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

ALETHEA ZAGO

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E ALCOOLISMO

Pelotas
2016

ALETHEA ZAGO

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E ALCOOLISMO

Tese apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Saúde e Comportamento.

Orientador: Prof. PhD. Jean Pierre Oses

Pelotas, 2016

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE E ALCOOLISMO

Conceito final: _____

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

_____

Prof[a.] Dr[a]. Maristela Bohlke

Universidade Católica de Pelotas

_____

Prof. Dr. Ricardo Azevedo da Silva

Universidade Católica de Pelotas

_____

Prof. Dr. Márcio Osório Guerreiro

Universidade Católica de Pelotas

Universidade Federal de Pelotas

_____

Orientador – Prof. PhD Jean Pierre Oses

Dedicatória

Dedico esta tese ao meu filho Gustavo, por me fazer pensar num futuro melhor.

Agradecimento

À minha mãe, Antonia Zago, minha fonte inspiradora para que eu quisesse seguir a carreira acadêmica.

À minha irmã Gabriela da Silva Zago, a primeira a se tornar doutora e meu braço direito em informática.

Ao meu marido, Ricardo Issler Unfried, que sempre me estimulou e me fez acreditar que eu conseguiria.

Ao meu orientador, Jean Pierre Oses, que não desistiu de mim, mesmo nos momentos mais difíceis, e que é um exemplo de pesquisador, uma mente brilhante.

RESUMO

Tese com base em estudo transversal em amostra populacional de adultos jovens, de 18 a 35 anos, realizado na cidade de Pelotas, RS. Os indivíduos estudados foram avaliados quanto a características sócio-demográficas e transtornos psiquiátricos. Foi avaliado o uso abusivo de álcool através do instrumento CAGE, utilizando os devidos pontos de corte e também a presença de transtorno de ansiedade, transtorno do humor e risco de suicídio. Foram mensurados, pelo método de ELISA, usando kit comercial, os níveis séricos das citocinas inflamatórias IL-6, IL-10 e TNF-α. Todos os dados obtidos foram considerados em dois grupos: os indivíduos com transtorno de uso de álcool e os sem uso abusivo de álcool, para fins de obtenção dos desfechos. Os desfechos principais foram: uso abusivo de álcool e sua relação com o nível sérico das citocinas inflamatórias mensuradas e a relação do transtorno de uso de álcool com transtorno de humor, ansiedade e risco de suicídio.

Palavras-chave: ansiedade, alcoolismo, biomarcadores, IL-6, IL-10, TNF-α.

ABSTRACT

Thesis based on cross-sectional study in a population sample of young adults 18 to 35 years, in the city of Pelotas, Brazil. The study subjects were assessed for socio-demographic and psychiatric disorders characteristics. It evaluated the abuse of alcohol by CAGE instrument using the appropriate cut offs and also the presence of anxiety disorder, mood disorder and risk of suicide. Were measured by ELISA using a commercial kit, serum levels of inflammatory cytokines IL-6, IL-10 and TNF-α. All data were considered in two groups: individuals with disorders of alcohol and without alcohol abuse, for the purpose of obtaining the outcomes. The main outcomes were: alcohol abuse and its relationship with serum levels of inflammatory cytokines and measured the relationship of alcohol use disorder with mood disorder, anxiety and suicide risk.

.

Keywords: alcohol use disorder, anxiety, biomarkers IL-6, IL-10, TNF-α.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Relationship between proinflammatory cytokines (IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-10). The IL-6/IL-10 ratio was increased in the alcohol use disorder group when compared with subjects CAGE<2 (median: 0.70 (0.52 to 0.93); 0.28; median: (0.20 to 0.36); respectively, $p \leq 0.001$). *** $p \leq 0.001$. 56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Artigo 1, table 1: Socio-demographic and clinical characteristics of the sample. 48

Tabela 2 – Artigo 1, table 2: Factors associated to alcohol abuse among young adults. 49

Tabela 3 – Artigo 2, table 1: Distribution of sample, median of IL-6, IL-10 and TNF-α levels with interquartile according to demographic and socioeconomic characteristics, tobacco use and alcohol dependence. 55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAGE	Instrumento para avaliação de uso abusivo de álcool/alcoolismo, cada letra corresponde a uma palavra chave avaliadora do transtorno(C de cut-down, A de anoyed, G de guilty e E de eye-opener)
DSM	Manual de Transtornos Mentais
SNC	Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO..... 14

PROJETO..... 15

1 IDENTIFICAÇÃO..... 16

1.1 Título 16

1.2 Doutoranda..... 16

1.3 Orientador 16

1.4 Instituição 16

1.5 Curso 16

1.6 Linha de pesquisa 16

1.7Data 16

2 INTRODUÇÃO 17

3 OBJETIVOS 25

4 HIPÓTESES 26

5 REVISÃO DE LITERATURA 27

6 MÉTODO 30

6.1 Delineamento 30

6.2 Participantes 30

6.3Análise dos dados..... 30

6.4Aspectos éticos 31

6.5 Cronogrma 32

6.6 Orçamento 32

7 REFERÊNCIAS 33

8 ARTIGO1..... 36

9 ARTIGO 2..... 51

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS OU CONCLUSÃO..... 59
ANEXOS 60

APRESENTAÇÃO

Tese de doutorado tendo como tema geral Transtornos de Ansiedade e Alcoolismo, visando a avaliar a associação entre ambos e sobre a relação do transtorno do uso de álcool com marcadores inflamatórios. O volume é composto pelo projeto e por dois artigos sobre os temas supracitados.

O tema escolhido engloba elementos de Saúde Mental e Comportamento, que são linhas de pesquisa muito importantes na instituição. Além disso, segue também para a linha de pesquisa em marcadores biológicos, no caso as citocinas, importantes elementos efetores ou colaboradores de vários processos orgânicos, notadamente no sistema imune.

PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Transtornos de Ansiedade e Alcoolismo

1.2 Doutoranda: Alethea Zago

1.3 Orientador: Prof. Dr. Jean Pierre Oses

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Doutorado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Biomarcadores de Injúria Cerebral

1.7 Data: outubro de 2016**.**

2. INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos sobre alcoolismo revelam que aproximadamente dois bilhões de pessoas usam álcool em todo o mundo. Destas, 76 milhões possuem pelo menos um distúrbio ocasionado pelo uso do álcool. O impacto do hábito do consumo de álcool é extremamente negativo e associado com uma série de prejuízos, tanto no âmbito clínico como psiquiátrico. Clinicamente, citam-se cirrose hepática, neoplasias (hepatocarcinoma, neoplasia de esôfago, neoplasia gástrica), varizes esofágicas, pancreatite, diabetes e outras. Em nível psiquiátrico, a literatura mostra uma elevada porcentagem de comorbidades com transtornos de humor e/ou ansiedade, fato que se traduz em um pior prognóstico e em dificuldades em aderência ao tratamento[1].

O Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (DSM) define dependência ao álcool como uma doença mental com expressivas deficiências clinicamente relevantes e limitações funcionais. A dependência ao álcool não está ligada somente a incapacidades, mas também à alta taxa de mortalidade, mesmo em adultos jovens. Apesar da alta mortalidade e de outros problemas associados, a taxa de tratamento desses pacientes tem sido persistentemente baixas na Europa. As razões para o baixo tratamento não são completamente conhecidas, mas provavelmente incluem fatores dos próprios pacientes (adesão), questões sociais/ambientais e relacionadas aos próprios serviços de saúde[2].

Resultados de um estudo da Organização Mundial de Saúde, em sete países da Europa, em centros de atenção primária, mostram que o reconhecimento da dependência ao álcool é baixo pelos clínicos gerais. Quanto mais grave o distúrbio e maiores suas

consequências, mais facilmente é reconhecido. Mesmo assim, muitos pacientes que são identificados têm receio em receber intervenção profissional, em parte porque não querem receber tratamento e em parte porque os profissionais de saúde têm dificuldade em encaminhá-los para serviços de referência ou inabilidade em tratá-los eles mesmos[2].

Os transtornos de ansiedade comumente são encontrados como em coocorrência com transtornos do uso do álcool. Teorias etiológicas para explicar essa comorbidade são frequentemente baseadas em modelos causais nos quais a ansiedade resulta em uso abusivo de álcool, embora o uso de álcool possa também levar à ansiedade. Uma explicação frequente para a comorbidade com transtorno de ansiedade primário é que o álcool seria utilizado para se automedicar e para aliviar os sintomas de ansiedade. Essa hipótese é sustentada pelo conhecimento dos mecanismos neuroquímicos do álcool que afetam os receptores gama-aminobutíricos em uma maneira que lembra a classe de benzodiazepínicos[3].

Alguns investigadores encontraram evidências fracas de que beber reduz a ansiedade. Himle et al não encontraram um efeito de uma dose de álcool no nível de ansiedade social fóbica, quando comparado com o placebo. Já Abrams et al encontraram um efeito farmacológico direto do álcool em reduzir a ansiedade social. Há uma quantidade muito pobre de pesquisas abordando a automedicação da ansiedade com a ocorrência de dependência ao álcool, particularmente os de base populacional[3].

Ambos os transtornos – ansiedade e dependência ao álcool - são altamente prevalentes na população em geral e o impacto da sua coocorrência tem sido amplamente investigado em estudos populacionais. Análises de amostras populacionais,

como o *National Co-morbidity Survey*, mostraram uma prevalência anual da comorbidade ansiedade/dependência ao álcool estimada em 11,6%[4].

Indivíduos com os dois transtornos associados – transtorno de ansiedade generalizado e transtorno de uso de álcool possuem desfechos clínicos piores do que aqueles com somente transtorno pelo álcool. Mas, apesar desse conhecimento, pouco se sabe sobre aspectos mais detalhados desta associação, como o padrão de envolvimento com o álcool entre os indivíduos com sintomas de transtorno de ansiedade generalizado e a implicação dessa comorbidade para com os desfechos funcionais associados à saúde[4].

Vários estudos epidemiológicos conduzidos nos últimos 20 anos mostraram, de forma consistente, que os transtornos de ansiedade e os transtornos de uso de substâncias coocorrerem mais frequentemente do que o que seria o esperado pela acaso somente. O estudo NE-SARC (*National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions*), com mais de 43.000 participantes, revelou que 17,7% dos participantes com algum transtorno de uso de substância no último ano também preencheram critério para um transtorno de ansiedade independente (não atribuído à abstinência ou intoxicação) e 15% dos com história de ansiedade no último ano possuíam pelo menos uma ocorrência de transtorno de uso de substância[5].

De acordo com o DSM, a associação entre ansiedade e uso abusivo de álcool é menos intensa do que a com uso abusivo de drogas (OR de 2,8), mas mesmo assim com um *odds ratio* para o álcool de 1,7. O OR é maior para abuso do que para dependência para algumas drogas e maior para mulheres do que homens[5].

Por causa da sobreposição de sintomas e das dificuldades diagnósticas, as estimativas da coocorrência de ansiedade e uso/abuso de drogas/álcool são variáveis e dependentes dos critérios utilizados. Em uma grande amostra de pacientes com uso abusivo de drogas em clínicas de tratamento, Bakken et al encontraram 80% dos indivíduos com coocorrência de pelo menos um transtorno de ansiedade[5].

A dificuldade em definir claramente o diagnóstico é um dos maiores desafios na coocorrência de ansiedade e transtorno de uso de substâncias. A ansiedade é comum durante a retirada/abstinência da substância em uso. A observância dos sintomas que o paciente apresenta durante a abstinência ao longo do tempo pode ser uma maneira de tentar diferenciá-los dos sintomas de ansiedade atribuídos a uma comorbidade[5].

Em estudos no Reino Unido, 44% dos pacientes em clínicas psiquiátricas também possuem um diagnóstico de abuso de substância. Cerca de 75% de pacientes em serviços para desordens específicas de uso de drogas e em torno de 85% dos pacientes com transtornos do álcool possuíam também um transtorno de ansiedade ou humor. A associação destas duas doenças torna o tratamento destes pacientes mais desafiador devido a necessidades terapêuticas competitivas por esses indivíduos, Como resultado, são apontadas falhas na qualidade do cuidado oferecido a esses pacientes e há então um risco aumentado de recaída e de outros eventos adversos de saúde[6].

O tratamento de abuso de substâncias, especialmente quando integrado com tratamentos psiquiátricos, tem mostrado resultados promissores em melhorar o desfecho de pacientes com comorbidade de abuso de substâncias e transtorno psiquiátrico. Mas ainda pouco se sabe sobre os padrões e quais barreiras são encontradas no cuidado

desses pacientes com comorbidades em cenários na comunidade, fora de clínicas psiquiáricas[6].

Indivíduos com transtornos mentais possuem uma expectativa de vida dramaticamente menor quando comparados com a população em geral, variando de 3 a 30 anos de vida perdidos. O risco de morte para pacientes com depressão é 1.5-1.8 vezes maior e para transtornos de abuso de álcool e outras substâncias, 2.6 vezes maior. A maioria das mortes acontece por causas naturais, como doenças cardiovasculares e câncer. Mesmo sabendo-se que o tabagismo e a obesidade frequentemente estão associados a essas condições, os mecanismos exatos que contribuem para esse aumento de mortalidade por causas naturais são desconhecidos. Estudos populacionais com amostras grandes são necessários para elucidações desses fatos[7].

Um destaque tem sido dado aos fatores neurobiológicos e ao papel das citocinas nos transtornos psiquiátricos, incluindo o alcoolismo. Achur et al fazem uma revisão sobre o que são biomarcadores e seu papel nas doenças psiquiátricas. Citocinas como TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e MCP-1 podem ser reguladas pelo álcool e pelo dano tecidual induzido pelo álcool. Mas as citocinas podem ser alteradas, no indivíduo sob uso crônico de álcool, por outras variáveis como desnutrição, sexo, uso concomitante de outras drogas. Os autores concluem que mais estudos são necessários nesta área e também, ao mesmo tempo, que as citocinas podem se tornar, em combinação com outras proteínas circulantes, boas ferramentas para um acurado diagnóstico do consumo de álcool e dos danos teciduais pelo álcool[8].

O abuso de álcool induz a micróglia a liberar citocinas pró-inflamatórias como IL-6 e TNF-α, aumentando a inflamação e o dano neuronal[9,10]. Para reduzir a liberação de citocinas pró-inflamatórias, o sistema imune libera citocinas imunossupressoras, como IL-10. Entretanto, o desequilíbrio nos níveis de citocinas pode levar a uma reação insuficiente do sistema imune à manifestação de doenças, fato documentado recentemente em modelos com animais[11]. Os estudos mostram que alterações no balanço inflamatório podem estar envolvidas no alcoolismo. Os transtornos associados ao uso de álcool são frequentemente subdiagnosticados e se mostram um desafio em termos de acompanhamento e tratamento. A combinação de múltiplos biomarcadores pode aumentar a sensibilidade e especificidade dos testes bioquímicos, melhorando a detecção precoce e consequentemente o sucesso do tratamento.

