

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
BEATRIZ GALATTO NESI

OS TRAUMAS NA INFÂNCIA E AS ALTERAÇÕES
EPIGENÉTICAS EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR

CRICIÚMA
DEZEMBRO, 2021

BEATRIZ GALATTO NESI

**OS TRAUMAS NA INFÂNCIA E AS ALTERAÇÕES
EPIGENÉTICAS EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Samira da Silva Valvassori

Coorientador: Prof. Dr. João Luciano de Quevedo

CRICIÚMA

DEZEMBRO, 2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

N459t Nesi, Beatriz Galatto.

Os traumas na infância e as alterações
epigenéticas em pacientes com transtorno bipolar
/ Beatriz Galatto Nesi. - 2021.

56 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do
Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde, Criciúma, 2021.

Orientação: Samira da Silva Valvassori.

Coorientação: João Luciano de Quevedo.

1. Transtorno bipolar. 2. Trauma psíquico em
crianças. 3. Epigenética. I. Título.

CDD 23. ed. 61

FOLHA INFORMATIVA

A dissertação foi elaborada seguindo o estilo Vancouver e será apresentada no formato tradicional. Este trabalho foi realizado nas instalações do Laboratório de Psiquiatria Translacional do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus, pelas bênçãos recebidas e pela fé que foi mantida em todo o meu trabalho.

Gostaria de agradecer a minha avó Maria de Lourdes por toda confiança e amor que teve comigo durante esse tempo juntas. Tua proteção está vindo do céu.

Gostaria de agradecer aos meus pais por todo incentivo, acolhimento e amor que tiveram comigo nesses dois anos. Obrigada por compreenderem meu sonho, pelas minhas decisões e pelas minhas buscas incessantes por estudar e aprender.

Gostaria de agradecer a minha irmã que mesmo com os desafios soube estar do meu lado e fez com que eu não desistisse dos meus sonhos.

Gostaria de agradecer aos meus amigos do Laboratório por toda parceria e aprendizado.

Gostaria de agradecer ao meu colega de mestrado Jefté pela ajuda nessa jornada.

Gostaria de agradecer a minha orientadora Samira por tudo o que me ensinou durante esse período.

Gostaria de agradecer ao PPGCS e todos os professores da UNESC.

Gostaria de agradecer a CAPES pela oportunidade da taxa.

Gostaria de agradecer as minhas amigas da Clínica Santa Inês e da Clínica Evolução pela compreensão das minhas ausências em função dos estudos.

Gostaria de agradecer a todos os meus pacientes e pais que compreenderam todo o meu esforço e minha dedicação.

Em especial, gostaria de agradecer a minha amiga Fernanda, por ter sido um exemplo para mim. Obrigada por cada aprendizado e por ser tão importante nesse processo.

Em especial, gostaria de agradecer a minha amiga Eloisa, obrigada por cada colo, cuidado, abraço e presença na minha vida.

Em especial, a professora Cinara pela contribuição ao meu trabalho e por todo auxílio nesse processo.

Obrigada a todos que contribuíram para esse trabalho bem como para meu crescimento pessoal e profissional.

“Quando reunimos coragem para observar com clareza nosso passado, e desenvolver a percepção necessária para narrar nossa história de uma maneira clara e coerente, podemos curar nossas feridas”. Siegel, 2019, p. 162.

RESUMO

A etiologia do Transtorno Bipolar (TB) é multifatorial, onde há interações entre fatores ambientais, neuroquímicos e genéticos que são responsáveis pelo desenvolvimento do transtorno. O trauma na infância e o TB possuem múltiplos aspectos que estão relacionados, como fatores epigenéticos. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os traumas na infância e as alterações epigenéticas envolvidas nos pacientes com o TB. Foi realizado um estudo transversal do tipo caso-controle avaliando alterações em enzimas epigenéticas entre pacientes bipolares e controles. Para isso, foi realizada na triagem a confirmação do diagnóstico de TB pela SCID-5. Após, foram aplicadas a Escala Young para Mania, Escala de Hamilton para Depressão, Entrevista Estruturada e o Questionário de Trauma (QUESI). Finalmente, foi realizada coleta de sangue periférico para a avaliação da atividade das histonas deacetilase e DNA metiltransferase e a avaliação dos níveis de acetilação das histonas H3 (resíduos de lisina 9 e 14). Ao final do projeto, os resultados permitiram uma melhor caracterização do papel do trauma na infância e das alterações epigenéticas evidenciando que o aumento da atividade do DNA metiltransferase além do aumento do nível da atividade da H3K9 e H3K14 em pacientes bipolares e que os subtipos de traumas possuem forte relação com o início do Transtorno Bipolar.

