transtorno depressivo maior.
AC Andreazza (2009)	13 estudos, sendo que 9 dosaram SOD e 4 dosaram CAT.	Estudos envolvendo indivíduos com THB em comparação com controles saudáveis.	Meta-análise.	A presente meta-análise sugere que os marcadores de estresse oxidativo estão aumentados em THB. Porém o efeito na metanálise não foi significativo.

Quadro 2- seleção de artigos

Autor, ano e país	População	Instrumentos	Metodologia	Resultados	Limitações
Rodrigo Machado-Vieira (2010) Brasil	30 pacientes com episódio maníaco em THB sem tratamento, 15 com tratamento e 30 controles saudáveis	O diagnóstico foi feito por Entrevista Clínica Estruturada para o eixo I do DSM-IV Disorders-SCID-P e YMRS	Coleta de sangue pela manhã dos saudáveis e sem medicação e 2 a 4 horas após ingestão de lítio. Dosagem realizada por imunofluorescência.	Níveis antioxidativos encontraram se maiores em pacientes com THB sem tratamento e começando a diminuir o nível plasmático com tratamento de lítio comparados com o controle.	Não houve correlação significativa entre os marcadores bioquímicos e escores dos pacientes YMRS, idade ou sexo na amostra total.
A Sarandol (2007) Turquia	96 pacientes com transtornos depressivo maior e 54 controles saudáveis	O diagnóstico foi realizado no departamento através do instrumento Diagnostic and Statistical Disorder	Coleta de material biológico (sangue) para análise de estresse oxidativo antes e após tratamento.	Os níveis de antioxidantes plasmáticos estavam maiores em paciente com transtorno depressivo.	Devem ser realizadas essas medidas em diferentes períodos e em uma amostra maior.

Autor, ano e país	População	Instrumentos	Metodologia	Resultados	Limitações
G Salvadore (2010) USA	20 pacientes com episódios maníacos no transtorno bipolar e sem tratamento medicamentoso e 24 controles saudáveis	O diagnóstico foi estabelecido por um psiquiatra utilizando a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID)	O diagnóstico foi estabelecido por psiquiatra e realizado coleta de material biológico (sangue) para análise de ácido úrico.	Pacientes virgens de tratamento de drogas durante o primeiro episódio mostrou maior o nível plasmático de ácido úrico maior do que controles sadios.	O nível de ácido úrico não foi correlacionado com a gravidade dos episódios maníaco,
AC Andreazza (2007) Brasil	84 pacientes com THB em estado depressivo maior, 32 em estado maníaco, 31 eutímicos e 32 controles saudáveis	O diagnóstico foi feito através dos instrumentos DSM-IV, SCID, YMRS e HDRS	Foi realizada uma análise do plasma obtido em uma coleta sanguínea, em um espectrofotométrico Calibrado para per oxidase.	Os níveis antioxidativos encontraram-se alterados em pacientes com THB, sendo o mais elevado os de estado maníaco decaindo em depressão depois os eutímicos em comparação ao controle saudável	Uso de lítio em alguns pacientes diagnosticados com THB, o qual altera os níveis antioxidativos, podendo ser um interferente no achado

3.3 Revisão:

Em um estudo de metanálise realizado pela Andreazza com publicações até setembro de 2007 sobre marcadores do estresse oxidativo teve 13 artigos incluído sendo um total de amostra de 435 pacientes e 366 controles, destes 9 dosaram SOD (284 pacientes e 272 controles) e 4 dosaram CAT (68 pacientes e 114 controles), os resultados demonstraram um aumento nos marcadores do estresse oxidativo, porém devido a uma heterogeneidade do estudo não foi significativo nas dosagens de SOD e CAT. A meta-análise sugere que os marcadores de estresse oxidativo estão aumentados em THB e que o estresse oxidativo desempenha um papel na fisiopatologia do THB. [12]

Em Porto Alegre, foi coletada uma amostra de 75 pacientes, sendo 30 controles saudáveis, 30 pacientes diagnosticados com THB em episódio maníaco sem medicamento e 15 já medicados com lítio. Foi dosado CAT e SOD nos três grupos, os resultados demonstraram um aumento no nível plasmático de SOD e CAT no grupo sem medicamentos comparados ao controle, no grupo medicado o nível de CAT estava aumentado e o SOD estava normal comparado ao controle. O estudo conclui que a uma alteração significativa nos parâmetros oxidativos em pacientes com episódio maníaco sem tratamento e com o tratamento com lítio.[11]

Em 2007, na Turquia, em uma amostra de 30 pacientes diagnosticados com episódio deprimido em transtorno de humor bipolar e 30 controles saudáveis, foi coletado sangue no primeiro e no trigésimo dia de tratamento para dosar SOD, os resultados indicaram um nível de SOD menor que o controle. Como os autores

concluíram que o SOD tem um papel na fisiologia do episódio depressivo bipolar. [13]

Também na Turquia, foi realizado um estudo com 96 pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior e 54 controles saudáveis, foi dosado SOD antes e após 5 meses de tratamento com antidepressivo, os níveis de SOD estavam alterados em pacientes com transtorno depressivo e com o tratamento não alterou o antioxidante, além disso os autores concluiu que os SOD aumentam gradativo com a gravidade da doença. [14]

Um estudo de caso-controle realizado no hospital de Santa Maria envolveu 84 pacientes com transtorno bipolar deprimidos, 32 pacientes maníacos e 31 eutímicos pareados com 32 saudáveis, foram dosadas enzimas antioxidantes como o SOD e a CAT. O Resultado do SOD deu significativamente aumentado ($p=0,001$) em pacientes deprimido e maníaco em torno de três vezes mais que o controle e em pacientes eutímicos deu elevado porém não significativo ($p=0,550$) em comparação com o controle. A atividade da catalase foi reduzida em mania ($p=0,010$) e em eutímico ($p=0,001$) mas não em pacientes depressivos ($p=0,898$). em conclusão os achados indicam possível dano oxidativo em pacientes bipolares sendo mais acentuado em pacientes maníacos, porém não poderá descartar os efeitos da medicação. [10]

Na Polônia foi realizado um estudo com 29 pacientes diagnosticado com transtorno depressivo maior e 30 controles saudáveis, onde foi coletado sangue para comparação das enzimas catalase e SOD foram observados um aumento

significativo nas duas enzimas, detectando estresse oxidativo em pacientes com depressão, porem a limitação do estudo foi o uso de medicamento. [15]

Em um artigo de revisão recente incluiu estudos que dosaram marcadores do estresse oxidativo (SOD e CAT) em pacientes com transtornos psiquiátrico como depressão, a maioria dos estudos afirma que há um aumento no SOD, porem um estudo demonstra a diminuição desta enzima. A catalase apareceu de duas maneiras uma delas os estudos demonstraram estar aumentado porem outros afirmam que a sua atividade permaneceu normal. Os autores concluíram que há uma falta de estudos dos mecanismos que marca o estresse oxidativo nas doenças psiquiátricas e também a possível intervenção dos medicamentos.[16]

Em um estudo no Reino Unido, foi coletadas amostras de sangue para dosar marcadores bioquímicos de pacientes com transtorno depressivo (n=42) em comparação com um grupo saudável (n=49), na comparação o nível de acido úrico apresentou inferior nos pacientes com a doença. foi concluído no estudo que há relação do transtorno com estresse oxidativo. [17]