Heberlein et al, em 2014, publicaram um estudo no qual avaliaram 30 homens com dependência ao álcool quanto aos níveis de IL-6 e TNF-α durante a retirada do álcool, comparando-os com um grupo controle. Concluíram que a IL-6 aumenta significativamente no primeiro dia, caindo durante os próximos dias da retirada e o TNF-α também aumenta no primeiro dia, permanecendo elevado. Associaram também o aumento da IL-6 com fissura pelo álcool, depressão e ansiedade, mensurados no primeiro dia. Concluíram que as alterações nos níveis de IL-6 e TNF-α são bons marcadores de consumo de álcool[12].

Referências

1 Donadon MF, Osório FL. Personality traits and psychiatric comorbidities in alcohol dependence. Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2016) 49(1): e5036.

2 Rehm J, Allamani A, Elekes Z. Alcohol dependence and treatment utilization in Europe – a representative cross-sectional study in primary care. BMC Family Practice (2015) 16:90.

3 Crum RM, La Flair L, Storr CL. Reports of drinking to self-medicate anxiety symptoms: longitudinal assessment for subgroups of individuals with alcohol dependence. Depress Anxiety. 2013 February ; 30(2): 174–183.

4 Cullen BA, La Flair LN, Storr CL. Association of comorbid generalized anxiety disorder and alcohol use disorder symptoms with health-related quality of life: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. J Addict Med. 2013 Nov-Dec;7(6):394-400.

5 Brady KT, Haynes LF, Hartwell KJ. Substance use disorders and anxiety: a treatment challenge for social workers. Soc Work Public Health . 2013 ; 28(0): 407–423.

6 Kauffmann CN, Chen L, Crum RM. Treatment Seeking and Barriers to Treatment for Alcohol Use in Persons with Alcohol Use Disorders and Comorbid Mood or Anxiety Disorders. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. 2014 September; 49(9): 1489–1499.

7 Markkula N, Härkänen T, Perälä J. Mortality in people with depressive, anxiety and alcohol use disorders in Finland. British Journal of Psychiatry (2012) 200, 143–149.

8 Vrana, K. Circulating Cytokines as Biomarkers of Alcohol Abuse and Alcoholism. J Neuroimmune Pharmacol. 2010 March; 5(1): 83-91.

9 Rajayer SR, Jacob A, Yang W. Cold-Inducible RNA-Binding Protein Is an Important Mediator of Alcohol-Induced Brain Inflammation. PlosOne. November 2013 Volume 8 Issue 11.

10 Chaturvedi LS, Zhang P, Basson MD. Effects of extracellular pressure and alcohol on the microglial response to inflammatory stimulation. American journal of surgery 204: 602-606.

11 Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A Review: Inflammatory Process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines. The Scientific World Journal Volume 2012, Article ID 756357.

12 Heberlein A, Käser M, Rhein M. TNF-α and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? Alcohol. 2014 Nov;48(7):671-6.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a associação entre alcoolismo com transtornos de ansiedade e citocinas inflamatórias.

3.2 Específicos

Artigo um: identificar a associação de transtorno do humor, ansiedade e risco de suicídio com transtorno de uso de álcool.

Artigo dois: avaliar o nível sérico de citocinas inflamatórias e transtorno de uso de álcool.

4. HIPÓTESES

- Transtornos de uso de álcool possuem elevada comorbidade com transtornos de humor e de ansiedade.
- Os transtornos de uso de álcool são mais frequentes em indivíduos do sexo masculino, de baixa escolaridade.
- Os transtornos de uso de álcool são mais comuns entre fumantes e/ou usuários de drogas ilícitas.
- A prevalência de alcoolismo é em torno de 10%.
- Há uma diferença nos níveis séricos de IL-6, IL-10 e TNF-α entre os indivíduos com transtorno de uso de álcool e não abusadores.

5. REVISÃO DE LITERATURA

5.1 Método Utilizado

O método utilizado para a busca de artigos foi realizado por meio das plataformas *Pubmed*, e Bireme, com a inserção dos seguintes *MeshTerms*: transtorno do uso de álcool, ansiedade, citocinas. Foram também consultados o Manual de Transtornos Mentais DSM-V e dados obtidos no site da Organização Mundial de Saúde.

5.2 Fundamentação Teórica

O consumo de álcool é altamente prevalente em todo o mundo e resulta em várias consequências negativas para a saúde e qualidade de vida das pessoas, especialmente na população jovem[1]. Grant et al, em 2004, evidenciaram que o transtorno de uso de álcool seria uma das desordens mais frequentemente diagnosticadas, com uma prevalência em um ano de 8,5%[2]. O uso abusivo de álcool é responsável por cerca de 3% de todas as causas de morte, colocando-se próximo ao tabaco como uma das maiores causas preveníveis de disfunção e morte[3].

Com relação ao comportamento de adultos jovens quanto ao uso de álcool, em 2013, estudo publicado no Samhsa (*Substance Abuse and Mental Health Services Administration, US*) encontrou 37,9% de relato de consumo excessivo de álcool e pelo menos em uma ocasião no último mês[4]. Vários estudos também demonstraram altas prevalências de fumo ou uso de drogas entre indivíduos que bebem muito ou abusam do álcool frequentemente[5,6].

A coocorrência de transtorno de uso de álcool com transtornos de ansiedade e humor é elevada em adultos jovens e associa-se com custos pessoais e sociais substanciais. Em estudo conduzido por Grant et al, com adultos em tratamento para transtorno de uso de álcool, 40% possuíam diagnóstico de pelo menos um transtorno de

humor atual e 30% de transtorno de ansiedade atual. O diagnóstico de transtorno de humor ou ansiedade concomitante ao transtorno de uso de álcool torna-se complicado porque muitos sintomas, como os de intoxicação, por exemplo, são semelhantes aos sintomas dos transtornos de ansiedade e humor[7].

Em pessoas com transtorno de uso de álcool, além de transtornos de ansiedade e humor, também podem ser problemas, muitas vezes graves, os comportamentos violentos e as tentativas de suicídio[8]. De acordo com Sher et al, alcoólatras têm 60 a 120 vezes mais chances de atentarem contra a própria vida do que a população em geral[9]. Estudos também demonstram que a cada 100 casos de suicídio consumados, 85 destes aconteciam com indivíduos que apresentavam como comorbidade depressão e/ou alcoolismo[10]. Pessoas com transtorno de uso de álcool, sempre que apresentarem qualquer sintoma depressivo, devem ser avaliados quanto ao risco de suicídio, para que possam receber um tratamento mais amplo e adequado, segundo Cornelius et al.

Nos dias atuais, o diagnóstico de alcoolismo tem sido baseado em sinais clínicos e em marcadores de dano periférico, os quais, infelizmente, não são sensíveis ou específicos o suficiente para determinar os efeitos do uso abusivo de álcool no SNC (Sistema Nervoso Central)[11,12].

O consumo de álcool leva a mudanças neuroadaptativas, além de modificações no sistema imune, predispondo a infecções[13]. O uso abusivo de álcool tem sido relacionado a um aumento na atividade imune no SNC(Sistema Nervoso Central), o que contribui para o processo de neurodegeneração e de função neurológica prejudicada[14]. O sistema imune tem um importante papel no SNC em relação à sobrevivência e morte neuronal[15,16].

Recentemente, muitos estudos sugerem o envolvimento de citocinas inflamatórias na fisiopatologia de vários transtornos neurológicos e psiquiátricos, como

o alcoolismo[17]. O uso abusivo de álcool induz a micróglia a liberar citocinas como IL-6 e TNF-α, aumentando a inflamação e o dano neuronal[18,19]. O sistema imune, em contrapartida, para reduzir essa liberação de citocinas pro-inflamatórias, libera citocinas imunossupressoras, como a IL-10. Mas, o desequilíbrio entre os níveis de citocinas pode levar a uma inibição da reação imune normal à manifestação de doenças[20], o que foi recentemente demonstrado em modelos experimentais com animais[14,21]. Além do mais, esses estudos indicam que as mudanças no balanço inflamatório podem estar envolvidas no alcoolismo.

Os transtornos de uso de álcool são frequentemente pouco diagnosticados e carregam consigo uma grande dificuldade em monitoramento e tratamento. A combinação de biomarcadores pode aumentar de forma significativa a sensibilidade e especificidade dos testes bioquímicos, contribuindo para uma detecção mais precoce e, consequentemente, a um maior sucesso no tratamento.

6 METODOLOGIA

6.1 Delineamento: Trata-se de um estudo transversal de base populacional intitulado "Estudo de temperamento e transtornos psiquiátricos na interface entre psiquiatria, psicologia e neurociências".

6.2 Participantes: O estudo envolverá 2348 adultos jovens de 18 a 35 anos, residentes na zona urbana de Pelotas-RS, iniciado em junho de 2011. A seleção amostral foi realizada por conglomerados em múltiplos estágios, para tal, 86 setores censitários foram sorteados sistematicamente e os domicílios entre os setores foram identificados com um pulo sistemático de cinco casas. Após a identificação dos sujeitos dentre os domicílios sorteados, os mesmos foram convidados a participar do estudo.

6.4 Análise de dados: A coleta de dados será composta por um questionário autoaplicável com questões sociodemográficas.

Para avaliação dos transtornos mentais e tentativa de suicídio os sujeitos serão avaliados por uma entrevista diagnóstica – *Mini International Neuropsychiatric Interview (*M.I.N.I.) (Sheeham et al., 1998)[33] – estruturada de acordo com os critérios do DSM-IV e CID-10. Para avaliar abuso de álcool, os participantes também responderam ao questionário CAGE, que pergunta sobre 4 consequências de beber, e é um teste de triagem validado por abuso e dependência de álcool (Buchsbaum et al., 1992). Resumidamente, os pacientes marcam 1 ponto para cada "sim" no questionário CAGE e "0" pontos se todas as perguntas são respondidas "não". A pontuação de 2 ponots ou mais (CAGE $\geq$ 2) é geralmente considerado como um positivo para o abuso e

/ ou dependência de uma moderada a doença do uso do álcool grave (Bradley et al., 1998).

6.5 Aspectos éticos: Todos os indivíduos que aceitarem participar desde estudo assinarão a um termo de consentimento livre e esclarecido e quando diagnosticados qualquer transtorno, serão encaminhados para tratamento médico.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo seres humanos da Universidade Católica de Pelotas sob o protocolo de Número 2010/15.

6.6 Cronograma

Atividade	Jan-Jun 2013	Jul-Dez 2013	Jan-Jun 2014	Jul-Dez 2014	Jan-Jun 2015	Jul-Dez 2015	Jan-Jun 2016	Jul-Dez 2016
Revisão Bibliográfica								
Elaboração do Projeto								
Coleta de dados								
Análise Bioquímica								
Análise dos dados								
Elaboração da Tese								
Apresentação da dissertação								

6.7 Orçamento

Despesas	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
Kit para dosagem de IL-6 humano	**02**	**9.000,00**	**9.000,00**
Kit para dosagem de IL-10 humano	**02**	**9.000,00**	**9.000,00**
Kit para dosagem de TNF-α	**02**	**9.000,00**	**9.000,00**
Material de coleta de amostras e análises bioquímicas (microtubos, ponteiras e microplacas)	**--**	**1.000,00**	**1.000,00**
Reagentes de grau analítico	**--**	**1.000,00**	**1.000,00**
Total			**30.000,00**

7. REFERÊNCIAS

1 Wang L, Lee I, Manson JE. Alcohol Consumption, Weight Gain, and Risk of Becoming Overweight in Middle-aged and Older Women. Arch Intern Med. 2010 March 8; 170(5): 453–461.

2 Grant BF, Stinson FS, Dawson DA. Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(4):361-368.

3 Guilbert JJ. The World Health Report 2006: working together for health. Educ Health(Abingdon). 2006 Nov;19(3):385-7.

4 Samhsa publications(U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Center for Behavioral Health Statistics and Quality). Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings.

5 Harrison EL, McKee SA. Non-daily smoking predicts hazardous drinking and alcohol use disorders in young adults in a longitudinal U.S. sample. Drug Alcohol Depend. 2011 October 1; 118(1): 78–82.

6 Gubner NR, Kozar-Konieczna A, Szoltyesk-Boldys I. Cessation of alcohol consumption decreases rate of nicotine metabolism in male alcohol-dependent smokers. Drug Alcohol Depend. 2016 Jun 1;163:157-64.

7 Grant BF, Stinson FS, Dawson DA. Prevalence and Co-occurrence of Substance Use Disorders and Independent Mood and Anxiety Disorders. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Am J Addict. 1995;4107-117.

8 Raimo EB, Schuckit MA. Alcohol dependence and mood disorders. Addict Behav. 1998 Nov-Dec;23(6):933-46.

9 Sher L. Alcoholism and suicidal behavior: a clinical overview. Acta Psychiatr Scand. 2006 Jan;113(1):13-22.

10 Pompili M, Serafini G, Innamorati M. Suicidal behavior and alcohol abuse. Int J Environ Res Public Health. 2010 Apr;7(4):1392-431.

11 Achur RN, Freeman WM, Vrana KE. Circulating cytokines as biomarkers of alcohol abuse and alcoholism. J Neuroimmune Pharmacol 5: 83-91.

12 Hashimoto E, Riederer PF, Hesselbrock VM. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: Biological markers for alcoholism**.** World J Biol Psychiatry 14:549-564.

13 Bird MD, Kovacs. Nutrition and Physical Activity in Inflammatory Diseases. Alcohol 42: 237-247.

14 Kane CJM, Phelan KD, Douglas JC. Effects of Ethanol on Immune Response in the Brain: Region-Specific Changes in Adolescent Versus Adult Mice. Alcohol Clin Exp Res 38:384-391.

15 Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine Regulation of Immunity. Annual review of immunology 20: 125-163.

16 Alfonso-Loeches S, Pascual M, Guerri C. Gender differences in alcohol-induced neurotoxicity and brain damage. Toxicology. 2013 Sep 6;311(1-2):27-34.

17 Crews FT, Bechara R, Brown LA. Cytokines and alcohol. Alcohol Clin Exp Res 30: 720-730.

18 Rajaver SR, Jacob A, Yang W. Cold-Inducible RNA-Binding Protein Is an Important Mediator of Alcohol-Induced Brain Inflammation. November 1, 2013. PloSone 8: e79430.

19 Chaturvedi LS, Zhang P, Basson MD. Effects of extracellular pressure and alcohol on the microglial response to inflammatory stimulation. Am J Surg. 2012 Nov;204(5):602-6

24 Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A Review: Inflammatory Process in Alzheimer's Disease, Role of Cytokines. Scientific World Journal. 2012; 2012: 756357.