Palavras-chave: Traumas, Transtorno Bipolar, Epigenética.

ABSTRACT

The etiology of Bipolar Disorder (BD) is multifactorial, where there are interactions between environmental, neurochemical and genetic factors that are responsible for the development of the disorder. Childhood trauma and TB have multiple aspects that are related, such as epigenetic factors. Thus, the aim of this study was to evaluate childhood trauma and epigenetic alterations involved in TB patients. A cross-sectional case-control study was conducted evaluating changes in epigenetic enzymes among bipolar and control patients. For this, the confirmation of the diagnosis of TB by SCID-5 was confirmed in the screening. After that, the Young Scale for Mania, Hamilton Scale for Depression, Structured Interview and the Trauma Questionnaire (QUESI) were applied. Finally, peripheral blood was collected to evaluate the activity of histone deacetylase and DNA methyltransferase and to evaluate the acetylation levels of H3 histone (lysine residues 9 and 14). At the end of the project, the results allowed a better characterization of the role of childhood trauma and epigenetic alterations, showing that the increase in dna methyltransferase activity in addition to the increased level of H3K9 and H3K14 activity in bipolar patients and that trauma subtypes have a strong relationship with the onset of Bipolar Disorder.

Keywords: Traumas, Bipolar Disorder, Epigenetics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	3
1.1 TRANSTORNO BIPOLAR	3
1.2 EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR	4
1.3 TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR	5
1.4 TRAUMAS NA INFÂNCIA E A RELAÇÃO COM O TRANSTORNO BIPOLAR	6
1.5 EPIGENÉTICA	8
1.6 EPIGENÉTICA E OS TRAUMAS NA INFÂNCIA.....	10
1.7 JUSTIFICATIVA	11
2. OBJETIVOS.....	12
2.1 OBJETIVO GERAL.....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 MATERIAL E MÉTODOS	13
3.1 ASPECTOS ÉTICOS	13
3.2 AMOSTRAS.....	13
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA PACIENTES	13
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	14
3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CONTROLES	14
3.6 ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA O DSM-V TRANSTORNOS - SCID – 5	14
3.7 ESCALA YOUNG PARA MANIA.....	14
3.8 ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESSÃO	15
3.9 ENTREVISTA ESTRUTURADA.....	16
3.10 QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA (QUESI).....	16
3.11 EVENTOS ADVERSOS	16
3.12 REGISTRO E ARMAZENAMENTO DE DADOS	16
3.13 TÉRMINO DO ESTUDO.....	17
3.14 ENSAIOS BIOQUÍMICOS	17
3.14.1 Coleta de Sangue Periférico e isolamento de linfócitos.....	17
3.14.3 Avaliação da atividade das HDACs e das DNMTs	18
3.14.3.1 Extração nuclear.....	18
3.14.3.3 Níveis de acetilação de H3K9 e H3K14.....	19
3.15 DOSAGEM DE PROTEÍNAS	20
3.16 ANÁLISE DOS DADOS.....	20
4 RESULTADOS	21
5 DISCUSSÃO.....	26
6 CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
APÊNDICE A – TCLE	40

APÊNDICE 2 – Carta de aceite	43
Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP.....	44
Anexo 2 – Entrevista estruturada (PATH)	46

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRANSTORNO BIPOLAR

O Transtorno Bipolar (TB) tipo I tem como característica básica a ocorrência de um ou mais episódios maníacos, intercalados por um ou mais episódios depressivos ao longo da vida. É importante ressaltar que as alterações do humor são graves e a mania é o marco clínico para o diagnóstico deste transtorno. O TB tipo II apresenta como característica a ocorrência de um ou mais episódios depressivos maiores, sendo acompanhado por pelo menos um episódio hipomaníaco. A elevação do humor neste caso é mais branda, ocasionando maiores prejuízos para o indivíduo (Brenner e Shyn, 2014).