Em um estudo de Salvadore realizado nos EUA, coletou amostra de sangue para dosar o nível plasmático de acido úrico em pacientes com transtorno bipolar em episódio maníaco com uma amostra de 20 pacientes e para comparação foram coletados 24 pacientes saudáveis. Pacientes sem medicamentos e no primeiro episódio de mania teve o nível de acido úrico aumentado ($p < 0,001$) relacionado ao controle saudável. Porem não foi correlacionado com a gravidade dos episódios. [18]

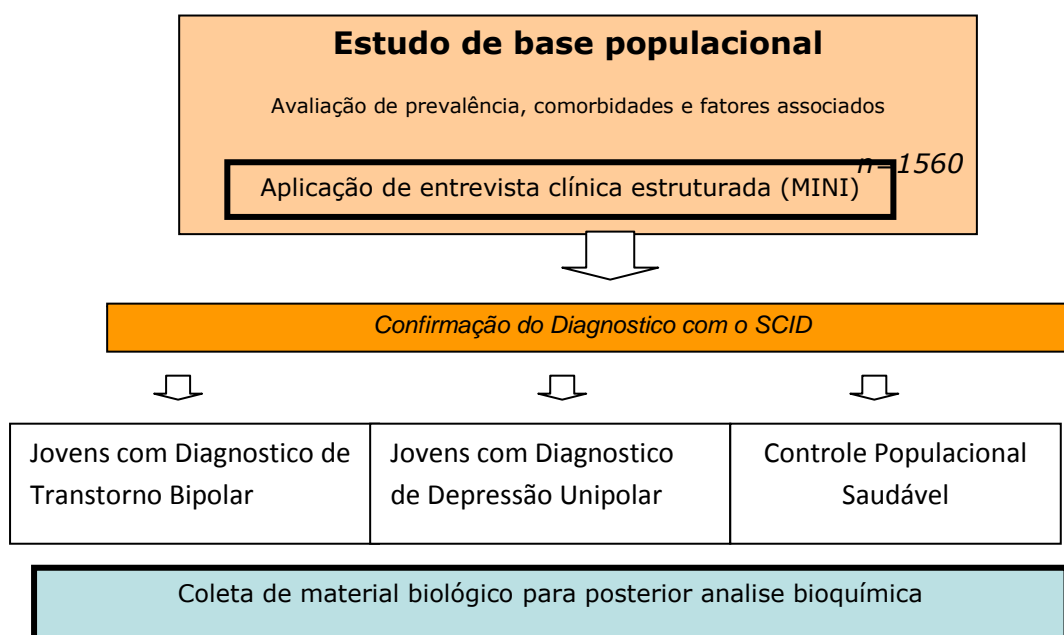
Na Itália um estudo avaliou o nível dos antioxidantes plasmáticos (ácido úrico) em pacientes com transtorno bipolar em diferentes fases da doença: a mania (n=38), eutímica (n=35) e a depressão (n=37) e em pacientes saudáveis (n= 40). O nível plasmático de ácido úrico foi maior nos maníacos do que em outros grupos. Em conclusão o aumento dos níveis de ácido úrico se dá de acordo com a pontuação na escala que avalia a doença, porém a algumas limitações. [19]

IV. MÉTODO

4.1 Delineamento

Estudo transversal, aninhado a um estudo de base populacional que identificou jovens com idade entre 18 a 24 anos, que residem na zona urbana de Pelotas (Quadro.1)

Figura 1: Delineamento e avaliações a serem realizadas.



4.2. População Alvo

Jovens com diagnóstico de transtorno de humor oriundo de um estudo de base populacional realizado na zona urbana de Pelotas com jovens de 18 e 24 anos.

4.3. Amostra: tamanho e tipo

A amostra foi formada por jovens que no estudo de base populacional apresentaram episódio de mania, identificados pelo MINI, mais dois grupos controle, um formado por jovens com depressão e outro controle populacional, pareados por idade e sexo.

Na segunda etapa do estudo, foi confirmado o diagnóstico do Mini Internacional Neuropsychiatric Interview (MINI) por psicólogas que aplicaram a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID). A amostra alcançada foi 230 jovens, sendo 55 com transtorno bipolar, 82 com depressão e 93 controle populacional.

Critérios de inclusão:

- Integrar o grupo de jovens avaliados pelo SCID;
- Residir na cidade de Pelotas na época da segunda avaliação (transversal);
- Aceitar participar do estudo e assinar ao termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão:

- Jovens incapazes de responderem a entrevista diagnóstica, por problemas físicos ou cognitivos;
- Alcoólatras ou usuários crônicos de drogas;

- Pacientes que apresentarem alterações hepáticas através da avaliação dos níveis das transaminases e gama - gt.

4.4. Definições das variáveis:

Variável dependente:

- Parâmetros antioxidativos (níveis séricos de ácido úrico e as atividades da CAT e SOD)

Variável independente:

- Transtornos de humor (Transtorno Bipolar, depressão, controle populacional)
- Condições sócio-demográficas (idade, sexo, classe social)
- Abuso de álcool, tabaco e substâncias ilícitas

4.5 Instrumentos e variáveis

Características da amostra

Foi construído um questionário com as seguintes variáveis: idade, sexo, estado civil, escolaridade, trabalho, auto-relato quanto à cor da pele ou etnia, história de transtorno psiquiátrico familiar e utilização de medicação. A avaliação econômica dos participantes foi realizada pela escala de avaliação socioeconômica, sendo classificada pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP), que se baseia no acúmulo de bens materiais e na escolaridade

do chefe da família. Essa classificação enquadra as pessoas em classes (A, B, C, D, ou E), a partir do escore alcançado. A letra “A” refere-se à classe socioeconômica mais alta e “E” a mais baixa. [20]

Entrevista diagnóstica semi-estruturada (SCID) criada a partir do DSM-IV

Utilizada para avaliação dos transtornos psiquiátricos de Eixo I do DSM-IV, tem o coeficiente de Kappa excelente (0,87) para os transtornos de humor.

A SCID inicia-se por uma seção de revisão geral, que segue o roteiro de uma entrevista clínica semi-estruturada, em seguida é dividida em módulos que correspondem às categorias diagnósticas, os critérios diagnósticos estão presentes no próprio corpo do instrumento, facilitando a elaboração do diagnóstico conforme a entrevista progride, embora as perguntas sejam estruturadas, a pontuação se refere ao julgamento clínico do entrevistador, com relação à presença ou não de determinado critério, e não à resposta dada pelo paciente. [21] [22]

Foi aplicada por psicólogos, uma vez que este é o padrão-ouro da entrevista diagnóstica.

Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)

Será utilizada para mensurar os hábitos relativos ao uso de drogas lícitas (álcool e tabaco) e ilícitas (maconha, solventes, cocaína, loló, cola, crack, inalantes, tranqüilizantes, estimulantes, anfetamina, sedativos, alucinógenos e opiáceos). Adaptado e validado para o Brasil por Henrique e cols. (2004), e incluídas questões referentes à substância de consumo inicial e idade da primeira experimentação. [23]

Estudos cinéticos da atividade enzimática da catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) e quantificação dos níveis de ácido úrico

A atividade da CAT vai ser feita de acordo com o pelo método descrito por Aebi, 1984. Neste método é avaliado o desaparecimento do H₂O₂ em presença da amostra à 37°C e uma absorvância de 240 nm. A atividade enzimática da CAT será expressa em Unidades (1 U degrada 1 μmol H₂O₂/min). A atividade da SOD vai ser feita de acordo com o pelo método descrito por Misra and Fridovich, 1972. Este método é baseado na capacidade da SOD em inibir a auto-oxidação da adrenalina em adrenocromo. A reação vai ser feita à 37°C e uma absorvância de 480 nm A atividade enzimática da CAT será expressa em Unidades (U)/mg de proteína. Os níveis de ácido úrico serão feitos através da utilização e kits comerciais, seguindo as instruções do fabricante (Katal Biotecnológica Ind. Com. Ltda., SP). Os níveis de ácido úrico serão expressos em mg/dL.

4.6. Seleção e treinamento dos entrevistadores

Os entrevistadores eram 2 psicólogas do programa do Mestrado de Saúde e Comportamento da UCPEL, que foram treinados antes do estudo, tendo como o objetivo familiarizar-se com o instrumento utilizado para entrevista clínica semi-estruturada.

A farmacêutica responsável pelas coletas de material biológico foi treinada quanto à coleta e armazenamento do material biológico.

4.7. Logística da coleta de dados

Previamente buscou-se contato por telefone, com os jovens selecionados do estudo de base populacional, para explicar os objetivos da segunda avaliação.

Diante da aceitação do participante, ficou agendado o dia e o horário da avaliação que se realizou de segunda a domingo no laboratório do Programa de Pós Graduação (PPG), localizado no Hospital Universitário São Francisco de Paula (HUSFP).

Ao chegarem ao HUSFP no primeiro momento foram novamente explicados os objetivos da pesquisa e os jovens assinaram o termo de consentimento, após foi realizado a coleta do material biológico (sangue venoso 10 ml) essas amostras foram coletadas entre 8 e 11 horas, e posteriormente realizado a aplicação do SCID. Os jovens que não puderam comparecer ao laboratório do mestrado por motivo extraordinário, foram avaliados por uma equipe composta por psicólogo e farmacêutico bioquímico que foi até seu domicílio com o material adequado para a realização da avaliação.

Ao encerramento das coletas, as amostras de sangue identificadas apenas por números foram processadas e armazenadas no Laboratório do PPG localizado HUSFP - UCPel. Para armazenamento adequado, o sangue foi centrifugado durante 15 minutos a 4.500 rpm. O soro resultante dessa separação foi estocado em freezer (-20 °C) para posterior análise, esta será realizada Laboratório de Neurociências do PPG-Saude e Comportamento desta Universidade.

4.8. Processamento e análise dos dados

Após a codificação dos instrumentos, será realizada dupla entrada dos dados no programa EpiInfo 6.04d. No mesmo, será realizada uma checagem automática dos dados no momento da digitação através do comando check, além disso, será testado no mesmo software a consistências na digitação comparado a duas entradas de dados.

Para o tratamento estatístico dos dados será utilizado o programa Stata 9.0. A análise univariada será realizada com objetivo de obter a distribuição e dispersão dos dados. Enquanto, a análise bivariada terá por objetivo descrever associações entre parâmetros oxidativos e os transtornos de humor. O teste de variância utilizado dependerá da distribuição dos parâmetros oxidativos na curva padrão, que no caso de distribuição normal, a análise será processada por teste ANOVA, entretanto se a distribuição não for normal, a mesma será realizada pelo teste não-paramétrico Kruskal-wallis. Serão consideradas estatisticamente significativas as associações com valor $p \leq 0,05$.

4.9. Cronograma

Estudo de Base Populacional ocorreu de março de 2008 até maio de 2009

Estudo piloto em 3 meses.

Captação da amostra em 3 meses.

Aplicação dos Instrumentos em 8 meses.

Codificação e Digitação dos dados em 8 meses.

Análise Estatística em 4 meses.

Quadro 3 - Segunda etapa do estudo (Aplicação do questionário SCID e a coleta biológica) ocorreu de Nov. de 2009 a fev. de 2010.

Atividades / Período	2010												2011											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Revisão bibliográfica			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração do projeto							X	X	X	X	X													
Defesa do projeto											X													
Análise de dados														X	X	X	X	X	X	X	X			
Elaboração do artigo																						X	X	
Apresentação de artigo final																								X

4.10. Orçamento

Quadro 3: Despesas de custeio para o projeto de pesquisa em questão.

Despesas de Custeio	Quantidade	Valor Individual	Valor Total (R\$)
Material de Consumo			
Vale transporte para as entrevistas	460	2,20	1.012,00
Questionários aplicados nas avaliações	240	2,00	480,00
Material para coleta de material biológico	240	4,00	960,00
Kit ácido úrico	1	180,00	180,00
Reagentes analíticos (albumina grau VI, H ₂ O ₂ , adrenalina, catalase)	1	10.000,00	10.000,00
		Subtotal →	12.632,00
Profissionais Envolvidos			
Entrevista de avaliação (Psicólogo)	240	30,00	7.200,00
		Subtotal →	7.200,00
Total (R\$) →			19.832,00

4.11. Aspectos éticos

Neste protocolo de pesquisa são respeitados todos os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução Nº 196 de 10 de Outubro de 1996. Os jovens receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um “Consentimento livre e esclarecido”

Será assegurado o direito à confidencialidade dos dados e o cuidado na

utilização das informações nos trabalhos escritos, de modo que os participantes não possam ser identificados.

As pessoas que apresentaram qualquer indicativo de transtorno psicológico ou psiquiátrico receberam encaminhamento para atendimento psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPel.

Este projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética da UCPel, vinculado ao estudo denominado “Fisiopatologia do transtorno de humor bipolar em uma amostra de base populacional”, que obteve aprovação no protocolo 2008/108.

4.12. Divulgação dos resultados

A divulgação terá como alvo dois grupos distintos, sendo eles: a comunidade de Pelotas-RS, para qual a divulgação será realizada através da publicação dos principais achados do estudo no meio de comunicação local, enquanto a comunidade científica terá acesso aos dados após a publicação de artigos e apresentação em congressos científicos. Interessados no estudo também poderão adquirir projeto e artigo final na biblioteca virtual da UCPel.

V. REFERENCIAS:

- [1] Lima MS, Tassi JL, Novo IP. Epidemiologia do transtorno bipolar. revista de psiquiatria clinica. 2005;32:15-20
- [2] CMR V, E U, MF L-C. Prevalência e característica associada a depressão: revisão de estudo epidemiológico com base populacional. Jornal Brasileiro de psiquiatria. 2002;51(3):167-82.
- [3] TA K. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. J clin psychiatry.71(6).
- [4] Alcantara I, Schmitt R, Schwarzthaupt AW, Chachamovich E, Sulzbach MFV, Padilha RTdL, et al. Avanços no diagnóstico do transtorno do humor bipolar. scielo 2003:22-32.
- [5] Moreno RA, Moreno DH, Ratzke R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. scielo 2005:39-48.
- [6] Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the Sao Paulo ECA study. Journal of affective disorders. 2005 Aug;87(2-3):231-41.
- [7] Bahls S-C. Aspectos clínicos da depressão em crianças e adolescentes: clinical features. scielo 2002:359-66.