25 Kane CJ, Phelan KD, Douglas JC. Effects of ethanol on immune response in the brain: region-specific changes in aged mice. J Neuroinflammation. 2013; 10: 66.

ARTIGO 1

Mood disorder, anxiety and suicide risk among subjects with Alcohol Use Disorder: a population-based study

INTRODUCTION:

Alcohol consumption has a high prevalence in the world and it results in numerous negative consequences for health and the quality of life, especially in the young population[1]. Alcohol use disorders (AUDs) are among the most frequently diagnosed disorders, with a 12-month prevalence rate of 8.5%[2]. In 2013, 37.9% of young adults reported binge drinking (four or more drinks for women and five or more drinks for men on an occasion) at least once in the past 30 days[3]. Moreover, previous studies show higher prevalence of cigarette smoking or drugs abuse among subjects who heavily or frequently binge drinking[2, 4, 5].

Alcohol use disorders (AUDs) are highly comorbid with mood and anxiety disorders in adults and are associated with substantial societal and personal costs. In a study conducted by Grant et al., among adults seeking treatment for an AUD, 40.69% and 33.3% were diagnosed with at least one current comorbid mood disorder and anxiety disorder, respectively. The diagnosis of current mood or anxiety disorders among individuals with AUD is complicated, because many symptoms of intoxication, for example, are similar with the symptoms of mood and anxiety disorders[6].

In addition to mood disorders and anxiety that can be developed in people with AUDs, another serious problem are the violent behavior and suicide attempts[7]. Alcoholics have 60 to 120 times more probability of attacking against its own life compared to the population in general[8]. Besides that, studies demonstrate that in every 100 cases of completed suicide, 85 presents depression and/or alcoholism as comorbid[9]. Individuals with AUDs should be evaluated for the risk of suicide, whenever they presents any depressive symptoms[10], since the proper treatment can be associated with the remission of depressive symptoms, the reduction of chances of relapse, and the reduction of suicide risk. Thus, the aim of this study is to evaluate the

prevalence and associated factors, including mood disorders, anxiety and suicide risk to alcohol abuse, in a population-based sample with young adults.

METHODS:

This is a cross-sectional population-based study that identified young adults between 18 and 35 years of age. The sample consisted of 1953 participants living in the city of Pelotas, (Brazil). Sample selection was performed by clusters, in the period of June 2011 to October 2012, considering a population of 97,000 people in that age range in the current census of 448 sectors in the city. In order to ensure the necessary sample inclusion, 86 census-based sectors were systematically drawn.

The individuals were included in the sample after receiving information about the objectives of the study, and approving their participation by signing the informed consent form. Individuals who were unable to understand and/or respond to the instruments, due to physical or cognitive reasons, were excluded from the study. This study was approved by the committee of ethics in research from the Catholic University of Pelotas (UCPEL), under the Protocol number 15/2010.

Sociodemographic information was collected through a questionnaire. Socioeconomic evaluation was assessed with the National Economic Index considering material assets(12 assets) and schooling of the head of the household through principal component analysis[11].

Sociodemographic information was collected through a questionnaire. Socioeconomic evaluation was assessed with the National Economic Index considering material assets and schooling of the head of the household[11]. Concerning the anthropometric data, height was obtained using a stadiometer, while weight was

collected through the bioimpedance machine Tanita® BC-554; the Body Mass Index (BMI) was calculated based on the relation between weight and height squared (OMS). BMI was divided in two groups, normal-weight or obese/overweight individuals, considering a cutoff point of 25. Moreover, The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) version 8.0 evaluated practice of leisure-time physical activities[12]. Participants who reported over 150 minutes of weekly physical activity were considered active individuals.

To evaluate alcohol use disorder, the participants also responded to the CAGE questionnaire, which asks about the four consequences of drinking, and is a validated screening test for alcohol abuse and dependence. Created by Ewing, it asks only four questions: (1) Have you ever felt you should cut down on your drinking? (2) Have people annoyed you by criticizing your drinking? (3) Have you ever felt bad or guilty about your drinking? (4) Have you ever had a drink first thing in the morning to stead) your nerves or to get rid of a hangover (eye-opener)?"

Validation studies in primary care populations show that the CAGE has an approximate sensitivity and specificity of 80% and 85%, respectively, when a cut-off of two or more responses is used to define a positive case of problems with use of alcohol[13]. Briefly, patients score 1 point for each “yes” on the CAGE questionnaire and “0” points if all of the questions are answered “no.” A score of 2 or more (CAGE $\geq$ 2) is usually considered to be a positive screen for the abuse and/or dependence of a moderate to severe alcohol use disorder[14]. The participants also answered about tobacco use and other illicit substance (marijuana, cocaine and crack).

In order to ascertain psychiatric disorders, trained psychologists used the Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0 (MINI), according to DSM-IV criteria[15]. Respondents were questioned about the presence of chronic diseases, which included

systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, heart disease, lung disease, cancer, renal disease and thyroid dysfunction.

In this study, the following independent variables were considered: sex, skin color, age, marital status, employment, economic indicator, tobacco use, illicit drug use, anxiety disorder, mood disorder, and chronic disease. The outcome was alcohol use / abuse.

Statistical analyses were performed using the Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 22.0 and Stata 13.0. Initially, data was described by absolute and relative frequency (Table 1). T-Test and $\chi 2$ test were used for comparisons when appropriate. Poisson regression was used in the multivariate analysis. Confounders were considered variables associated with the alcohol abuse at a significance level of 20% or less. The association was considered significant at 5%.

RESULTS

The sample comprised of 1953 individuals with average age of 25.78 (SD: 5.21). Table 1 describes the sample according to sociodemographic characteristics, life habits and morbidity. The majority of subjects were female (54.9%) and white (75.9%). In terms of life habits, 21.7% reported tobacco use and 7.5% report the use of other illicit drugs, and only 26.5% were involved in physical activities. In terms of comorbidity, 10.6% presented some chronic disease, 27.0% presented anxiety disorder, 4.7% mood disorder and 13.% presented suicide risk.

Alcohol abuse was identified in 187 (9.6%) individuals, 5.1% among women and 15.2% among men (Table 2). In Table 2 the results of the gross analysis are presented, as well as the adjusted results for alcohol abuse and the other factors under study. In the gross analysis, the factors that were statistically significant for alcohol abuse were: sex ($p < 0.001$), ethnicity ($p = 0.035$), education level ($p = 0.015$), tobacco

use ($p < 0.001$), illicit drugs use ($p < 0.001$), anxiety disorder ($p < 0.001$), mood disorder ($p < 0.001$) and suicide risk ($p < 0.001$).

In Table 2, it is also possible to find the results of the adjusted analysis for alcohol abuse. Alcohol abuse remained more prevalent among men than women (RP: 2.97; IC95%: 2.17-4.06; $p < 0.001$), as well as among those that made use of tobacco (RP: 1.76; IC95% 1.31-2.37; $p < 0.001$) and illicit drugs (RP:1.72; IC95% 1.22-2.43; $p = 0.002$). In terms of comorbidities, alcohol abuse also remained more prevalent among those with anxiety disorder (RP: 1.66; IC95% 1.25-2.20; $p<0.001$), mood disorder (RP: 2.13; IC95% 1.46-3.11; $p < 0.001$) e suicide risk (RP: 1.52; IC95% 1.08-2.16; $p = 0.016$).

DISCUSSION

The present study evaluated the prevalence and associated factors to alcohol abuse in young adults. We found that 9.6% of individuals had alcohol abuse, which is similar to previous studies[2, 16]. Moreover, in our study, the alcohol abuse was associated to male, tobacco and illicit drugs use. We also found association with anxiety disorders, mood disorder and risk of suicide.

Several studies have discussed the relationship between alcohol use disorder (AUD) and gender, in which males are more likely than females to engage in binge drinking, and therefore, to AUD[17, 18]. Study performed in 2013 involving 6478 subjects, found that alcohol use was higher among the males, with prevalence 22%, while in females the prevalence was 9.8%[18]. In our study, the AUD was more prevalent among males. Thus, the prevalence of alcohol abuse amongst men was thrice times higher than in the women's group.

For the measurement of socioeconomic level, it was used the IEN (National Economic Index), which evaluates, in addition to the education of the household head,

12 items referents to the property acquired, some of which are, today, found in almost all of Brazilian family homes, such as refrigerator, bathroom, for example. This may have been reflected in the distribution of three groups, depending on the economic level, in our sample.

Alcohol consumption is socially acceptable and, in most cases, it is the gateway to consumption and addiction to other drugs (tobacco, marijuana, cocaine, etc.) In our sample, the most people with AUDs were smokers and⁄or used other illicit drugs. Our results are consistent with previous studies showing that prevalence of smoking and illicit drug use is higher among individuals who consume too much alcohol[19, 20].

Alcohol abuse can have negative effects on mental health, in that alcohol abuse and mood disorders frequently co-occur can be a cyclic process[2, 20, 21, 22, 23]. Individuals with mood disorders, in most cases, abuse alcohol in search of pleasure and disinihibition, through compulsive behavior, or in order to reduce emotional, behavioral, and cognitive symptoms from depression. However, the state of intoxication from the alcohol abuse can increase impulsivity and promote thoughts and feelings of hopelessness and sadness, leading to a worsening in mood disorder symptoms[24]. In our study, we find that mood disorders were possibly associated to alcohol abuse, that was similar of the findings of Pompili that alcohol could be a triggering stressor of mood disorders[9]. Moreover, having a co-morbid anxiety diagnosis or elevated sensitivity of anxiety and related sensations has been associated with increased alcohol use severity, decreased likely to seek treatment and drop out of alcohol treatment at higher rates, which is similar to our findings.

The literature is not homogeneous in the definition of the etiology of the association of alcohol use disorder and anxiety. In 1998, Merikangas et al conducted a study to try to find association between them in relation to comorbidity and familial

aggregation. They found that the onset of social phobia tends to precede alcoholism, but both would be independent in terms of family aggregation, reinforcing a very strong hypothesis in the literature, including the current one, the use of alcohol as self-medication[25].

More recently, in 2007, the same author evaluated in a population study, the specificity of family transmission of anxiety and comorbid disorders. They found, also in agreement with other authors, that would be familiar specificity for the transmission of panic disorders and social phobia and demonstrated an association of these disorders in probands and relatives. But this could not be attributed association with comorbidities such as mood disorders, anxiety and substance abuse[26].

Furthermore, alcohol abuse can increase the risk of suicide[7]. A meta-analysis conduced recently by Darvishi et al., 2015, evidence that AUD significantly increases the risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide. The authors have indicated that suicidal ideation is 2 times higher and the suicide attempt is 3 times higher than the general population. Thus, AUD was considered an important predictor of suicide. In our study, we also observed that the suicide risk was 2 times higher among individuals with alcohol abuse, being a great source of premature death.

Some limitations must be acknowledged; first, not evaluated the frequency and quantity of intake, in individuals who have abused, or are abusing, alcohol. Secondly, due to the study design, causality cannot be inferred. On the other hand our study has strengths, including the population-based design, which provides sample representativeness, also the relationship between alcohol abuse with behavioral factor such as physical activity, tobacco and drug illicit use, mood disorders, anxiety disorders, and suicide risk.

In conclusion, our study suggests that individuals with alcohol abuse were possibly associated with a higher prevalence in the psychiatric comorbidities such as mood disorders, anxiety and suicide risk. Therefore, alcohol abuse can be considered an importante predictor of psychiatric disorder, and deserve greater attention in public heath, pointing to the need for alcohol abuse prevention program.

REFERENCES

1. Lu Wang. Alcohol Consumption, Weight Gain, and Risk of Becoming Overweight in Middle-aged and Older Women. Arch Intern Med 2010 March 8; 170(5): 453–461.

2. Bridget F. Grant. Cooccurrence of 12-Month Alcohol and Drug Use Disorders and Personality Disorders in the United States. Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Arch Gen Psychiatry. 2004;61(4):361-368.

3. Samhsa, 2013. Results from the 2013 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. 2013.

4. Emily L.R. Harrison and Sherry A. McKee. Non-daily smoking predicts hazardous drinking and alcohol use disorders in young adults in a longitudinal U.S. sample. Drug Alcohol Depend 2011 October 1; 118(1): 78–82.

5. Noah R. Gubner, Aleksandra Kozar-Konieczna. Chronic heavy alcohol consumption may make it harder to quit smoking. Drug and Alcohol Dependence, 2016.

6. Crum RM, La Flair L, Storr CL. Reports of drinking to self-medicate anxiety symptoms: longitudinal assessment for subgroups of individuals with alcohol dependence. Depress Anxiety. 2013 February; 30(2): 174–183.

7. Nahid Darvishi. Alcohol-Related Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempt, and Completed Suicide: A Meta-Analysis. PlosOne May 20, 2015.

8. Sher L, Cooper TB, Mann JJ, Oquendo MA. Modified dexamethasone suppression corticotropin releasing hormone stimulation test: A pilot study of young healthy volunteers and implications for alcoholism research in adolescents and young adults. Int J Adolesc Med Health. 2006 Jan-Mar;18(1):133-7.

9. Pompili M, Serafini G, Innamorati M, Serra G, Forte A, Lester D, Ducci G, Girardi P, Tatarelli R. White matter hyperintensities, suicide risk and late onset affective disorders: an overview of the current literature. Clin Ter. 2010;161(6):555-63.

10. Cornelius JR, Clark DB, Salloum IM, Bukstein OG, Kelly TM. Interventions in suicidal alcoholics. Alcohol Clin. Exp. Res. 2004;28:89S–96S.

11. Barros AJD, Victora CG. [Indicador econômico para o Brasil baseado no censo demográfico de 2000]. Rev. Saúde Pública vol.39 no.4 São Paulo Aug. 2005.

12. Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira C, Braggion G. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. Rev Bras Ativ Fís Saúde 2001; 6(2):5-12.

13. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Welsh J, Centor RM, Schnoll SH (1992) Screening for drinking disorders in the elderly using the CAGE questionnaire. J Am Geriatr Soc 40:662–665.

14. Bradley KA, Bush KR, McDonell MB, Malone T, Fihn SD (1998) Screening for problem drinking: comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. J Gen Intern Med 13:379–388.

15. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric

interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.

16. Lhullier AC1, Moreira FP, da Silva RA, Marques MB, Bittencourt G, Pinheiro RT, Souza LD, Portela LV, Lara DR, Jansen K, Wiener CD, Oses JP. Increased serum neurotrophin levels related to alcohol use disorder in a young population sample. Alcohol Clin Exp Res. 2015 Jan;39(1):30-3.

17. Welman T, Wong JM, Le Vay R, Kader P. Librium for bed 1, a bottle of scotch for bed 2. BMJ Case Rep. 2014 Mar 11;2014. pii: bcr2013202809.

18. Cheng H, Furnham A. Correlates of adult binge drinking: evidence from a British cohort. PLoS One. 2013 Nov 13;8(11):e78838.