Outro tipo de TB é o transtorno ciclotímico. O transtorno ciclotímico resulta da alternância entre períodos de sintomas depressivos e hipomaníacos, tendo característica principal a cronicidade e a oscilação do humor, entretanto, sem atender todos os critérios para episódio de mania, hipomania ou depressão. O TB sem outra especificação relaciona-se ao transtorno com características bipolares, mas que não satisfazem todos os critérios para essa psicopatologia. Existe também o TB relacionado à indução de alguma substância/medicamento e o TB relacionado à outra condição médica (American Psychiatric Association, 2013).

O episódio maníaco envolve humor anormal ou persistentemente elevado, aumento da energia ou atividade, autoestima inflada ou grandiosidade, redução da necessidade de sono, fuga de ideias, agitação psicomotora, distratibilidade e comportamento de risco. Essas alterações devem durar pelo menos uma semana e presente na maior parte do dia, onde a hospitalização pode fazer-se necessária (American Psychiatric Association, 2013).

Na hipomania, os sintomas têm duração mínima de quatro dias, sem a necessidade de internação hospitalar e não apresentando prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional. Já o episódio depressivo é caracterizado por humor deprimido, acentuada diminuição de interesse ou prazer, insônia ou hipersonia, perda ou ganho significativo de peso, fadiga ou perda de energia, diminuição da concentração, retardo psicomotor além de pensamento recorrente de morte (American Psychiatric Association, 2013; Scaini et al., 2020). Salienta-se que para o diagnóstico essas alterações vão trazer prejuízos significativos na vida e nas atividades do indivíduo (Muneer, 2016).

No TB, há maior risco de mortalidade precoce, sendo o suicídio como fator primordial. As tentativas de suicídio durante o curso do transtorno, tornam-se predominantes

no sexo feminino e associadas ao episódio depressivo (Kattimani et al., 2016). Com relação às comorbidades presentes no TB, há no sexo masculino a prevalência do transtorno de substâncias e no sexo feminino a prevalência dos comportamentos suicidas (Subramaniam et al., 2017).

O TB é um transtorno complexo, onde há influências de uso indevido de álcool e drogas, entretanto as influências de trauma precoce são muito significativas. Pesquisas nos EUA e na Europa informam que há evidências de uma maior vulnerabilidade genética, como as adversidades na infância, cabe ressaltar que o estresse psicossocial e os fatores potenciais, como a dieta e as taxas altas de obesidade também estão associadas (Post et al., 2017). Diante disso, percebe-se que o TB apresenta múltiplos fatores envolvidos, como aspectos socioambientais, genéticos, bioquímicos e psicodinâmicos.

1.2 EPIDEMIOLOGIA DO TRANSTORNO BIPOLAR

Um estudo prévio apresentou que a prevalência ao longo da vida, de ter um transtorno psiquiátrico é alto, sendo que o transtorno de humor, a ansiedade e o uso de álcool foram de 13,9% na população adulta (Subramaniam et al., 2019). O TB é considerado o terceiro transtorno psiquiátrico com maior impacto na qualidade de vida (QV) do paciente, ficando atrás da Depressão Maior e Transtorno Obsessivo Compulsivo (Subramaniam et al., 2013). Visto que a presença de episódio maníaco/hipomaníaco é o marco para o seu diagnóstico.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o TB atinge mais de 30 milhões de pessoas em todo o mundo. O TB é um transtorno que tem sido visto como incapacitante, causando problemas significativos na qualidade de vida (Bosaipo et al., 2017). Uma amostra com dados extraídos de quinze países revelou que as taxas de prevalência de TB na vida adulta foram de 1,57% de TB tipo II e 1,06% de TB tipo I (Clemente et al., 2015).

O TB possui prevalências diferentes entre os países, e como o surgimento de novas pesquisas e instrumentos de diagnósticos, há um avanço crescente no número de casos, como, por exemplo, no Brasil em que a prevalência anual em 2002 era de aproximadamente 0,5%, diferente do ano de 2016 quando a prevalência anual chegou em 2,1% (Andrade et al., 2002; Magalhães et al., 2016).