- [8] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*. Mar 1;67(5):446-57.
- [9] Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Gasto C. Personality disorders in bipolar II patients. *The Journal of nervous and mental disease*. 1999 Apr;187(4):245-8.
- [10] Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*. 2007 Sep;41(6):523-9.
- [11] Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, Jr., da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neuroscience letters*. 2007 Jun 21;421(1):33-6.
- [12] Andreazza AC, Kauer-Sant'anna M, Frey BN, Bond DJ, Kapczinski F, Young LT, et al. Oxidative stress markers in bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2008 Dec;111(2-3):135-44.
- [13] Selek S, Savas HA, Gergerlioglu HS, Bulbul F, Uz E, Yumru M. The course of nitric oxide and superoxide dismutase during treatment of bipolar depressive episode. *Journal of affective disorders*. 2008 Apr;107(1-3):89-94.
- [14] Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Human psychopharmacology*. 2007 Mar;22(2):67-73.

- [15] Szuster-Ciesielska A, Slotwinska M, Stachura A, Marmurowska-Michalowska H, Dubas-Slemp H, Bojarska-Junak A, et al. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2008 Apr 1;32(3):686-94.
- [16] Hovatta I, Juhila J, Donner J. *Neuroscience research*. Sep 9.
- [17] Zeman M, Jirak R, Zak A, Jachymova M, Vecka M, Tvrzicka E, et al. [Features of metabolic syndrome in patients with depressive disorder]. *Casopis lekaru ceskych*. 2009;148(7):309-14.
- [18] Salvatore G, Viale CI, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, Souza DO, et al. Increased uric acid levels in drug-naive subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. Aug 16;34(6):819-21.
- [19] De Berardis D, Conti CM, Campanella D, Carano A, Di Giuseppe B, Valchera A, et al. Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2008 Jul-Sep;22(3):195-200.
- [20] pesquisas A-Abdee. Dados com base no levantamento sócio-econômico (IBOPE) www.ibege.gov.br. 2003.
- [21] Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAdS, Hallak JEC, Labate CM, AW. Z. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2001;23(3):156-9.

[22] Association. AP. DSM-IV, Manual diagnóstico e estatístico de distúrbios mentais. 3 ed São Paulo Manole.

[23] Henrique IFS, de Micheli D, Lacerda RB LL, FM. Validação da versão brasileira do teste de triagem do envolvimento com álcool, cigarro e outras substâncias (ASSIST). . Revista da Associação Médica Brasileira 2004;2(50):199-206.

V. ANEXOS

ANEXO 1 – Termo de Consentimento

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto: Fisiopatologia do transtorno de humor bipolar em uma amostra de base populacional

Informações sobre o estudo ao participante

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

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

Qual é o objetivo da pesquisa?

Com este estudo buscamos identificar algumas substâncias no sangue que podem estar relacionadas aos transtornos de humor. Para isso, será coletado sangue de pessoas com indicativo de transtornos de humor e de pessoas sem esses indícios para comparação. Assim, será possível entender melhor de que maneira essas substâncias se associam aos transtornos.

Como o estudo será realizado?

Será realizada uma coleta de sangue do seu braço, na qual será retirados 15 ml de sangue, o que não compromete a sua saúde. Esta coleta será realizada por pesquisadores da área da saúde devidamente treinados para tal função.

Quais são os riscos em participar?

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

Itens importantes:

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

O que eu ganho com este estudo?

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

Quais são os meus direitos?

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

DECLARAÇÃO:

Eu, declaro que:

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

Nome completo do paciente: _____

Assinatura do Paciente: _____

Data: ___ / ___ / _____

Assinatura do Pesquisador: _____

Anexo 2 – Encaminhamento para atendimento Psiquiátrico

ESTUDO SOBRE COMPORTAMENTOS DE SAÚDE EM JOVENS DE 18 A 24 ANOS

ENCAMINHAMENTO PSIQUIÁTRICO

Pelotas, ____ de _____ de 200__ .

Eu, _____, declaro ter recebido informações sobre os meus sintomas e por isso fui encaminhado (a) para atendimento psiquiátrico no Campus da Saúde da UCPel (antigo Hospital Psiquiátrico Olivé Leite), localizado na Av. Fernando Osório, nº. 1586.

Horários de atendimento: Terças e quintas-feiras, das 15 às 16 horas.

Assinatura da Paciente

Assinatura do Pesquisador

Observação:
_____.

Anexo 3 – Questionário sócio-demográfico

PESQUISA SOBRE COMPORTAMENTOS DE SAÚDE

Setor: ___ ___

Pessoa: ___ ___

Casa/Edifício: _____

Bloco _____

Aptº. _____

1. Sexo do entrevistado:

(1) feminino (2) masculino

2. Qual é a tua data de nascimento? ___ / ___ / ___

3. A tua cor ou raça é? (LER AS OPÇÕES)

(1) branca (2) preta (3) mulata (4) amarela (5) indígena

4. Tu estás estudando (ou estudaste) este ano?

(0) não (1) sim → Em que série tu estás? ___ série do ___ grau

SE NÃO:

5. Tu já estudaste na escola alguma vez?

(0) não → PULE PARA A PERGUNTA 6

(1) sim → Até que série completaste (foste aprovado)? ___ série do ___ grau

(8) NSA

6. Alguma vez tu trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca?

(0) não → PULE PARA A PERGUNTA 7

(1) sim

a) Que idade tu tinhas na primeira vez em que trabalhaste? ___ anos

b) Nos últimos 12 meses, tu trabalhaste recebendo dinheiro ou alguma coisa em troca?

(0) não (1) sim (8) NSA

c) Estás trabalhando atualmente? (0) não (1) sim (8) NSA

7. Na tua casa tem: (LER AS OPÇÕES)

setor ___

casa _____

bl ___

ap _____

peessoa _____

sexo ___

dnasc ___ / ___

cpela ___

estano ___

serie ___

grau ___

estvez ___

nserie ___

ngrau ___

trabdin ___

idtrab ___

trab12 ___

trabatu ___

	Quantidade de itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4 ou +
Rádio	0	1	2	3	4 ou +
Banheiro	0	1	2	3	4 ou +
Automóvel	0	1	2	3	4 ou +
Empregada mensalista	0	1	2	3	4 ou +
Aspirador de pó	0	1	2	3	4 ou +
Máquina de lavar	0	1	2	3	4 ou +
Vídeo cassete e/ou DVD	0	1	2	3	4 ou +
Geladeira	0	1	2	3	4 ou +
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	2	3	4 ou +

b) Qual a escolaridade do chefe da família? (*Chefe da família = pessoa de maior renda*)

(0) analfabeto / primário incompleto

(1) primário completo / ginásial incompleto

(2) ginásial completo / colegial incompleto

(3) colegial completo / superior incompleto

(5) superior completo

Primário = 1ª a 5ª série

Ginásial = 6ª a 8ª série

8. Quais são as pessoas que moram na tua casa?

Pai: (0) não (1) sim

Mãe: (0) não (1) sim

Companheiro (a): (0) não (1) sim

Irmãos (ãs): (0) não () sim, quantos? ___

Filhos (as): (0) não () sim, quantos? ___

Outras pessoas: (0) não () sim, quantos? ___

tv ___

radio ___

banh ___

aut ___

mens ___

aspir ___

maqlav ___

vidvd ___

gelad ___

freez ___

eschef ___

mpai ___

mmae ___

mcomp ___

nirmaos ___

nfilhos ___

noutros ___

Agora gostaria de te perguntar sobre doenças clínicas que tiveste durante a vida.