19. Li K, Simons-Morton B, Gee B, Hingson R. Marijuana, alcohol, and drug-impaired driving among emerging adults: Changes from high school to one year post-high school. J Safety Res. 2016 Sep;58:15-20.

20. Archie S, Boydell KM, Stasiulis E, Volpe T, Gladstone BM. Reflections of young people who have had a first episode of psychosis: what attracted them to use alcohol and illicit drugs? Early Interv Psychiatry. 2013 May;7(2):193-9.

21. Bellos S, Skapinakis P, Rai D, Zitko P, Araya R, Lewis G, Lionis C, Mavreas V. Cross-cultural patterns of the association between varying levels of alcohol consumption and the common mental disorders of depression and anxiety: secondary analysis of the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. Drug Alcohol Depend. 2013 Dec 15;133(3):825-31.

22. Theunissen MJ, Jansen M, van Gestel A. Are mental health and binge drinking associated in Dutch adolescents? Cross-sectional public health study. BMC Res Notes. 2011 Apr 4;4:100.

23. Timko C, Sutkowi A, Pavao J, Kimerling R. Women's childhood and adult adverse experiences, mental health, and binge drinking: the California Women's Health Survey. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2008 Jun 6;3:15.

24. Arias F, Szerman N. Madrid study on the prevalence and characteristics of outpatients with dual pathology in community mental health and substance misuse services. Adicciones. 2013;25(2):118-27.

25. Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity and familial aggregation of alcoholism and anxiety disorders. Psychol Med. 1998 Jul;28(4):773-88.

26. Low NC, Cui L. Specificity of familial transmission of anxiety and comorbid disorders. J Psychiatr Res. 2008 Jun;42(7):596-604. Epub 2007 Aug 15.

TABLES.

Table 1: Socio-demographic and clinical characteristics of the sample.

Variables	Sample distribution n (%) / mean ± sd
Sex	
Female	1073 (54.9)
Age	25.78 ±5.21
Ethnicity	
Caucasian	1483 (75.9)
Income	
Low	648 (33.3)
Medium	655 (33.7)
High	641 (33.0)
Education level	11.45 ± 3.46
Marital status	
Singe	1186 (60.8)
Married/living together	720 (36,9)
Separated/divorced	46 (2.4)
Currently working	1158 (59.3)
Tobacco use	421 (21.7)
Illicit drug use	146 (7.5)
Alcohol abuse	187 (9.6)
Obesity	860 (44.0)
Physical Activity	518 (26.5)
Chronic Disease	207 (10.6)
Anxiety Disorder	527 (27.0)
Mood Disorder	349 (17.9)
Suicide Risk	253 (13.0)
TOTAL	**1953 (100)**

Table 2. Factors associated to alcohol abuse among young adults.

Variables	Alcohol abuse	P-value Prevalence (CI 95%)	P-value Adjusted prevalence (CI 95%)
Sex		<0.001	<0.001
Female	54 (5.1)	-	-
Male	133 (15.2)	3.00 (2.21 – 4.07)	2.97 (2.17 – 4.06)
Age		0.957	
18 -23 years	66 (8.7)	1.02 (0.71 – 1.46)	
24- 29 years	72 (11.6)	1.36 (0.96 – 1.92)	
30-35 years	48 (8.5)	-	-
Ethnicity		0.035	0.183
White	130 (8.8)	-	-
Non white	57 (12.3)	1.39 (1.03 – 1.86)	1.21 (0.91-1.61)
Income level		0.800	
Low	64 (10.0)	1.02 (0.73 – 1.42)	
Medium	58 (9.0)	0.91 (0.65 – 1.29)	
High	63 (9.8)	-	
Education Level		0.015	0.899
Basic ou Incomplete high school	115 (8.5)	-	-
High school or Superior	72 (12.2)	1.42 (1.08 – 1.88)	1.01 (0.76-1.35)
Marital status		0.090	0.239
Single/divorced	128 (10.5)	1.30 (0.95 – 1.77)	1.19 (0.88-1.61)
Married/living together	59 (8.3)	-	-
Currently working		0.159	0.438
No	66 (8.3)	-	-
Yes	121 (10.5)	1.23 (0.92 – 1.64)	1.11 (0.84 – 1.46)
Tobacco use		<0.001	<0.001
No	116 (7.6)	-	-
Yes	71 (38.0)	2.20 (1.67 – 2.90)	1.76 (1.31 – 2.37)
Illicit drug use		<0.001	0.002
No	150 (8.4)	-	-
Yes	37 (19.8)	3.03 (2.20 - 4.16)	1.72 (1.22-2.43)
Physical activity		0.074	0.399
No	126 (8.9)	-	-
Yes	60 (11.6)	1.30 (0.97-1.7 3)	1.14 (0.83 -1.55)
Obesity		0.719	
No	90 (9.8)	-	
Yes	88 (10.3)	0.95 (0.71-1.25)	
Chronic Disease		0.096	0.283
No	174 (10.0)	1.58 (0.96 – 2.74)	1.34 (0.78 – 2.33)
Yes	13 (6.3)	-	-

Continuous Table 2

Anxiety Disorder		<0.001	<0.001
No	113 (8.0)	-	-
Yes	74 (14.2)	1.78 (1.35-2.34)	1.66 (1.25 -2.20)
Mood Disorder		<0.001	<0.001
No	130 (8.1)	-	-
Yes	57 (25.8)	2.91 (1.99-4.27)	2.13 (1.46 – 3.11)
Suicide risk		<0.001	0.016
No	142 (8.4)	-	-
Yes	45 (17.9)	2.12 (1.55 -2.88)	1.52 (1.08 – 2.16)
Total	**187 (100.0)**	**--**	**--**

ARTIGO 2

Alcohol Use Disorder and Inflammatory Cytokines in a Population Sample of Young Adults.

Manuscrito publicado no Journal of Alcoholism & Drug Dependence em 2016.

Alcoholism & Drug Dependence

Zago et al., J Alcohol Drug Depend 2016, 4:2
http://dx.doi.org/10.4172/2329-6488.1000236

Research Article Open Access

Alcohol Use Disorder and Inflammatory Cytokines in a Population Sample of Young Adults

Alethea Zago[1], Fernanda Pedrotti Moreira[1], Karen Jansen[1,5,6], Alfredo Cardoso Lhullier[2], Ricardo Azevedo da Silva[1], Jacqueline Flores de Oliveira[1], João Ricardo Carvalho Medeiros[1], Gabriela Delevati Colpo[5], Luis Valmor Portela[3], Diogo R. Lara[4], Luciano Dias de Mattos Souza[1], Jean Pierre Oses[1,5,6*] and Carolina David Wiener[1]

[1]*Programa Graduate Health and Behavior, Science Center of Life and Health, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Brazil*

[2]*Escola of Psychology, Science Center of Life and Health, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Brazil*

[3]*Programa Graduate Life Sciences: Biochemistry, Basic Sciences Institute of Health, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

[4]*Programa Graduate in Cellular and Molecular Biology, University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil*

[5]*Translational Psychiatry Program, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth) Medical School, Houston, TX, USA*

[6]*Center of Excellence on Mood Disorders, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth) Medical School, Houston, TX, USA*

[*]**Corresponding author:** Jean Pierre Oses, Neuroscience Laboratory of Clinical Graduate Program in Health and Behavior, Science Center of Life and Health, Catholic University of Pelotas, Gonçalves Chaves, 373 Room 324 Building C, Central 96015-560 Pelotas, Brazil, Tel: +555321288404; E-mail: jean.pierre.oses@gmail.com

Received date: March 21, 2016; **Accepted date:** April 24, 2016; **Published date:** April 29, 2016

Copyright: © 2016 Zago A, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Background: Alcohol abuse is followed by neuroadaptive brain changes, in addition to inducing changes in the immune system. The objective of this study was to investigate the peripheral levels of proinflammatory (IL-6, and TNF-α) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines, as well the inflammatory balance in relation to alcohol use in subjects from a young population-based sample.

Methods: This is a cross-sectional study nested in a population-based study of people aged 18–35 years, involving 629 participants. The CAGE questionnaire was used to evaluate Alcohol Use Disorder, and CAGE scores ≥ 2 were considered a positive screen for alcohol use disorder. Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF-α were measured by ELISA using a commercial kit.

Results: There was as a statistically significant increase in IL-6 ($p \leq 0.001$) and statistically significant decrease in IL-10 ($p=0.017$) serum levels in the Alcohol Use Disorder group when compared with subjects that did not abuse alcohol and that a CAGE score <2. TNF-α levels were not significantly different. There was a statistically significant difference in IL-6/IL-10 ($p \leq 0.001$). The median ratios were 0.28 (0.20 to 0.36) in the CAGE group with scores <2 and 0.70 (0.52 to 0.93) in the group with alcohol use disorder for the IL-6/IL-10.

Conclusion: Our results suggest that cytokines, especially IL-6 and IL-10, are involved in the pathophysiology of abuse and dependence of alcohol, and could be candidate markers of alcohol use disorder.

Keywords: Alcohol use disorder; Cytokines; IL-6; TNF-α; IL-10

Introduction

Alcohol consumption is widespread throughout the world and it results in numerous negative consequences for health and quality of life, especially in the young population [1-4]. Alcohol abuse is responsible for 3.2% of all deaths, placing it next to tobacco as a major preventable cause of death and disability [5]. Alcohol intake is followed by neuroadaptive changes; in addition, it induces changes in the immune system, increasing the risk of infections [6]. Nowadays, the diagnosis of alcoholism is based on clinical signs and peripheral injury markers, which, unfortunately, are not specific or sensitive enough to determine the effects of alcohol abuse on central nervous system (CNS) [7,8].

Alcohol abuse has been described to increase immune activity in the CNS, contributing to the process of neurodegeneration and impaired neurological function [9]. The immune system plays an important role in the CNS related to survival and neuronal death [10,11]. In recent years, many studies have suggested the involvement of inflammatory cytokines in the pathophysiology of several neurological and psychiatric disorders such as alcoholism [12]. Abuse of alcohol induces microglia to release proinflammatory cytokines, such as IL-6 and TNF-α, increasing inflammation and neuronal damage [13,14]. To reduce the release of proinflammatory cytokines, the immune system releases immunosuppressive cytokines, such as IL-10. However, imbalance in cytokine levels can lead to insufficient mediation or inhibition of normal immune reaction to disease manifestation [15]. This has been recently documented in animal models of chronic alcohol consumption showing an increase in proinflammatory cytokines and a decrease in anti-inflammatory cytokines (IL-10) [9,16]. Therefore, these studies indicate that changes in inflammatory balance may be involved in alcoholism. Alcohol use disorders are usually underdiagnosed and present major difficulties regarding monitoring and treatment. The combination of multiple biomarkers may

significantly increase the sensitivity and specificity of the biochemical tests, putatively helping in early detection and, consequently, therapeutic success. Given the role of cytokines in chronic alcohol exposure, the objective of this study was to investigate the peripheral levels of proinflammatory (IL-6 and TNF-α) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines, as well the inflammatory balance in relation to alcohol abuse in subjects from a young population-based sample compared to subjects that did not abuse alcohol

Materials and Method

This is a cross-sectional study nested in a population-based study of people aged 18-35 years, involving 629 participants living in the city of Pelotas, Brazil. The study was approved by the Catholic University of Pelotas's Ethics Committee (2010/15). After the subjects were identified and invited, volunteers signed an informed consent and answered to a questionnaire, which collected sociodemographic data, drug misuse and The National Economic Indicator–IEN [17]. To evaluate alcohol use disorder, the participants also responded to the CAGE questionnaire, which asks about four consequences of drinking. CAGE is a validated screening test for alcohol abuse and dependence [18]. Briefly, patients score 1 point for each "yes" on the CAGE and "0" points if all questions are answered "no". A score of 2 or more (CAGE ≥ 2) is usually considered a positive screen for alcohol use disorder. A score below 2 points (CAGE<2) constituted the subjects did not abuse alcohol [19].

For the biochemical analyses, 10 millilitres of blood were withdrawn from each subject by venepuncture into an anticoagulant-free vacuum tube after the interview. The blood was immediately centrifuged at 4,000 rpm for 10 min, and the serum was kept frozen at -80°C until analyses. Serum levels of IL-6, IL-10, TNF-α were measured using a commercial immunoassay kit (Duo Set ELISA Development, R&D Systems, Inc., USA). IL-6, IL-10, TNF-α serum levels were expressed in pg/mL. The ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-6/IL-10 ratio) provided an index for the balance between pro and anti-inflammatory status, and the ratio was considered as an index of proinflammatory activity. Statistical analyses were performed with the Statistical Program for Social Sciences (SPSS) 21.0 and Graph Pad Prism 6 software's. IL-6, IL-10, TNF-α serum levels had non-Gaussian distributions. For nonparametric data, we utilized the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests and Spearman correlation. Serum levels of cytokines were presented as median and interquartile range. A linear regression analysis was applied to control for possible confounding factors with a p value ≤ 0.2 in the bivariate analyses. Results with p values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results

Among the 629 analyzed subjects, 70 (11.1%) were identified with alcohol use disorder. Table 1 shows the sociodemographic characteristics and serum levels of cytokines (IL-6, IL-10 and TNF-α).

Characteristics	Sample Distribution	IL-6 level (pg/mL)	IL-10 level (pg/mL)	TNF-α level (pg/mL)
Gender[a]		p=0.354	p=0.143	p=0.07
Female	360 (57.2)	15.90 (11.38-21.60)	56.75 (47.38-69.35)	18.02 (12.03-31.43)
Male	269 (42.8)	16.81 (11.58-25.84)	54.57 (39.90-70.36)	19.75 (13.89-39.63)
Age (years)[b]	26.05 ± 5.06	p=0.850 r=0.008	p=0.910 r=0.005	p=0.001 r=-0.138
Brazilian Economic index[c]		p=0.108	p=0.906	p=0.276
1 (minor)	208 (33.1)	17.04 (12.08-22.75)	55.21 (45.23-72.24)	18.51 (12.18-33.68)
2 (middle)	210 (33.4)	16.95 (12.01-22.17)	55.80 (44.03-70.12)	18.06 (12.90-32.96)
3 (highest)	209 (33.2)	14.40 (10.58-22.19)	55.90 (45.57-68.88)	19.82(13.53-36.59)
Age of scholar[b]	11.10 ± 3.41	p=0.050 r=-0.78	p=0.699 r=0.015	p=0.468 r=-0.029
Tobacco use[a]		p=0.001	p=0.789	p=0.030
No	465 (73.9)	15.73 (10.80-21.59)	55.84 (45.37-69.05)	18.71 (13.37-37.02)
Yes	158 (25.1)	17.59 (12.86-31.45)	55.86 (40.39-73.66)	17.62 (11.89-30.99)
Alcohol abuse[a]		p ≤ 0.001	P=0.017	p=0.788
CAGE<2	555 (88.2)	15.40 (10.78-21.27)	56.42 (47.51-69.24)	18.54 (12.87-34.13)
CAGE ≥ 2	70 (11.1)	22.07 (16.62-43.66)	33.81 (21.28-80.40)	19.45 (12.45- 33.94)
Total	**629**	**16.40 (11.52-22.43)**	**55.84 (44.72-69.87)**	**18.58 (12.76-34.19)**

[a]Mann-Whitney test, [b]Spearman correlation test, [c]Kruskal-Wallis. CAGE<2: low alcohol-drinking group; CAGE ≥ 2: high alcohol-drinking group, alcohol use disorder.

Table 1: Distribution of sample, median of IL-6, IL-10 and TNF-α levels with interquartile according to demographic and socioeconomic characteristics, tobacco use and alcohol dependence.

Citation: Zago P, Moreira FP, Jansen K, Lhullier AC, da Silva RA, et al. (2016) Alcohol Use Disorder and Inflammatory Cytokines in a Population Sample of Young Adults. J Alcohol Drug Depend 4: 236. doi:10.4172/2329-6488.1000236

There was a statistically significant difference between groups in IL-6 ($p \leq 0.001$) and IL-10 (p=0.017) serum levels. IL-6 levels were higher in the alcohol use disorder group, with a median of 22.07 (16.62 to 43.66) pg/mL, in relation to the group with CAGE scores <2, which had a median of 15.40 (10.78 to 21.27) pg/mL. In addition, levels of IL-10 were lower in the alcohol use disorder group, with a median of 33.81 (21.28 to 80.40) pg/mL, compared to subjects that did not abuse alcohol, which had a median of 56.42 (47.51 to 69.24) pg/mL. For TNF-α levels, there was no significant difference (p=0.788) (Table 1).

In the alcohol abuse disorder group, 34.3% (n=24) of individuals presented depression and 30% (n=21) were anxious. We did not find a significant association between alcohol abuse disorder and depression (p=0.112), however, there was a trend for anxiety (p=0.082). Furthermore, there were no significant differences between socioeconomic terciles (p=0.748) and alcohol abuse disorder.

In order to evaluate the influence of possible confounding factors interfering in the results, we performed an adjusted analysis according to gender (IL-10 and TNF-α), age (TNF-α), socioeconomic index (IL-6), years of schooling (IL-6), and tobacco use (IL-6 and TNF-α), and the results remained significant (IL-6: p=0.030; IL-10: p=0.027). To verify the relationship between proinflammatory cytokines (IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-10), a ratio between these cytokines in each individual was calculated. There was a statistically significant difference in IL-6/IL-10 ($p \leq 0.001$). The median ratios were 0.28 (0.20 to 0.36) in the group CAGE scores <2 group and 0.70 (0.52 to 0.93) in the alcohol use disorder group for IL-6/IL-10. After adjustment for potential confounders, both ratios remained statistically significant (IL-6/IL-10: $p \leq 0.001$) (Figure 1).

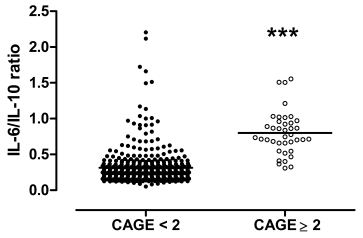

Figure 1: Relationship between proinflammatory cytokines (IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL-10). The IL-6/IL-10 ratio was increased in the alcohol use disorder group when compared with subjects CAGE<2 (median: 0.70 (0.52 to 0.93); 0.28; median: (0.20 to 0.36); respectively, $p \leq 0.001$). *** $p \leq 0.001$ versus CAGE<2 alcohol use group using Mann-Whitney test.

Discussion

In this study, we evaluated cytokine levels related to alcohol use disorder in young subjects. Subjects with alcohol use disorder showed higher IL-6 serum levels and lower IL-10 serum levels, with no change in TNF-α serum levels when compared with subjects that did not abuse alcohol. Moreover, the IL-6/IL-10 ratio was significant.

Cytokines have been increasingly recognized as a signal molecule regulating the homeostatic responses of several tissues, and the deleterious effects of alcohol abuse on the immune system are widely recognized [16]. Furthermore, several studies have suggested that imbalance in the immune system can reflect negatively in the brain function and behavior, suggesting that these effects may be implicated in neuropsychiatric disorders in alcoholic individuals [20]. In this sense, several studies have shown an increase in proinflammatory cytokines in alcohol-dependent patients [21-23], suggesting a possible involvement of these molecules in alcohol abuse disorder [21]. In this study, we suggest that the increase of proinflammatory cytokines may be indicative of alcohol abuse disorder, as we found similar results to those in the literature that supports our hypothesis. Likewise, Gonzalez-Quintela [24] observed increased serum concentrations of cytokines (IL-6 and IL-10) in alcoholic patients. After a few days of withdrawal, there was a significant decrease. However, levels remained elevated when compared with healthy subjects [24].

Imbalance of the inflammatory state induced by alcohol abuse leads to several physiological and behavioral changes [9]. Several studies have shown that the inflammatory system is closely related to the emergence of various mood disorders [25-28]. Immune system activation affects several neural pathways, particularly the neurotransmission and expression of trophic factors [29]. Excessive alcohol consumption leads to increased levels of inflammatory cytokines in the central and peripheral nervous systems [9]. Because peripheral system cytokines may cross the blood-brain barrier, the increase of cytokines in the CNS leads to detrimental effects on the brain, contributing to alterations in neurological function and neurodegeneration [30]. Given the fundamental role of neurotrophins in neurogenesis and synaptic plasticity, the inflammatory process may affect brain function, potentially altering Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) modulation [31,32]. Several studies have shown that inflammatory response in the brain can change BDNF expression, which may compromise the process of neuroplasticity [33,34]. In a previous study, we found that individuals who abused alcohol had increased levels of neurotrophic factors (BDNF, NGF and GDNF) [35].

Alcohol abuse is closely related to increased morbidity and mortality, and has been specially associated with psychiatric disorders [36]. Moreover, alcohol is often used as "self-medication" in patients with psychiatric disorders, as it is reported to temporarily alleviate feelings of anxiety and depression [37]. In our study, no differences were observed in the prevalence of mood disorders among individuals who abused and did not abuse alcohol.

In alcohol abuse disorder subjects, cytokines have been suggested to link inflammatory processes in the periphery with neuroinflammatory

Citation: Zago P, Moreira FP, Jansen K, Lhullier AC, da Silva RA, et al. (2016) Alcohol Use Disorder and Inflammatory Cytokines in a Population Sample of Young Adults. J Alcohol Drug Depend 4: 236. doi:10.4172/2329-6488.1000236

changes in the brain [38]. Alcohol-induced liver damage generates inflammatory cytokines, which may influence brain cells [39], and thus alter brain functions [38]. The neuroinflammation process is accompanied by an increase of reactive oxygen species and inflammatory proteases, causing cellular damage and microglia activation [38,40]. It is theorized that high concentrations of cytokines in the CNS that are associated with heavy alcohol consumption can remain active for an extended period of time, thereby altering neurotransmission, neurogenesis, neurite outgrowth, myelination, and may promote neurodegeneration [38,41,42]. Thus, alcohol-induced immune system changes can be relevant in the development of neuropathological and behavioral changes [12,38]. In addition, alcoholic patients without cirrhosis have presented increase in IL-6 levels [22]. In fact, reliable markers may be useful to confirm the diagnosis and the current stage of the disease, especially with the uncertain information provided by patients [43,44]. Therefore, abusive alcohol consumption increases proinflammatory release, promoting, supposedly, the appearance of mental disorders. In this study, we cannot evaluate the frequency and amount of intake in individuals who abused alcohol and also the period of abstinence. Also, we were unable to assess the stage of the disorder. However, our study differs from other literature because it involves young individuals from a population-based study; they were not making use of medication and they were not admitted into clinics for treatment of alcohol abuse or other disorders. In order to find new biomarkers to aid diagnosis in clinical assessment, treatment and monitoring alcohol use disorders, our results suggest that inflammatory parameters, such as IL-10 and IL-6 may be involved in the pathophysiology of this disorder. However, more studies are needed to assess inflammatory status in the different stages of this disorder.

The search for biological and clinical markers for psychiatric disorders is highly relevant for diagnosis, treatment, and monitoring of these disorders, thus enabling higher precision and agility in the diagnosis. Current markers (liver enzymes and hematological changes) of alcoholism are only useful when the patient has already been in heavy alcohol usage for quite a while, so it is necessary to find new biological parameters for the early diagnosis of alcohol use disorder [45]. Our results suggest that cytokines, especially IL-6 and IL-10, are involved in the pathophysiology of alcohol abuse/dependence. Moreover, they may be candidate markers of neuronal damage. However, these actions are complex and the mechanisms responsible for ethanol's effect on immune responses remain elusive. More studies are needed to better assess the profile of cytokines in alcohol use disorder.

Acknowledgement

This study was supported by grant form Brazilian governmental agencies: CNPq, CAPES, PRONEX-FAPERGS (08/2009–Pronex 10/0055-0).

References

1. Meier MH, Caspi A, Houts R, Slutske WS, Harrington H, et al. (2013) Prospective developmental subtypes of alcohol dependence from age 18 to 32 years: implications for nosology, etiology, and intervention. Dev Psychopathol 25: 785-800.
2. Hicks BM, Iacono WG, McGue M (2010) Consequences of an adolescent onset and persistent course of alcohol dependence in men: adolescent risk factors and adult outcomes. Alcohol Clin Exp Res 34: 819-833.
3. Wang ZY, Miki T, Lee KY, Yokoyama T, Kusaka T, et al. (2010) Short-term exposure to ethanol causes a differential response between nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor ligand/receptor systems in the mouse cerebellum. Neuroscience 165: 485-491.
4. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ (2013) Alcohol misuse and psychosocial outcomes in young adulthood: results from a longitudinal birth cohort studied to age 30. Drug and alcohol dependence 133: 513-519.
5. Guilbert JJ (2006) The World Health Report 2006: working together for health. Education for health. Educ Health (Abingdon) 19: 385-387.
6. Goral J, Karavitis J, Kovacs EJ (2008) Exposure-dependent effects of ethanol on the innate immune system. Alcohol 42: 237-247.
7. Achur RN, Freeman WM, Vrana KE (2010) Circulating cytokines as biomarkers of alcohol abuse and alcoholism. J Neuroimmune Pharmacol 5: 83-91.
8. Hashimoto E, Riederer PF, Hesselbrock VM, Hesselbrock MN, Mann K, et al. (2013) Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: biological markers for alcoholism. World J Biol Psychiatry 14: 549-564.
9. Kane CJ, Phelan KD, Douglas JC, Wagoner G, Johnson JW, et al. (2014) Effects of ethanol on immune response in the brain: region-specific changes in adolescent versus adult mice. Alcohol Clin Exp Res 38: 384-391.
10. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM (2002) Neuroendocrine regulation of immunity. Annual review of immunology 20: 125-163.
11. Alfonso-Loeches S, Pascual M, Guerri C (2013) Gender differences in alcohol-induced neurotoxicity and brain damage. Toxicology 311:27-34.
12. Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, Mandrekar P, et al. (2006) Cytokines and alcohol. Alcohol Clin Exp Res 30: 720-730.
13. Rajayer SR, Jacob A, Yang WL, Zhou M, Chaung W, et al. (2013) Cold-inducible RNA-binding protein is an important mediator of alcohol-induced brain inflammation. PloS one 8: e79430.
14. Chaturvedi LS, Zhang P, Basson MD (2012) Effects of extracellular pressure and alcohol on the microglial response to inflammatory stimulation. American journal of surgery 204: 602-606.
15. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM (2012) A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. TheScientificWorldJournal 2012: 756357.
16. Kane CJ, Phelan KD, Douglas JC, Wagoner G, Johnson JW, et al. (2013) Effects of ethanol on immune response in the brain: region-specific changes in aged mice. J Neuroinflammation 10: 66.
17. Barros A, Victora C (2005) A nationwide wealth score based on the 2000 Brazilian demographic census. Rev Saúde Pública 39: 523-529.
18. Buchsbaum DG, Buchanan RG, Welsh J, Centor RM, Schnoll SH (1992) Screening for drinking disorders in the elderly using the CAGE questionnaire. J Am Geriatr Soc 40: 662-665.
19. Bradley KA, Bush KR, McDonell MB, Malone T, Fihn SD (1998) Screening for problem drinking: comparison of CAGE and AUDIT. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. J Gen Intern Med 13: 379-388.
20. Buhler M, Mann K (2011) Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods. Alcohol Clin Exp Res 35:1771-1793.
21. Heberlein A, Kaser M, Lichtinghagen R, Rhein M, Lenz B, et al. (2014) TNF-alpha and IL-6 serum levels: neurobiological markers of alcohol consumption in alcohol-dependent patients? Alcohol 48: 671-676.
22. Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, Martin-Gonzalez MC, Fernandez-Rodriguez CM, Quintero-Platt G (2014) Alcoholism: a systemic proinflammatory condition. World J Gastroenterol 20: 14660-14671.
23. Leclercq S, Cani PD, Neyrinck AM, Starkel P, Jamar F, et al. (2012) Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. Brain Behav Immun 26: 911-918.