1. Você já teve alguma destas doenças? (atual e passada)

- | | | | | |
|---|---------|---------|-------------|-------------|
| a) Infecção SNC (Poliomielite, encefalite, meningite) | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencaa ___ |
| b) Infecção freqüente da garganta | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencab ___ |
| c) Coma | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencac ___ |
| d) Convulsão/ataques | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencad ___ |
| e) Ferimentos na cabeça (com perda de consciência) | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencae ___ |
| f) Enxaqueca | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencaf ___ |
| g) Asma | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencag ___ |
| h) Diabetes | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencah ___ |
| i) Hipotireoidismo | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencaj ___ |
| j) Hipertireoidismo | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencak ___ |
| k) Febre Reumática | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencal ___ |
| l) Derrame cerebral | (0) Não | (1) Sim | (9) Não sei | doencam ___ |

2. Você é portador de alguma doença não perguntada?

(0) Não (1) Sim, quais?

Doença 1: _____ (88) Não se aplica

Doença 2: _____ (88) Não se aplica

Doença 3: _____ (88) Não se aplica

3. Você tem filhos? (00) Não () Sim, quantos? ___ filhos

4. Há alguém com história de doença psiquiátrica na tua família?

(0) Não (1) Sim

doencaa ___

doencab ___

doencac ___

doencad ___

doencae ___

doencaf ___

doencag ___

doencah ___

doencaj ___

doencak ___

doencal ___

doencam ___

doencan ___

doencao ___

outrad ___

doencam ___

doencan ___

doencao ___

doencao ___

doencao ___

doencao ___

doencao ___

doencao ___

qfilhos ___

psiqfam ___

NÍVEIS DE ÁCIDO ÚRICO SÉRICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR E DEPRESSÃO

Carolina David Wiener¹, Karen Jansen¹, Pedro VS Magalhães², Ricardo Tavares
Pinheiro¹, Flávio Kapczinski², Ricardo Azevedo da Silva¹, Jean Pierre Oses^{1*}

1 Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica
de Pelotas, Pelotas, Brasil

2 Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia – Medicina Translacional, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

***Autor Correspondente:**

Dr. Jean Pierre Oses

Programa de Pós-Graduação em saúde e Comportamento

Universidade Católica de Pelotas

Rua Almirante Barroso, 1202, sala 109G

Centro

Pelotas - RS – Brasil

96020-380

Telefone: +55 53 2128-8404

Fax: +55 53 2128-8298,

email: jean.pierre.oses@gmail.com

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar o nível de ácido úrico em pacientes com transtornos de humor oriundo de uma amostra de base populacional com jovens adultos (18 a 24 anos), para este fim jovens com transtorno de humor bipolar e depressão foram comparados com jovens sem histórico de transtorno de humor.

Métodos: Trata-se de um estudo de caso-controle aninhado a um estudo de base populacional, o diagnóstico foi realizado através da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID) e os níveis de ácido úrico séricos foram dosados utilizando-se kits comerciais.

Resultados: A amostra foi constituída de 216 jovens, 49 com diagnóstico de transtorno bipolar, 76 com depressão e 91 controles sem história psiquiátrica prévia, os níveis de ácido úrico entre os três grupos foram similares (controle = 4.08 ± 1.27 mg/dL, depressão = 3.78 ± 1.00 mg/dL e transtorno bipolar = 3.86 ± 1.33 mg/dL, $p= 0,251$). Quando avaliados os níveis de ácido úrico entre os episódios mania/hipomania e depressivo, observa-se uma tendência no aumento do ácido úrico no episódio maníaco/misto ($4,43 \pm 1,74$ mg/dL) e uma diminuição no episódio depressivo ($3,70 \pm 0,99$ mg/dL) quando comparados aos jovens do grupo controle ($4,08 \pm 1,27$ mg/dL)($p= 0,106$).

Conclusão: Os níveis de ácido úrico não foram significativos entre os grupos diagnósticos, porém os níveis de ácido úrico apresentaram uma tendência para o aumento nos episódios maníacos e/ou mistos e uma diminuição no episódio depressivo, com estes resultados podemos observar que os níveis de ácido úrico nos transtornos de humor podem estar alterados de acordo com a manifestação dos sintomas

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study was evaluate uric acid level in a population-based sample of young adults (18 to 24 years old). People with bipolar and depression disorder were compared with healthy psychiatric subjects without a history of mood episodes.

Methods: Case-control study nested in a population-based sample. The diagnosis was confirmed with the Structured Clinical Interview for DSM-IV. The uric acid was assessed by commercial kits

Results: The sample consisted of 216 subjects, 49 with diagnosis for bipolar disorder, 76 with depression and 91 population control. The uric acid levels were similar (control = 4.08 ± 1.27 mg/dL, depression = 3.78 ± 1.00 mg/dL e bipolar disorder = 3.86 ± 1.33 mg/dL, $p= 0,251$). For maniac/hippomaniac and depressive episodes, were observed a tendency to increase in acid uric levels in maniac/hippomaniac episodes (4.43 ± 1.74 mg/dL) and a decrease in depressive episodes (3.70 ± 0.99 mg/dL) when compared to control subjects (4.08 ± 1.27 mg/dL)($p= 0.106$).

Conclusion: Uric acid levels is not correlated with diagnosis group, but the uric acid level have a tendency to presented increased in manic and/ or mixed episodes and decreased in depression episode, these result observed that levels of uric acid in mood disorders are altered according to the manifestation of symptoms.

INTRODUÇÃO

Os transtornos de humor (TH) são caracterizados por manifestações afetivas consideradas inadequadas em termos de intensidade, frequência e duração. [1] Na população geral, eles atingem 18,5%, sendo a depressão o TH mais prevalente 16,5% [2, 3], entre eles encontra-se o transtorno bipolar, que apesar de menos prevalente 8,3%, tem demonstrado significativo impacto funcional. [4, 5] [6]

A depressão é caracterizada por humor persistentemente rebaixado e redução na capacidade de sentir satisfação e prazer pela vida, [7] enquanto o transtorno bipolar é marcado pela presença de episódios alternados ou simultâneos de mania ou hipomania e depressão. [8, 9] O padrão ouro do diagnóstico para os TH é a entrevista clínica através do relato de sintomas, mas existem ainda alterações biológicas que podem estar envolvidas. [9] Atualmente sabe-se que múltiplos fatores genéticos, bioquímicos e sócio-ambientais podem estar envolvidos, entretanto, os principais mecanismos biológicos são pouco compreendidos. [10]

Os transtornos de humor, tais como depressão e o transtorno bipolar são doenças neurodegenerativas. Tem sido sugerido que nestes transtornos, exista falha no mecanismo oxidante/antioxidante, e que isto leve ao desenvolvimento destas patologias. [11, 12] Assim, o estresse oxidativo tem sido implicado no envelhecimento e várias doenças neurodegenerativas. As espécies reativas de oxigênio que são gerados pelo metabolismo aeróbio e estressores ambientais podem modificar quimicamente as proteínas, alterando assim suas funções biológicas. As células possuem mecanismos de reparo de proteínas para

recuperar proteínas oxidadas, restaurando as suas funções. Se estes processos de reparo falharem, as proteínas oxidadas podem tornar-se citotóxicas. Assim, o equilíbrio (homeostase) é necessário para a sobrevivência e desempenho celulares. [13]