Citation: Zago P, Moreira FP, Jansen K, Lhullier AC, da Silva RA, et al. (2016) Alcohol Use Disorder and Inflammatory Cytokines in a Population Sample of Young Adults. J Alcohol Drug Depend 4: 236. doi:10.4172/2329-6488.1000236

24. Gonzalez-Quintela A, Dominguez-Santalla MJ, Perez LF, Vidal C, Lojo S, et al. (2000) Influence of acute alcohol intake and alcohol withdrawal on circulating levels of IL-6, IL-8, IL-10 and IL-12. Cytokine 12: 1437-1440.
25. Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA (2014) Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. Biol Psychiatry 75: 324-331.
26. Altamura AC, Buoli M, Pozzoli S (2014) Role of immunological factors in the pathophysiology and diagnosis of bipolar disorder: comparison with schizophrenia. Psychiatry and clinical neurosciences 68: 21-36.
27. Felger JC, Lotrich FE (2013) Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience 246: 199-229.
28. Horvath S, Mirnics K (2014) Immune system disturbances in schizophrenia. Biol Psychiatry 75: 316-323.
29. Lason W, Budziszewska B, Basta-Kaim A, Kubera M, Maes M (2013) New trends in the neurobiology and pharmacology of affective disorders. Pharmacol Rep 65: 1441-1450.
30. Stoll G, Jander S, Schroeter M (2002) Detrimental and beneficial effects of injury-induced inflammation and cytokine expression in the nervous system. Adv Exp Med Biol 513: 87-113.
31. Calabrese F, van der Doelen RH, Guidotti G, Racagni G, Kozicz T, et al. (2015) Exposure to early life stress regulates Bdnf expression in SERT mutant rats in an anatomically selective fashion. J Neurochem 132: 146-154.
32. Stepanichev M, Dygalo NN, Grigoryan G, Shishkina GT, Gulyaeva N (2014) Rodent models of depression: neurotrophic and neuroinflammatory biomarkers. BioMed Res Int 2014: 932757.
33. Schnydrig S, Korner L, Landweer S, Ernst B, Walker G, et al. (2007) Peripheral lipopolysaccharide administration transiently affects expression of brain-derived neurotrophic factor, corticotropin and proopiomelanocortin in mouse brain. Neurosci lett 429: 69-73.
34. Guan Z, Fang J (2006) Peripheral immune activation by lipopolysaccharide decreases neurotrophins in the cortex and hippocampus in rats. Brain Behav Immun 20: 64-71.
35. Lhullier AC, Moreira FP, da Silva RA, Marques MB, Bittencourt G, et al. (2015) Increased serum neurotrophin levels related to alcohol use disorder in a young population sample. Alcohol Clin Exp Res 39: 30-35.
36. Cummings SM, Bride B, Cassie KM, Rawlins-Shaw A (2008) Substance abuse. Journal of Gerontological Social Work 50: 215-241.
37. Mangerud WL, Bjerkeset O, Holmen TL, Lydersen S, Indredavik MS (2014) Smoking, alcohol consumption, and drug use among adolescents with psychiatric disorders compared with a population based sample. J Adolesc 37: 1189-1199.
38. Umhau JC, Schwandt M, Solomon MG, Yuan P, Nugent A, et al. (2014) Cerebrospinal fluid monocyte chemoattractant protein-1 in alcoholics: support for a neuroinflammatory model of chronic alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 38: 1301-1306.
39. Blednov YA, Benavidez JM, Geil C, Perra S, Morikawa H, et al. (2011) Activation of inflammatory signaling by lipopolysaccharide produces a prolonged increase of voluntary alcohol intake in mice. Brain Behav Immun 25: S92-S105.
40. Yang G, Meng Y, Li W, Yong Y, Fan Z, et al. (2011) Neuronal MCP-1 mediates microglia recruitment and neurodegeneration induced by the mild impairment of oxidative metabolism. Brain Pathol 21: 279-297.
41. Crews FT, Zou J, Qin L (2011) Induction of innate immune genes in brain create the neurobiology of addiction. Brain Behav Immun 25: S4-S12.
42. Lull ME, Block M (2010) Microglial activation and chronic neurodegeneration. Neurotherapeutics 7: 354-365.
43. Davies DL, Bortolato M, Finn DA, Ramaker MJ, Barak S, et al. (2013) Recent advances in the discovery and preclinical testing of novel compounds for the prevention and/or treatment of alcohol use disorders. Alcohol Clin Exp Res 37: 8-15.
44. Moonat S, Sakharkar AJ, Zhang H, Pandey SC (2011) The role of amygdaloid brain-derived neurotrophic factor, activity-regulated cytoskeleton-associated protein and dendritic spines in anxiety and alcoholism. Addict Biol 16: 238-250.
45. Topic A, Djukic M (2013) Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers. Clin lab 59: 233-245.

CONSIDERAÇÕES FINAIS/ CONCLUSÃO

A prevalência de uso de álcool encontrada em nosso estudo foi de 9,6%, de acordo com nossa hipótese e com a literatura sobre o tema.

O abuso de álcool foi mais prevalente entre aqueles com transtorno de ansiedade (RP: 1.66; IC95% 1.25-2.20; $p<0.001$), embora tenha sido mais frequente em portadores de transtorno de humor. Isso esteve de acordo com o encontrado por Grant et al, que relataram 40% de comorbidade transtorno de uso de álcool e transtorno do humor e cerca de 30% de relação de abuso de álcool com ansiedade.

Como supracitado, houve elevada associação entre transtorno de uso de álcool e transtorno do humor (RP: 2.13; IC95% 1.46-3.11; $p<0.001$) e com transtorno de ansiedade (RP: 1.66; IC95% 1.25-2.20; $p<0.001$).

O abuso de álcool foi maior entre os homens numa proporção de 3:1. A baixa escolaridade esteve associada com transtorno de uso de álcool na análise bruta somente, perdendo significância na análise ajustada. Fatores significativamente associados com abuso de álcool em ambas as análises foram uso de drogas e tabagismo, o que vem ao encontro da literatura já publicada.

Quanto às citocinas inflamatórias e sua relação com uso abusivo de álcool, o TNF-α foi o único marcador cujo nível sérico não se mostrou diferente entre os abusadores e os não abusadores de álcool. IL-6 e IL-10 apresentaram diferença, com aumento dos níveis de IL-6 e diminuição dos de IL-10 no grupo de indivíduos com transtorno de uso de álcool.

ANEXOS

M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview

Brazilian version 5.0.0

DSM IV

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital de la Salpêtrière – Paris - França

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

Tradução para o português (Brasil) : **P. Amorim**

© 1992, 1994, 1998 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

NOME DO(A) ENTREVISTADO(A) : _____ ***PROTOCOLO NÚMERO:*** _____

DATA DE NASCIMENTO : _____ *HORA DO INÍCIO DA ENTREVISTA:* _____

NOME DO(A) ENTREVISTADOR(A): _____ *HORA DO FIM DA ENTREVISTA:* _____

DATA DA ENTREVISTA: _____ *DURAÇÃO TOTAL DA ENTREVISTA:* _____

MINI 5.0.0 / Brazilian Version / DSM-IV / Current

	MÓDULOS	PERÍODOS EXPLORADOS	
A.	EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 últimas semanas) + vida i	
A.'	EDM com características melancólicas	Atual (2 últimas semanas)	Opcional
B.	DISTIMIA	Atual (2 últimos anos)	
C.	RISCO DE SUICÍDIO	Atual (último mês)	
D.	EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO	Atual + vida inteira	
E.	TRANSTORNO DE PÂNICO	Vida inteira + atual (último mês)	
F.	AGORAFOBIA	Atual	
G.	FOBIA SOCIAL	Atual (último mês)	
H.	TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO	Atual (último mês)	
I.	TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (último mês)	Opcional
J.	DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL	Atual (12 últimos meses)	
K.	DEPENDÊNCIA / ABUSO DE SUBSTÂNCIA(S) (Não a	Atual (12 últimos meses)	
L.	SÍNDROME PSICÓTICA	Vida inteira + atual	
M.	ANOREXIA NERVOSA	Atual (3 últimos meses)	
N.	BULÍMIA NERVOSA	Atual (3 últimos meses)	
O.	TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (6 últimos meses)	
P.	TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL	Vida inteira	Opcional

INSTRUÇÕES GERAIS

O M.I.N.I. (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica estruturada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), explorando de modo padronizado os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV

(American Psychiatric Association, 1994). O M.I.N.I. pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

- **Entrevista:**

Com o objectivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas "sim" ou "não".

- **Apresentação:**

O MINI está dividido em **módulos** identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto do que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado.
- No final de cada módulo, um ou vários **quadros diagnósticos** permite(m) ao clínico indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

- **Convenções:**

As frases escritas em **"**letras minúsculas**"** devem ser lidas "palavra por palavra" para o(a) entrevistado(a) de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos.

As frases escritas em "MAÍUSCULAS" não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São instruções às quais o clínico deve-se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em **"negrito"** indicam o período de tempo a explorar. O clínico deve lê-las tantas vezes quanto necessário, ao longo da exploração dos sintomas e só levar em conta aqueles presentes ao longo desse período.

As frases escritas entre (parêntesis) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o clínico deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

***As respostas com uma seta sobreposta* (➔)** indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O clínico deve ir diretamente para o fim do módulo, cotar **"NÃO"** no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

- **Instruções de cotação :**

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja "SIM" ou "NÃO".

O clínico deve-se assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (em particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas "e / ou"). Não levar em conta os sintomas imputáveis a uma doença física, ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool.

Se tem questões ou sugestões, se deseja ser treinado(a) na utilização do M.I.N.I. ou informado(a) das atualizações, pode contactar:

Yves LECRUBIER / Thierry HERGUETA
Inserm U302
Hôpital de la Salpétrière
47, boulevard de l'Hôpital
F. 75651 PARIS
FRANCE

tel: +33 (0) 1 42 16 16 59
fax: +33 (0) 1 45 85 28 00
e-mail : hergueta@ext.jussieu.fr

Patrícia AMORIM
N.A. P. S. Novo Mundo
Avenida Manchester 2000
Jd Novo Mundo
74000 – Goiânia - Goiás
BRASIL

Tel: + 55 62 208 85 50
fax: + 55 62 285 43 60
e-mail: p.amorim@persogo.com.br

David SHEEHAN
University of South Florida
Institute for Research in Psychiatry
3515 East Fletcher Avenue
TAMPA, FL USA 33613-4788

ph: +1 813 974 4544
fax: +1 813 974 4575
e-mail : dsheehan@com1.med.usf.edu

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, teve, quase todo tempo, o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
	A1 OU **A2** SÃO COTADAS **SIM** ?	➔ NÃO	SIM	
A3	**Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:**			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, ou o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de ± 5% ao longo do mês, isto é, ± 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg) COTAR **SIM**, SE RESPOSTA **SIM** NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto, quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9
A4	HÁ PELO MENOS **3 RESPOSTAS "SIM"** EM **A3 ?** (ou 4 se A1 **OU** A2 = "**NÃO**") SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:	**NÃO**	**SIM** ***EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL***	
A5a	Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?	➔ NÃO	SIM	10

b Desta vez, antes de se sentir deprimido(a) e/ou sem interesse pela maioria das coisas, sentia-se bem desde há pelo menos dois meses?	NÃO	SIM	11

A5b É COTADA **SIM** ?

NÃO	**SIM**
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR PASSADO	

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)
SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = **SIM**), EXPLORAR O SEGUINTE:

A6 a	**A2** É COTADA **SIM ?**	NÃO	SIM	12
b	Durante este último período de depressão, quando se sentiu pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam?	NÃO	SIM	13
	SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de se sentir melhor, mesmo temporariamente?			
	A6a OU A6b SÃO COTADAS **SIM ?**	➔ NÃO	SIM	

Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:

A7 a	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?	NÃO	SIM	14
b	Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior de manhã ?	NÃO	SIM	15
c	Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, tendo dificuldade em voltar a dormir, quase todos os dias?	NÃO	SIM	16
d	**A3c** É COTADA **SIM** (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?	NÃO	SIM	17
e	**A3a** É COTADA **SIM** (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)?	NÃO	SIM	18
f	Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?	NÃO	SIM	19

64

HÁ PELO MENOS **3 RESPOSTAS "SIM"** EM **A7 ?**

NÃO **SIM**

EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólicas ATUAL

→: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

B. DISTIMIA

Não explorar este módulo se o(a) entrevistado(a) apresenta um Episódio Depressivo Maior Atual.

B1	Durante os últimos 2 anos, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do tempo ?	→ NÃO	SIM	20
B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante mais de 2 meses ?	NÃO	→ SIM	21
B3	**Desde que se sente deprimido(a) a maior parte do tempo:**			
a	O seu apetite mudou de forma significativa ?	NÃO	SIM	22
b	Tem problemas de sono ou dorme demais ?	NÃO	SIM	23
c	Sente-se cansado ou sem energia ?	NÃO	SIM	24
d	Perdeu a auto-confiança ?	NÃO	SIM	25
e	Tem dificuldade em concentrar-se ou em tomar decisões ?	NÃO	SIM	26
f	Sente-se sem esperança ?	NÃO	SIM	27
	HÁ PELO MENOS **2 RESPOSTAS "SIM"** EM **B3**?	→ NÃO	SIM	
B4	Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ?	→ NÃO	SIM	28
	B4 É COTADA **SIM**?	**NÃO**	**SIM**	
		DISTIMIA ATUAL		

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:

C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO	SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO	SIM	2
C3	Pensou em suicidar-se ?	NÃO	SIM	3
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO	SIM	4
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO	SIM	5

Ao longo da sua vida:

C6	Já fez alguma tentativa de suicídio ?	NÃO	SIM	6

HÁ PELO MENOS **UM "SIM" DE C1 À C6 ?**

SE **SIM,** ESPECIFICAR O NÍVEL DO RISCO DE SUICÍDIO:

C1 ou C2 ou C6 = SIM : LEVE
C3 ou (C2 + C6) = SIM : MODERADO
C4 ou C5 OU (C3 + C6) = SIM : ELEVADO

NÃO **SIM**

RISCO DE SUICÍDIO ATUAL

LEVE ❑
MODERADO ❑
ELEVADO ❑

→: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

D1 a Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ?	NÃO	SIM	1
NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.			
SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO" OU "CHEIO DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a).	NÃO	SIM	2
b SE **"SIM"** Sente-se, neste momento, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?			
D2 a Alguma vez teve um período em que estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com pessoas que não eram de sua família?	NÃO	SIM	3
NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL.			
SE **"SIM"** b Sente-se, excessivamente irritável neste momento?	NÃO	SIM	4
D1a OU **D2a** SÃO COTADAS **"SIM"** ?	→ NÃO	SIM	

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

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

a Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b Tinha menos necessidade de dormir do que costume (sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	6
c Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	7

d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	9
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...) ?	NÃO	SIM	11

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

	HÁ PELO MENOS **3 RESPOSTAS "SIM"** EM **D3** OU **4** SE **D1a = "NÃO"** (EPISÓDIO PASSADO) OU **D1b = "NÃO"** (EPISÓDIO ATUAL) ?	➔ NÃO	SIM	
D4	Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana **e** lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais **ou** você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas? COTAR SIM, SE SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	12

D4 É COTADA **"NÃO" ?**

SE **SIM**, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO **SIM**

EPISÓDIO HIPOMANÍACO
Atual ☐
Passado ☐

D4 É COTADA **"SIM" ?**

SE **SIM**, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO **SIM**

EPISÓDIO MANÍACO
Atual ☐
Passado ☐

→: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

E. TRANSTORNO DE PÂNICO

E1	Alguma vez teve crises ou ataques repetidos durante os quais se sentiu **subitamente** muito ansioso(a), muito desconfortável ou assustado(a), mesmo em situações em que a maioria das pessoas não se sentiria assim ? Estas crises de ansiedade atingiam sua intensidade máxima em menos de 10 minutos? SÓ COTAR SIM SE RESPOSTA SIM ÀS DUAS QUESTÕES	NÃO	SIM	1
	SE **E1** = **"NÃO"**, COTAR "NÃO" EM E5 E PASSAR A F1.			
E2	Algumas dessas crises de ansiedade, mesmo há muito tempo, foram imprevisíveis ou ocorreram sem que nada as provocasse/ sem motivo ?	NÃO	SIM	2
	SE **E2** = **"NÃO"**, COTAR "NÃO" EM E5 E PASSAR A F1.			
E3	Após uma ou várias dessas crises, já houve um período de pelo menos um mês durante o qual teve medo de ter outras crises ou estava preocupado(a) com as suas possíveis consequências ?	NÃO	SIM	3
	SE **E3** = **"NÃO"**, COTAR "NÃO" EM E5 E PASSAR A F1.			
E4	**Durante a crise em que se sentiu pior :**			
a	Tinha palpitações ou o seu coração batia muito rápido ?	NÃO	SIM	4
b	Transpirava ou tinha as mãos úmidas ?	NÃO	SIM	5
c	Tinha tremores ou contrações musculares ?	NÃO	SIM	6
d	Tinha dificuldade em respirar ou sentia-se abafado(a) ?	NÃO	SIM	7
e	Tinha a impressão de sufocar ou de ter um nó na garganta ?	NÃO	SIM	8
f	Sentia dor ou desconforto no peito ?	NÃO	SIM	9
g	Tinha náuseas, desconforto no estômago ou diarréia repentina ?	NÃO	SIM	10
h	Sentia-se tonto(a), com vertigens ou ao ponto de desmaiar ?	NÃO	SIM	11
i	Tinha a impressão que as coisas à sua volta eram estranhas ou irreais ou sentia-se como que desligado (a) do todo ou de uma parte do seu corpo ?	NÃO	SIM	12
j	Tinha medo de enlouquecer ou de perder o controle ?	NÃO	SIM	13
k	Tinha medo de morrer ?	NÃO	SIM	14
l	Tinha dormências ou formigamentos ?	NÃO	SIM	15
m	Tinha ondas de frio ou de calor ?	NÃO	SIM	16
E5	HÁ PELO MENOS **4 RESPOSTAS "SIM"** EM **E4** ?	NÃO	SIM	

Transtorno de Pânico Vida inteira

SE E5 = "NÃO", PASSAR a E7.