O ácido úrico é um produto final do metabolismo das purinas e tem sido sugerido como o antioxidante endógeno gerado em lesões cerebrais em doenças neurológicas e psiquiátricas. [14, 15] O ácido úrico está praticamente presente em todos fluidos e tecidos do corpo. Diversos achados recentes sugerem o papel do ácido úrico solúvel como um verdadeiro mediador de lesão, exercendo seus efeitos através da indução de fatores de crescimento, citocinas, hormônios e autacóides. [16, 17]

Estudos mostram alterações nos níveis de ácido úrico nos TH em amostras de conveniência, [11, 12] onde o paciente busca o serviço de atendimento ambulatorial, o que pode resultar em um viés de seleção. Sendo assim o objetivo deste artigo é verificar os níveis de ácido úrico com um dos parâmetros antioxidativo em jovens com transtorno de humor, que apresentam diagnóstico precoce de depressão e transtorno bipolar, a partir de uma amostra de base populacional.

MÉTODOS

Este é um estudo de caso-controle aninhado a um estudo transversal de base populacional com jovens de 18 a 24 anos de idade, o qual um estudo detalhado foi publicado anteriormente. [18] Resumidamente, a amostra foi constituída de 1560 jovens residentes na zona urbana de Pelotas-RS (Brasil). A

seleção amostral foi realizada por conglomerados, no período de agosto de 2007 a dezembro de 2008, considerando uma população desta faixa etária de 39.667 pessoas no recenseamento dos 448 setores do município (IBGE, 2008). A fim de garantir a amostra necessária foram incluídos de forma sistemática 89 setores censitários. Após a identificação, os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e informado e responderam a um questionário que coletou dados sócio-demográficos e uso de substâncias psicoativas, bem como uma entrevista diagnóstica estruturada a *Mini Internacional Neuropsychiatric Interview* (MINI). [19]O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UCPel.

Com uma triagem inicial pelo MINI, no estudo populacional recrutou-se 93 jovens com história passada ou atual de episódio maníaco ou hipomaníaco. Além disso, dois grupos controle foram pareados por sexo, idade e classificação sócio-econômica com os jovens que apresentaram mania ou hipomania, um foi composto por jovens sem história de transtorno afetivo, denominado controle populacional e outro grupo formado por aqueles que apresentaram depressão atual sem história pregressa de mania ou hipomania para compor o grupo controle ativo. Os três grupos totalizaram 279 jovens pareados, entretanto foi possível localizar 231 indivíduos (83% da amostra inicialmente prevista).

A fim de melhorar a confiabilidade do diagnóstico, a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID) [20] [21] foi manuseada por duas psicólogas à nível de mestrado, após treinamento no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Assim, após esta avaliação clínica alguns diagnósticos foram modificados e os jovens foram reclassificados entre os grupos.

Para avaliar sintomas depressivos e maníacos, as versões validadas da *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) [22] e *Young Mania Rating Scale* (YMRS)

[23] foram usadas, respectivamente. Informações sobre o abuso de substâncias psicoativas foram obtidas pela *Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test* (ASSIST), validado para o Português. [24] Pacientes com gota, doença inflamatória crônica, ou outras doenças associadas com hiperuricemia foram excluídas.

Após a avaliação clínica uma amostra de 10 mL de sangue foi coletada por venopuntura da fossa cúbita, em tubos *vacutainer* sem anticoagulante, com centrifugação imediata a 4000 x g por 10 min e o soro resultante dessa separação foi estocado em um ultrafreezer (-80 °C) para posterior análise no Laboratório de Neurociências Clínicas da UCPel. As amostras biológicas foram identificadas apenas por números. Os níveis de ácido úrico foram dosados através da utilização de kits comerciais, seguindo as instruções do fabricante (Katal Biotecnológica Ind. Com. Ltda., SP) e foram expressos em mg/dL.

As análises estatísticas foram realizadas pelos programas GraphPad Prism 5.0 e SPSS 13.0, ambos para Windows. Para comparação entre os grupos, utilizou-se o teste ANOVA com apresentação de médias e desvio padrão e o teste qui-quadrado com freqüências e percentil. Os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Dos 279 jovens selecionados para este estudo de caso-controle, destes 48 (17,20%) jovens foram perdidos e 15(5,38%) jovens foram recusados, totalizando um N amostral de 216 jovens. Destes, 91 pertenciam ao grupo controle, 76 a depressão maior (18 depressão passada e 58 depressão atual) e 49 eram

bipolares (29 do tipo I e 20 do tipo II). Na amostra, as variáveis foram controladas para idade e anos de instrução. O uso de medicação psiquiátrica na atualidade foi baixo, com somente 6% da amostra reportando o uso de psicofármaco. A tabela 1 apresenta as informações clínicas e demográficas da amostra.

Na figura 1 se observou que os níveis de ácido úrico entre os três grupos foram similares (controle = 4.08 ± 1.27 mg/dL, depressão = 3.78 ± 1.00 mg/dL e transtorno bipolar = 3.86 ± 1.33 mg/dL, $p= 0,251$).

Avaliando a relação do nível de ácido úrico na manifestação clínica pode-se observar que não houve diferença significativa entre os grupos ($p= 0,214$), embora a média do nível de ácido úrico dos jovens bipolares em episódio maníaco tenham uma tendência a apresentarem-se aumentados ($4,43$ mg/dL $\pm 1,74$) e os jovens com depressão atual apresentarem diminuídos ($3,76$ mg/dL $\pm 0,93$) em relação ao controle ($4,08$ mg/dL $\pm 1,27$). (Tabela 2)

Quando avaliados os níveis de ácido úrico entre os diferentes episódios no transtorno bipolar e depressão, observa-se que os níveis de ácido úrico apresentam uma tendência a estarem aumentados no episódio maníaco e/ou misto ($4,43 \pm 1,74$ mg/dL) quando comparados aos jovens do grupo controle ($4,08 \pm 1,27$ mg/dL) e aos jovens que estavam em episódio depressivo independente do diagnóstico ($3,70 \pm 0,99$ mg/dL) ($p= 0,106$) (figura 2).

DISCUSSÃO

Neste estudo caso-controle foram envolvidos 216 jovens, separado em três grupos diagnósticos: controle, depressão e bipolar. A grande maioria das recusas ocorridas neste estudo foi devido à realização de coleta sanguínea. As

perdas se deram ao fato deste estudo ser aninhado a um estudo de base populacional onde não foi possível localizar alguns jovens. Os dados epidemiológicos dos jovens constam na Tabela 1. Embora os níveis de ácido úrico não sejam significativamente diferentes entre os grupos diagnósticos (Fig. 1), os níveis de ácido úrico apresentaram um aumento nos episódios maníacos e/ou mistos e uma diminuição no episódio depressivo (figura 2). Com estes resultados podemos observar que os níveis de ácido úrico nos transtornos de humor podem estar alterados de acordo com a manifestação dos sintomas.

Neste estudo a ocorrência de episódio maníaco e/ou misto esteve relacionada a uma tendência no aumento dos níveis de ácido úrico, o qual está de acordo com achados da literatura. Machado-Vieira e colaboradores observaram um aumento no nível de ácido úrico séricos em pacientes na primeira internação com diagnóstico de transtorno bipolar em episódio de mania. Em contrapartida, no nosso estudo, os jovens estavam em estágio inicial da doença, uma vez que este estudo foi aninhado a um estudo populacional, no qual grande parte da amostra foi diagnosticada pela primeira vez, não fazia uso de psicofármaco e não passou por internação psiquiátrica. Outra hipótese, é que em função do delineamento do estudo e da inclusão de casos precoces do transtorno bipolar, nosso grupo em episódio maníaco/misto foi composto por apenas oito jovens e destes somente dois estavam em mania sem a presença de sintomas depressivos. Na mania, este aumento de ácido úrico pode ser devido a uma disfunção da transmissão adenosinérgica, e conseqüentemente uma disfunção no controle de outros neurotransmissores, uma vez que a adenosina inibe a liberação destes. [25]

Nos pacientes que apresentaram episódio depressivo, houve um efeito contrário nos níveis de ácido úrico, pois foi possível observar uma queda nos

níveis de ácido úrico neste grupo. Este mesmo efeito nos níveis de ácido foi observado em pacientes com esquizofrenia, o relevante neste trabalho, foi que os autores controlaram para idade e não observaram alterações nos níveis de ácido úrico através da dieta nestes pacientes. Além disso, neste trabalho foi observada uma tendência à diminuição dos níveis de ácido úrico no grupo bipolar/deprimido. Entretanto, os autores colocaram os pacientes bipolares e deprimidos em um mesmo grupo, o que pode ter interferido nos níveis de ácido úrico, uma vez que pacientes em episódio maníaco estão com os níveis de ácido úrico aumentados e pacientes em episódio depressivo encontram-se diminuído. [26]

Uma vez que o sistema purinérgico é um dos moduladores do sono, da atividade motora, da cognição e do humor é plausível que indivíduos em episódio maníaco apresentem uma tendência de níveis de ácido úrico aumentados e que indivíduos depressivos apresentem os níveis de ácido úrico diminuídos, entretanto dentro da faixa normal. [27]

Evidências recentes de estudos genéticos e clínicos sugerem que o ácido úrico pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia dos transtornos de humor. [28] [25] [29] Alguns estudos anteriores demonstraram um aumento do nível sérico de ácido úrico em pacientes com transtorno de humor bipolar durante episódio maníaco. [28] [25] No transtorno depressivo um estudo encontrou relação entre o diagnóstico com uma diminuição do nível sérico de ácido úrico quando comparados ao controle saudável. [29] Além disso, este fator pode estar ligado à progressão da doença em si ou a medicamentos, comorbidades, alimentação e estilo de vida.

Com os resultados obtidos neste trabalho, podemos observar uma tendência à alterações nos níveis séricos de ácido úrico em pacientes com transtornos de humor. Assim, alteração dos níveis de ácido úrico pode ser importantes marcadores, não da patologia, e sim da sintomatologia em que se encontra o indivíduo. Entretanto mais estudos são necessários para confirmar esta hipótese.

REFERÊNCIAS

- [1]Lima MS, Tassi JL, Novo IP. Epidemiologia do transtorno bipolar. revista de psiquiatria clinica. 2005;32:15-20
- [2]Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. Social psychiatry and psychiatric epidemiology. 2002 Jul;37(7):316-25.
- [3]Vorcaro CMR UE, Lima-Costa MF. . Prevalência e características associadas à depressão: revisão de estudos epidemiológicos com base populacional. . J bras psiquiatr. 2002;51(3):167-82.
- [4]Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the Sao Paulo ECA study. Journal of affective disorders. 2005 Aug;87(2-3):231-41.
- [5]Rosa AR, Reinares M, Michalak EE, Bonnin CM, Sole B, Franco C, et al. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. Value Health. Dec;13(8):984-8.
- [6]Cacilhas AA, Magalhaes PV, Cereser KM, Walz JC, Weyne F, Rosa AR, et al. Validity of a short functioning test (FAST) in Brazilian outpatients with bipolar disorder. Value Health. 2009 Jun;12(4):624-7.

- [7]Bahls S-C. Aspectos clínicos da depressão em crianças e adolescentes: clinical features. *scielo* 2002:359-66.
- [8]Alcantara I, Schmitt R, Schwarzthaupt AW, Chachamovich E, Sulzbach MFV, Padilha RTdL, et al. Avanços no diagnóstico do transtorno do humor bipolar. *scielo* 2003:22-32.
- [9]Moreno RA, Moreno DH, Ratzke R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *scielo* 2005:39-48.
- [10]Vieta E, Colom F, Martinez-Aran A, Benabarre A, Gasto C. Personality disorders in bipolar II patients. *The Journal of nervous and mental disease*. 1999 Apr;187(4):245-8.
- [11]Andreazza AC, Cassini C, Rosa AR, Leite MC, de Almeida LM, Nardin P, et al. Serum S100B and antioxidant enzymes in bipolar patients. *Journal of psychiatric research*. 2007 Sep;41(6):523-9.
- [12]Machado-Vieira R, Andreazza AC, Viale CI, Zanatto V, Cereser V, Jr., da Silva Vargas R, et al. Oxidative stress parameters in unmedicated and treated bipolar subjects during initial manic episode: a possible role for lithium antioxidant effects. *Neuroscience letters*. 2007 Jun 21;421(1):33-6.
- [13]Aiken CT KR, Wang X, Huang L. Oxidative stress-mediated regulation of proteasome complexes. *Mol Cell Proteomics* Epub ahead of print. 2011 JAN 31.
- [14]Salvadore G VC, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, Souza DO, et al. Increased uric acid levels in drug-naive subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. Aug 16;34(6):819-21.
- [15]Amaro S PA, Chamorro A. Uric acid administration in patients with acute stroke: a novel approach to neuroprotection. *Expert Rev Neurother*. 2008 feb;8(2):259-70.
- [16]Zai Fang Yu AJB-K, Y. Goodman, Mark P. Mattson. Uric acid protects neurons against excitotoxic and metabolic insults in cell culture, and against focal ischemic brain injury in vivo *Journal of Neuroscience Research*. 1 September 1998,53(5):613–25

- [17] Sánchez-Lozada LGN, Takahikob; Kang, Duk-Heec; Feig, Dan Id; Franco, Marthaa; Johnson, Richard Jb; Herrera-Acosta, Jaimea,. Hormonal and cytokine effects of uric acid. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*. January 2006;15(1):30-3.
- [18] Jansen K OL, Cardoso TD, Lima RD, Souza LD, Magalhaes PV, et al. Prevalence of episodes of mania and hypomania and associated comorbidities among young adults. *Journal of affective disorders*. 2010;2010 Elsevier B.V.
- [19] Sheehan DV JJ, Baker R, Harnett-Sheehan K, Knapp E, Sheehan M, et al. MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview - English Version 5.0.0 - DSM-IV. *Journal of Clinical Psychiatry*. 1998(59):34-57.
- [20] Association. AP. DSM-IV, Manual diagnóstico e estatístico de distúrbios mentais. 3 ed São Paulo Manole.
- [21] Del-Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAdS, Hallak JEC, Labate CM, AW. Z. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV - Versão Clínica" traduzida para o português. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2001;23(3):156-9.
- [22] MPA PM, Guelfi JD, Bourdel MC, Loo H. . FACTORIAL STRUCTURE OF THE 17-ITEM HAMILTON DEPRESSION RATING-SCALE. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1995(92):72-168.
- [23] Vilela JAA CJ, Del-Ben CM, Loureiro SR. . Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. . *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2005;38:1429-39.
- [24] Henrique IF DMD, Lacerda RB, Lacerda LA, Formigoni ML. Validation of the Brazilian version of Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST). *Revista da Associação Médica Brasileira* 2004(50):199-206.
- [25] Machado-Vieira R, Salvadore G, Viale CI, Luckenbaugh DA, Zanatto VC, Portela LV, et al. Increased uric acid levels in drug-naïve subjects with bipolar disorder during a first manic episode. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2010;34(6):819-21.