E6 Durante o último mês, teve pelo menos 2 dessas crises de ansiedade, e sentia um medo constante de ter outra crise ? NÃO SIM 17

Transtorno de Pânico Atual

SE **E6 = "SIM",** PASSAR A **F1.**

E7 HÁ **1**, **2** OU **3** "**SIM"** EM **E4** ? NÃO SIM 18

Ataques Pobres em Sintomas Vida inteira

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

F. AGORAFOBIA

F1	Sente-se particularmente ansioso ou desconfortável em lugares ou em situações das quais é difícil ou embaraçoso escapar ou, ainda, em que é difícil ter ajuda como estar numa multidão, esperando numa fila, longe de casa ou sozinho (a) em casa, sobre uma ponte, dentro de um ônibus, de um carro ou de um avião?	NÃO	SIM	19
	SE **F1** = **"NÃO"**, COTAR "NÃO" EM F2.			
F2	Tem tanto medo dessas situações que na prática, evita-as, sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ou procura estar acompanhado(a) ao ter que enfrentá-las ?	NÃO	SIM	20
		Agorafobia Atual		

F2 (Agorafobia atual) É COTADA **"NÃO"**
e
E6 (Transtorno de Pânico atual) É COTADA **"SIM" ?**

NÃO **SIM**

TRANSTORNO DE PÂNICO sem Agorafobia ATUAL

F2 (Agorafobia atual) É COTADA **"SIM"**
e
E6 (Transtorno de Pânico atual) É COTADA **"SIM" ?**

NÃO **SIM**

TRANSTORNO DE PÂNICO com Agorafobia ATUAL

F2 (Agorafobia atual) É COTADA **"SIM"**
e
E5 (Transtorno de Pânico Vida Inteira) É COTADA **"NÃO" ?**

NÃO **SIM**

AGORAFOBIA sem história de Transtorno de Pânico ATUAL

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

G. FOBIA SOCIAL

G1	Durante o último mês, teve medo ou sentiu-se incomodado por estar no centro das atenções, teve medo de ser humilhado(a) em algumas situações sociais; por exemplo, quando devia falar diante de um grupo de pessoas, ou comer com outras pessoas ou em locais públicos, ou escrever quando alguém estava olhando ?	➔ NÃO	SIM	1
G2	Acha que esse medo é excessivo ou injustificado ?	➔ NÃO	SIM	2
G3	Tem tanto medo dessas situações sociais que, na prática, as evita ou sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ?	➔ NÃO	SIM	3
G4	Esse medo causa-lhe um sofrimento importante ou perturba de forma significativa seu trabalho ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	4

G4 É COTADA **"SIM"** ?

NÃO **SIM**

FOBIA SOCIAL ATUAL

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

H. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

H1	Durante o último mês, teve, com frequência, pensamentos ou impulsos ou imagens desagradáveis, inapropriados ou angustiantes que voltavam repetidamente à sua mente, mesmo não querendo, por exemplo, a idéia de que estava sujo(a) **ou** que tinha micróbios **ou** medo de contaminar os outros **ou** de agredir alguém mesmo contra a sua vontade **ou** de agir impulsivamente **ou** medo ou superstição de ser responsável por coisas ruins **ou** ainda de ser invadido por idéias/ imagens sexuais ou religiosas repetitivas, dúvidas incontroláveis **ou** uma necessidade de colecionar **ou** ordenar as coisas? NÃO LEVAR EM CONSIDERAÇÃO PREOCUPAÇÕES EXCESSIVAS COM PROBLEMAS DA VIDA COTIDIANA, NEM AS OBSESSÕES LIGADAS À PERTURBAÇÃO DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR, DESVIOS SEXUAIS, JOGO PATOLÓGICO, ABUSO DE DROGAS OU ÁLCOOL, PORQUE O(A) ENTREVISTADO(A) PODE TER PRAZER COM ESSAS EXPERIÊNCIAS E DESEJAR RESISTIR A ELAS APENAS POR SUAS CONSEQÜÊNCIAS NEGATIVAS.	NÃO	SIM	1
	SE **H1 = "NÃO"**, PASSAR A **H4**.			
H2	Tentou, mas não conseguiu resistir a algumas dessas idéias, ignorá-las ou livrar-se delas ?	NÃO	SIM	2
	SE **H2 = "NÃO"**, PASSAR A **H4**			
H3	Acha que essas idéias são produto de seus próprios pensamentos e que não lhe são impostas do exterior ?	NÃO	SIM	3
H4	Durante o último mês, teve, com freqüência, a necessidade de fazer certas coisas sem parar, sem poder impedir-se de fazê-las, como lavar as mãos muitas vezes, contar ou verificar as coisas sem parar, arrumá-las, colecioná-las ou fazer rituais religiosos?	NÃO	SIM	4
	H3 OU **H4** SÃO COTADAS **"SIM"** ?	➔NÃO	SIM	
H5	Pensa que essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos são irracionais, absurdos(as) ou exagerados(as) ?	➔NÃO	SIM	5
H6	Essas idéias invasivas e/ou comportamentos repetitivos perturbam de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas, suas relações sociais ou tomam mais de uma hora por dia do seu tempo ?	NÃO	SIM	6
	H6 É COTADA **"SIM"** ?	**NÃO**	**SIM** ***TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO ATUAL***	

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (opcional)

I1	Alguma vez viveu ou foi testemunha ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual morreram pessoas ou você mesmo e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física? EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS: ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ATENTADO, SEQÜESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, MORTE SÚBITA NO MEIO EM QUE VIVE, GUERRA, CATÁSTROFE NATURAL...	➔ NÃO	SIM	1
I2	Durante o último mês, pensou freqüentemente nesse acontecimento de forma penosa ou sonhou com ele ou freqüentemente teve a impressão de revivê-lo?	➔ NÃO	SIM	2

I3 **Durante o último mês:**

a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo(a) lembrar-se dele?	NÃO	SIM	3
b	Teve dificuldades em lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO	SIM	4
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se desligado(a) de tudo ou teve a impressão de se ter tornado um(a) estranho(a) em relação aos outros?	NÃO	SIM	6
e	Teve dificuldade em sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO	SIM	7
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, de que já não encararia o futuro da mesma maneira?	NÃO	SIM	8
	HÁ PELO MENOS **3** RESPOSTAS "**SIM**" EM **I3 ?**	➔ NÃO	SIM	

I4 **Durante o último mês:**

a	Teve dificuldade para dormir ?	NÃO	SIM	9
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO	SIM	10
c	Teve dificuldades em concentrar-se?	NÃO	SIM	11
d	Estava nervoso(a), constantemente alerta?	NÃO	SIM	12

e Ficava sobressaltado(a) por quase nada? NÃO SIM 13

HÁ PELO MENOS **2 RESPOSTAS** "**SIM**" EM **I4** ➔ NÃO SIM

I5 Durante o último mês, esses problemas perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais? NÃO SIM 14

I5 É COTADA **SIM**?

NÃO	**SIM**
TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS- TRAUMÁTICO ATUAL	

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL

J1	Nos últimos 12 meses, por mais de três vezes você bebeu, em menos de três horas, mais do que cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, conhaque, vodka, whisky...) ?	➔ NÃO	SIM	1
J2	**Durante os últimos 12 meses:**			
a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito ?	NÃO	SIM	2
b	Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a) ? Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? COTAR **"SIM"**, SE RESPOSTA **"SIM"** NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
c	Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia ?	NÃO	SIM	4
d	Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber ?	NÃO	SIM	5
e	Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool ?	NÃO	SIM	6
f	Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da bebida ?	NÃO	SIM	7
g	Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM	8
	HÁ PELO MENOS **3 RESPOSTAS "SIM"** EM **J2** ?	**NÃO**	**SIM** ***DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ATUAL***	
	O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ? ➔	NÃO	SIM	
J3	**Durante os últimos 12 meses:**			
a	Ficou embriagado ou de "ressaca" várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? COTAR **"SIM"** SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM	9

→: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

b	Alguma vez esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ?	NÃO	SIM	10
c	Teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido?	NÃO	SIM	11
d	Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas ?	NÃO	SIM	12

HÁ PELO MENOS **1 RESPOSTA "SIM"** EM **J3 ?**

NÃO **SIM**

ABUSO DE ÁLCOOL ATUAL

LISTA DE SUBSTÂNCIAS

ANFETAMINA	**ECSTASY**	**MORFINA**
BRANCA	**ERVA**	**ÓPIO**
CANNABIS	**ÉTER**	**PCP**
BASEADO	**GASOLINA**	**PÓ**
COCAÍNA	**HAXIXE**	**RITALINA**
CODEÍNA	**HEROÍNA**	**COGUMELO**
COLA	**L.S.D.**	**SPEEDS**
CRACK	**MARIJUANA**	**TEGISEC**
MACONHA	**MESCALINA**	**TOLUENO**
MERLA	**METADONA**	**TRICLOROETILENO**

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

K. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE SUBSTÂNCIAS (NÃO ALCOÓLICAS)

K1	Agora, vou lhe mostrar / ler (MOSTRAR A LISTA DAS SUBSTÂNCIAS / LER A LISTA ABAIXO) uma lista de drogas e de medicamentos e gostaria que me dissesse se, durante os últimos 12 meses, usou várias vezes uma destas substâncias para se sentir melhor, para mudar o seu estado de humor ou para ficar " de cabeça feita / chapado"?	➔ NÃO	SIM

ENVOLVER COM UM CÍRCULO CADA SUBTÂNCIA CONSUMIDA

Estimulantes : anfetaminas, "speed", ritalina, pílulas anorexígenas.
Cocaína: cocaína, "coca", crack, pó, folha de coca
Opiáceos: heroína, morfina, ópio, metadona, codeína, meperidina
Alucinogéneos: L.S.D., "ácido", mescalina, PCP, "pó de anjo", "cogumelos", ecstasy.
Solventes voláteis: "cola", éter.
Canabinóides: cannabis, "erva", maconha, "baseado", haxixe,THC
Sedativos: Valium, Diazepam, Lexotan, Lorax, Halcion, Frontal, Rohypnol, barbitúricos
Diversos: Anabolisantes, esteróides, "poppers". Toma outras substâncias?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) MAIS CONSUMIDA (S): _____

_____

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA (S) A SER(EM) EXPLORADA(S) SEGUNDO OS CRITÉRIOS ABAIXO INDICADO

- SE HÁ CONSUMO DE VÁRIAS SUBSTÂNCIAS (AO MESMO TEMPO OU SEQUENCIALMENTE):
  ☐ CADA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) SEPARADAMENTE
  ☐ SOMENTE A SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS) MAIS CONSUMIDA
- SE HÁ CONSUMO DE UMA SÓ SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS):
  ☐ SOMENTE UMA SUBSTÂNCIA (OU CLASSE DE SUBSTÂNCIAS)

K2	**Considerando o seu consumo de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], durante os últimos 12 meses:**			
a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] para obter o mesmo efeito ?	NÃO	SIM	1

b	Quando usava menos ou parava de consumir [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarréia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a))? Ou você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor ? COTAR **"SIM"**, SE RESPOSTA **"SIM"** NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	2
c	Quando começava a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], freqüentemente consumia mais do que pretendia ?	NÃO	SIM	3
d	Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA]?	NÃO	SIM	4
e	Nos dias em que usava [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], passava mais de 2 horas tentando conseguir a(s) droga(s), se drogando, ou se recuperando dos efeitos do(a) [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], ou ainda pensando nessas coisas ?	NÃO	SIM	5

→: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

f	Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os outros por causa da(s) droga(s) ?	NÃO	SIM	6
g	Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] mesmo sabendo que esta(s) lhe causava(m) problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM	7

HÁ PELO MENOS **3 RESPOSTAS "SIM"** EM **K2 ?**

NÃO **SIM**

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S): _____

DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS(S)
ATUAL

O (A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA DEPENDÊNCIA DE UMA/ VÁRIAS SUBSTÂNCIA(S) CONSUMIDA(S) ? NÃO SIM →

K3 **Durante os últimos 12 meses:**

a	Por várias vezes ficou intoxicado ou " de cabeça feita / chapado" com [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA], quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A INTOXICAÇÃO CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM	8
b	Alguma vez esteve sob o efeito de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso, etc.?	NÃO	SIM	9
c	Teve problemas legais como uma intimação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha usado [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA]?	NÃO	SIM	10
d	Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECCIONADA] mesmo sabendo que esta(s) droga(s) lhe causava(m) problemas com os seus familiares ou com outras pessoas ?	NÃO	SIM	11

HÁ PELO MENOS **1 "SIM"** EM **K3 ?**

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S) : _____

NÃO **SIM**

ABUSO DE SUBSTÂNCIAS(S) ATUAL

L. SÍNDROME PSICÓTICA

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTE MÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA.
*SÓ COTAR **SIM** SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.*
AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS "BIZARRAS" E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA..