- [26]Reddy R KM, Yao JK. Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003 Aug 1;62(3):205-12.
- [27] R. Machado-Vieira DRL, D. O. Souza, F. Kapczinski. Purinergic dysfunction in mania: an integrative model. *Medical Hypotheses* 2002;58(4), 297±304
- [28]De Berardis D, Conti CM, Campanella D, Carano A, Di Giuseppe B, Valchera A, et al. Evaluation of plasma antioxidant levels during different phases of illness in adult patients with bipolar disorder. *Journal of biological regulators and homeostatic agents.* 2008 Jul-Sep;22(3):195-200.
- [29]Zeman M, Jirak R, Zak A, Jachymova M, Vecka M, Tvrzicka E, et al. [Features of metabolic syndrome in patients with depressive disorder]. *Casopis lekaru ceskych.* 2009;148(7):309-14.

Tabela 1: Características sócio-demográficas e clínicas de acordo com o diagnóstico do SCID.

Características	Distribuição da amostra (n=216)	Controle populacional (n=91)	Depressão maior (n=76)	Transtorno bipolar (n=49)
Idade	22,0 ± 2,17	22,4 ± 2,26	21,7 ± 2,01	21,7 ± 2,24
Sexo feminino	69,0% (149)	34,9% (52)	40,3% (60)	24,8% (37)
Anos de estudo	9,2 ± 3,19	9,6 ± 3,22	9,0 ± 2,76	8,8 ± 3,68
Menor classificação econômica	17,1% (37)	32,4% (12)	45,9%	21,6%(8)
Auto-relato de doença clínica	32,9% (71)	36,6% (26)	33,8% (24)	29,6% (21)
Uso atual de medicação				
Estabilizador de humor	1,4%(3)	0%(0)	2,7%(2)	2,1%(1)
Antipsicótico	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0%(0)
Antidepressivo	2,8%(6)	1,1%(1)	2,7%(2)	6,4%(3)
Benzodiazepínicos	1,4%(3)	0%(0)	1,3%(1)	4,3%(2)
Nenhum	5,7%(12)	1,1%(1)	6,7%(5)	12,8%(6)
Hospitalização psiquiátrica prévia	5,1% (11)	9,1% (1)	45,5% (5)	45,5% (5)
Abuso/dependência de tabaco	34,7% (75)	30,7% (23)	40,0% (30)	29,3% (22)
Abuso/dependência de álcool	34,7%(75)	32,0%(24)	41,3%(31)	26,7%(20)
Abuso/dependência de outra substância psicoativa	15,3% (33)	24,2% (8)	54,5% (18)	21,2% (7)
Sintomas depressivos (HDRS)	8,47 ± 8,93	1,47 ± 3,33	12,72 ± 7,88	15,02 ± 8,54
Sintomas maníacos (YMRS)	1,40 ± 3,99	0,27 ± 1,01	0,53 ± 1,55	4,89 ± 7,08
Ácido Úrico	3,92 ± 1,19	4,08 ± 1,27	3,78 ± 1,00	3,86 ± 1,32

Tabela 2: Níveis séricos de ácido úrico de acordo com a manifestação clínica (episódio atual) por diagnóstico de alteração de humor.

Manifestação clínica por diagnóstico*	N	Ácido Úrico (média e desvio padrão)
Bipolar eutímico	10	4,22 ±1,47
Bipolar em episódio maníaco (hipo) ou misto	08	4,43 ±1,74
Bipolar em episódio depressivo	31	3,59 ±1,12
Depressão passada	18	3,84 ±1,25
Depressão atual	58	3,76 ±0,93
Controle populacional	91	4,08 ±1,27
TOTAL	216	3,92 ±1,20

* P-valor = 0,214.

Figura 1

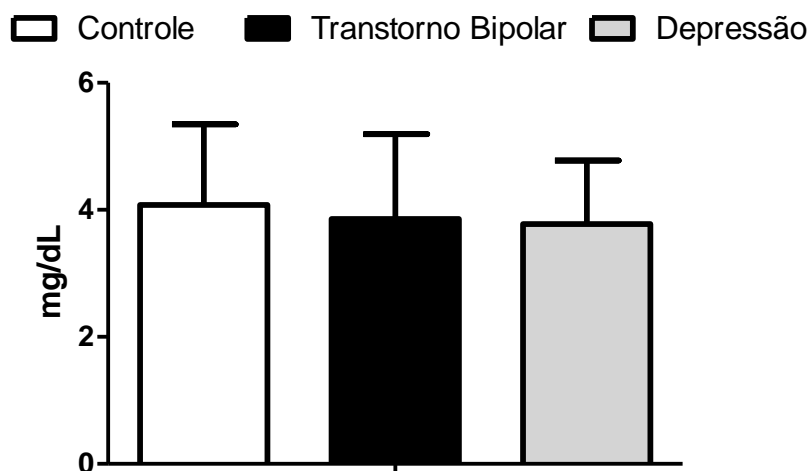


Figura 1: níveis plasmáticos de ácido úrico comparados entre os grupos de diagnóstico: controle, transtorno bipolar e depressão.

Figura 2

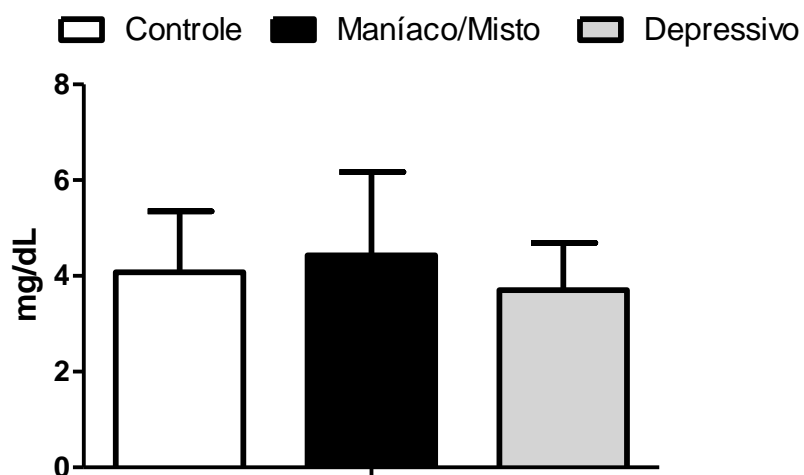


Figura 2: comparação dos níveis de ácido úrico em jovens no episódio maníaco/misto e no episódio depressivo com o grupo controle