DELÍRIOS BIZARROS : *SÃO AQUELES CUJO CONTEÚDO É MANIFESTAMENTE ABSURDO, IMPLAUSÍVEL, INCOMPREENSÍVEL E QUE NÃO PODE ESTAR BASEADO EM EXPERIÊNCIAS HABITUAIS DA VIDA.*

ALUCINAÇÕES BIZARRAS: *VOZES QUE COMENTAM OS PENSAMENTOS OU OS ATOS DO(A) ENTREVISTADO(A) OU DUAS OU MAIS VOZES QUE CONVERSAM ENTRE SI.*

Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.

				BIZARRO	
L1a	Alguma vez acreditou que alguém o espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO	SIM	SIM	1
b	**SE SIM :** Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM →L6a	2
L2a	Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO	SIM	SIM	3
b	**SE SIM :** Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM →L6a	4
L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual ? Alguma vez acreditou que estava possuído?	NÃO		SIM	5
b	**SE SIM :** Atualmente acredita nisso ?	NÃO		SIM →L6a	6
L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?	NÃO		SIM	7
b	**SE SIM :** Atualmente acredita nisso ?	NÃO		SIM →L6a	8
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ? COTAR "**SIM**" APENAS SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRÍACAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA , DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L1 A L4	NÃO	SIM	SIM	9
b	**SE SIM :** Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?	NÃO	SIM	SIM	10

					83
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes? COTAR **"SIM"** "BIZARRO" UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes a falar entre elas?	NÃO	SIM	SIM	11
b	**SE SIM :** Isto lhe aconteceu durante o último mês?	NÃO	SIM	SIM →**L8a**	12
L7a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado? COTAR **"SIM"** SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES.	NÃO	SIM		13
b	**SE SIM :** Isto lhe aconteceu durante o último mês?	NÃO	SIM		14
	OBSERVAÇÕES DO CLÍNICO:				
L8b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES ?	NÃO	SIM		15
L9b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO?	NÃO	SIM		16
L10 b	OS SINTOMAS NEGATIVOS TIPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS (EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROEMINENTES DURANTE A ENTREVISTA?	NÃO	SIM		17

L11 DE **L1** A **L10** HÁ PELO MENOS :
UMA QUESTÃO « **b** » COTADA **"SIM" BIZARRO**
OU
DUAS QUESTÕES « **b** » COTADAS **"SIM"** (NÃO BIZARRO) ?

NÃO SIM
SÍNDROME PSICÓTICA ATUAL

L12 DE **L1** A **L7** HÁ PELO MENOS:
UMA QUESTÃO « **a** » COTADA **"SIM" BIZARRO**
OU
DUAS QUESTÕES « **a** » COTADAS **"SIM"** (NÃO BIZARRO) ?
(VERIFICAR SE OS 2 SINTOMAS OCORRERAM AO MESMO TEMPO)
OU
L11 É COTADA **"SIM"** ?

NÃO SIM
SÍNDROME PSICÓTICA VIDA INTEIRA

L13a SE **L12** É COTADA **"SIM" E** SE HÁ PELO MENOS **UM "SIM"** DE **L1** A **L7:**

O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA
UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4) OU PASSADO (A5b)
OU
UM EPISÓDIO MANÍACO ATUAL OU PASSADO (D4) ?

→
NÃO SIM

84

b **SE L13a** É COTADA **"SIM":**
Você me disse, há pouco, que teve um (vários) período(s) em que se sentiu deprimido (a) / eufórico(a) / particularmente irritável.
Ao longo da sua vida, as idéias ou experiências das quais acabamos de falar, como (CITAR OS SINTOMAS COTADOS "SIM" DE L1 À L7) ocorreram **somente** durante esse(s) período(s) em que se sentia deprimido (a) / eufórico (a) / irritável ?

➔ NÃO SIM 18

SE L13a É COTADA **"SIM":**

ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (A4) OU UM EPISÓDIO MANÍACO (D4) ASSOCIADO A UMA SÍNDROME PSICÓTICA (L11) ?

NÃO SIM
TRANSTORNO DO HUMOR com Sintomas Psicóticos ATUAL

d **L13b OU L13c** SÃO COTADAS **"SIM"?**

NÃO SIM
TRANSTORNO DO HUMOR com Sintomas Psicóticos VIDA INTEIRA

→: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

M. ANOREXIA NERVOSA

M1a	Qual é a sua altura ?	|__|__|__| cm		
b	Nos últimos 3 meses, qual foi seu peso mais baixo ?	|__|__|__| kg		
c	O PESO DO(A) ENTREVISTADO(A) É INFERIOR AO LIMITE CRÍTICO INDICADO PARA A SUA ALTURA ? (Ver TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ABAIXO)	→ NÃO	SIM	1

Durante os últimos 3 meses:

M2	Recusou-se a engordar , embora pesasse pouco ?	→ NÃO	SIM	2
M3	Teve medo de ganhar peso ou de engordar demais ?	→ NÃO	SIM	3
M4a	Achou que era ainda muito gordo(a) ou pensou que uma parte do seu corpo era muito gorda ?	NÃO	SIM	4
b	A sua opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima foram muito influenciadas pelo seu peso ou por suas formas corporais ?	NÃO	SIM	5
c	Achou que o seu peso era normal ou até excessivo ?	NÃO	SIM	6
M5	HÁ PELO MENOS **1 "SIM"** EM **M4 ?**	→ NÃO	SIM	
M6	PARA AS MULHERES APENAS: Nos últimos três meses sua menstruação não veio quando normalmente deveria ter vindo (na ausência de uma gravidez) ?	→ NÃO	SIM	7

PARA AS MULHERES: M5 E **M6** SÃO COTADAS **"SIM"** ?
PARA OS HOMENS: M5 É COTADA **"SIM"** ?

NÃO	**SIM**
ANOREXIA NERVOSA ATUAL	

TABELA DE CORRESPONDÊNCIA ALTURA - LIMITE CRÍTICO DE PESO (SEM SAPATOS, SEM ROUPA

ALTURA (cm)		140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
PESO (Kg)	Mulheres	37	38	39	41	43	45	47	50	52	54	57
	Homens	41	43	45	47	49	51	52	54	56	58	61

(15% DE REDUÇÃO EM RELAÇÃO AO PESO NORMAL)

→: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

N. BULIMIA NERVOSA

N1	Nos últimos 3 meses, teve crises de "comer descontroladamente" durante as quais ingeriu quantidades enormes de alimentos num espaço de tempo limitado, isto é, em menos de 2 horas?	→ NÃO	SIM	8
N2	Durante os últimos 3 meses, teve crises de "comer descontroladamente" pelo menos duas vezes por semana ?	→ NÃO	SIM	9
N3	Durante essas crises de "comer descontroladamente" tem a impressão de não poder parar de comer ou de não poder limitar a quantidade de alimento que come ?	→ NÃO	SIM	10
N4	Para evitar engordar depois das crises de "comer descontroladamente", faz coisas como provocar o vômito, dietas rigorosas, praticar exercícios físicos importantes, tomar laxantes, diuréticos ou medicamentos para tirar a fome ?	→ NÃO	SIM	11
N5	A opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima são muito influenciadas pelo seu peso ou pelas suas formas corporais ?	→ NÃO	SIM	12
N6	O (A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA ANOREXIA NERVOSA (MÓDULO "M")? SE **N6 = "NÃO"**, PASSAR A **N8**	NÃO	SIM	13
N7	Estas crises de "comer descontroladamente" ocorrem **sempre** que o seu peso é inferior a ____ Kg* ? * RETOMAR O PESO CRÍTICO DO(A) ENTREVISTADO(A) EM FUNÇÃO DA SUA ALTURA E SEXO.NA TABELA DO MÓDULO "M" (ANOREXIA NERVOSA)	NÃO	SIM	14
N8	**N5** É COTADA **"SIM"** E **N7** COTADA **"NÃO"** (OU NÃO COTADA)?	**NÃO**	**SIM** ***BULIMIA NERVOSA ATUAL***	
	N7 É COTADA **"SIM" ?**	**NÃO**	**SIM** ***ANOREXIA NERVOSA*** ***tipo Compulsão Periódica / Purgativa ATUAL***	

➔: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

O1 a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	➔ NÃO	SIM	1
	NÃO COTAR SIM SE A ANSIEDADE DESCRITA CORRESPONDE A UM TIPO DE ANSIEDADE JÁ EXPLORADA, COMO MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA)...			
b	Teve essas preocupações quase todos os dias?	➔ NÃO	SIM	2
O2	Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	➔ NÃO	SIM	3
	DE **O3** A **O3f** COTAR **"NÃO"** OS SINTOMAS QUE OCORREM APENAS NO QUADRO DOS TRANSTORNOS EXPLORADOS ANTERIORMENTE			
O3	**Nos últimos seis meses, quando se sentia particularmente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), freqüentemente:**			
a	Sentia –se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	4
b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5
c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6
d	Tinha dificuldade em concentrar-se ou ter esquecimentos / "dar branco" ?	NÃO	SIM	7
e	Ficava particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8
f	Tinha problemas de sono (dificuldade em pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "**SIM**" EM O3 ?	**NÃO**	**SIM**	
		TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL		

→: **IR DIRETAMENTE** AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), **ASSINALAR NÃO** EM CADA UM E **PASSAR** AO MÓDULO SEGUINTE

P. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)

P1 **Antes dos 15 anos:**

a	Freqüentemente faltou à escola ou passou a noite fora de casa ?	NÃO	SIM	1
b	Freqüentemente mentiu, passou a perna/ enganou os outros ou roubou ?	NÃO	SIM	2
c	Brutalizou, ameaçou ou intimidou os outros ?	NÃO	SIM	3
d	Destruiu ou incendiou coisas porque quis?	NÃO	SIM	4
e	Fez sofrer animais ou pessoas porque quis?	NÃO	SIM	5
f	Forçou alguém a ter relações sexuais com você?	NÃO	SIM	6
	HÁ PELO MENOS **2 RESPOSTAS "SIM"** EM **P1**?	→ NÃO	SIM	

P2 NÃO COTAR "SIM" AS RESPOSTAS ABAIXO SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.

Depois dos 15 anos:

a	Freqüentemente teve comportamentos que os outros achavam irresponsáveis, como não pagar as dívidas, agir impulsivamente ou não querer trabalhar para assegurar o mínimo necessário?	NÃO	SIM	7
b	Fez coisas ilegais (mesmo que não tenha sido preso), como destruir a propriedade alheia, roubar, vender droga ou cometer um crime?	NÃO	SIM	8
c	Freqüentemente foi violento fisicamente, inclusive com seu(sua) companheiro (a) ou seus filhos ?	NÃO	SIM	9
d	Freqüentemente mentiu, passou a perna ou enganou os outros para obter dinheiro ou prazer ou mentiu apenas para se divertir ?	NÃO	SIM	10
e	Expôs pessoas a perigos sem se preocupar com elas?	NÃO	SIM	11
f	Não sentiu nenhuma culpa depois de ter mentido, ferido, maltratado ou roubado alguém, ou destruído a propriedade alheia?	NÃO	SIM	12

HÁ PELO MENOS **3** RESPOSTAS **"SIM"** EM **P2 ?**

NÃO **SIM**

TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL
VIDA INTEIRA

REFERÊNCIAS

Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan K, Janavs J, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), a short diagnostic interview : Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Janavs J, Weiller E, Keskiner A, Schinka J, Knapp E, Sheehan MF, Dunbar GC. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) according to the SCID-P. *European Psychiatry*, 1997 ; **12** : 232-241.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Harnett Sheehan K, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar G. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), : The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1998 ; 59 [suppl 20] : 22-33.

Amorim P, Lecrubier Y, Weiller E, Hergueta T, Sheehan D. DSM-III-R Psychotic disorders : procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). Concordance and causes for discordance with the CIDI. *European Psychiatry*, 1998 ; **13** : 26-34.

As versões originais francesa e inglesa do MINI / DSM IV foram traduzidas e podem pedir-se aos autores (ver página 3). Uma versão CIM-10 do MINI está também disponível em francês, inglês e dinamarquês.

Traduções	**M.I.N.I. 4.4 e versões anteriores**	**M.I.N.I. 5.0, M.I.N.I. PLUS, M.I.N.I. screen**
Afrikaans		R. Emsley
Alemão	I. van Denffer, M. Ackenheil, R. Dietz-Bauer	M. Ackenheil, G. Stotz, R. Dietz-Bauer
Árabe		O. Osman, E. Al-Radi
Basco		En préparation
Bengali		H. Banerjee, A. Banerjee
Brasileiro	P. Amorim	P. Amorim
Búlgaro		L.G. Hranov
Catalão		En préparation
Chinês		L. Caroll
Croata		En préparation
Dinamarquês	P. Bech	P. Bech, T. Scütze
Espanhol	L. Ferrando, J. Bobes-Garcia, J. Gibert-Rahola	L. Ferrando, L. Franco-Alfonso, M. Soto, J. Bobes, O. Soto, L. Franco, J. Gibert
Farsi/Persa		K. Khooshabi, A. Zomorodi
Finlandês	M. Heikkinen, M. Lijeström, O. Tuominen	En préparation
Galês		En préparation
Grego	S. Beratis	T. Calligas, S. Beratis
Gujarati		M. Patel, B. Patel
Hebreu	J. Zohar, Y. Sasson	R. Barda, I. Levinson
Hindi		K. Batra, S. Gambir
Húngaro	I. Bitter, J. Balazs	I. Bitter, J. Balazs
Italiano	P. Donda, E. Weiller, I. Bonora	L. Conti, P. Donda, A. Rossi, M. Piccinelli, M. Tansella, G. Cassano
Japonês		H. Watanabe
Letão	V. Janavs, J. Janavs, I. Nagobads	V. Janavs, J. Janavs
Holandês/ Flamenco	E. Griez, K. Schruers, T. Overbeek, K. Demyttenaere	I. van Vliet, H. Leroy, H. van Megen
Norueguês	G. Pedersen, S. Blomhoff	K. Leiknes, U. Malt, E. Malt
Polaco	M. Masiak, E. Jasiak	M. Masiak, E. Jasiak
Português	P. Amorim, T. Guterres	T. Guterres, P. Levy, P. Amorim
Punjabi		S. Gambir
Romeno		O. Driga
Russo		A. Bystitsky, E. Selivra, M. Bystitsky
Sérvio	I. Timotijevic	I. Timotijevic
Setswana		K. Ketlogetswe
Esloveno	M. Kocmur	M. Kocmur
Sueco	M. Waern, S. Andersch, M. Humble	C. Allgulander, M. Waern, A. Brimse, M. Humble
Checo	P. Zvolsky	P. Zvolsky
Turco	T. Örnek, A. Keskiner, I. Vahip	T. Örnek, A. Keskiner
Urdu		S. Gambir

O M.I.N.I. foi desenvolvido simultaneamente em francês e inglês. O desenvolvimento e a validação do M.I.N.I. foram possíveis graças, em parte, a fundos cedidos pela CNAM (70080), os laboratórios SmithKline Beecham e a U.E. Imp. 18.10.