Por se tratar de um transtorno que traz prejuízos tanto de ordem financeira quanto emocional aos portadores, a família passa por dificuldades, com comprometimento na

qualidade de vida destes, alterando o bem-estar psicológico e social (Zennjidjian et al., 2012). O sofrimento psicológico e o desgaste emocional tornam-se presentes aos cuidadores e familiares. Os cuidadores assumem um papel extremamente importante nos cuidados (Huang et al., 2009) e geralmente prestam apoio diário e auxiliam nas tarefas do dia a dia (Manami et al., 2016). Sendo que esses podem apresentar diversas dificuldades relacionadas ao manejo dos comportamentos, aos encargos financeiros, a falta de tempo para entretenimento pessoal e social, tempo reduzido ao trabalho dentre outros aspectos (Sales, 2003; Chien et al., 2007; Wong et al., 2012).

A vida de familiares próximos de pessoas com TB está relacionada ao sofrimento emocional e a depressão. As mudanças que estão relacionadas a esse transtorno comprometem relacionamentos, vida social, finanças e o funcionamento ocupacional (Rusner et al., 2013).

1.3 TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

As opções de tratamento para o TB envolvem fármacos estabilizadores de humor, antidepressivos, antipsicóticos, além das intervenções psicossociais e a terapia eletroconvulsiva. Essas opções são orientadas conforme a fase da doença em que o paciente se encontra (Shah et al., 2017).

O tratamento farmacológico do TB é um fator extremamente importante, sendo utilizado, principalmente, os fármacos que estabilizam o humor, como o lítio (Li). Mesmo com uma vasta disponibilidade de fármacos para o tratamento do TB, há uma recorrente recidiva dos pacientes quanto aos episódios do humor, mesmo com o uso correto das medicações. As recidivas pioram a evolução do transtorno, contribuindo negativamente para novos episódios e para o funcionamento psicossocial (Kapczinski et al., 2008).

O Li é o padrão ouro para a prevenção de recidivas em longo prazo e é o único fármaco considerado estabilizador de humor. Há outros medicamentos utilizados como anticonvulsivantes, incluindo a carbamazepina, o valproato de sódio (VPA) e a oxacarbazepina. O tratamento ainda inclui alguns antipsicóticos típicos como haloperidol e clorpromazina e antipsicóticos atípicos como aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona e asenapina. Essas medicações podem ser combinadas com o Li e contribuem para o tratamento agudo, de continuação e manutenção do TB (Tohen e Vieta, 2009; Bowden, 2009; Haddad et al., 2009).

Os fármacos antipsicóticos são, frequentemente, para o tratamento clínico de curto

prazo e apresentam eficácia no tratamento agudo da mania, no entanto, nos episódios depressivos seu efeito nem sempre é eficaz (Geddes e Miklowitz, 2013). Com relação a fase maníaca do TB, a combinação do lítio ou do valproato com um antipsicótico pode ser mais eficaz do que um desses agentes agindo sozinho. Nesse período, o objetivo é controlar a agitação, a agressão, a impulsividade, a irritabilidade e dependendo da gravidade desses sintomas, a internação é uma alternativa (Shah et al., 2017).

Os antidepressivos têm sido usados no tratamento para a depressão no TB. No entanto, há ainda incertezas quanto ao tratamento de episódios depressivos no TB, em função de que antidepressivos podem ocasionar mania ou hipomania, visto que o tratamento da mania pode ocasionar episódios depressivos (Geddes e Miklowitz, 2013). Diante disso, o principal objetivo do tratamento é atingir a eutímia, evitando assim a mudança para o episódio maníaco/hipomaníaco. Há uma ampla evidência de que o Li, a lamotrigina e quetiapina podem ser utilizados como medicamentos para o tratamento. Em casos mais graves, terapia combinada poderá ser considerada. Assim, o tratamento farmacológico tem como principal objetivo possibilitar a manutenção e a prevenção de recorrências dos episódios, reduzindo os sintomas residuais e melhorando o funcionamento do paciente (Shan et al., 2017).

Além da farmacoterapia, a psicoterapia precisa ser direcionada no tratamento do TB. Os objetivos da psicoterapia estariam voltados para a psicoeducação dos pacientes como também aos cuidadores. Contribui também para o manejo das situações de estresse e conflitos, nas identificações e intervenções dos sinais precoces de recorrências e para manter o estilo de vida e hábitos saudáveis. Os pacientes com TB possuem adesão baixa aos medicamentos, dessa forma, a psicoterapia seria um suporte para a consistência da farmacoterapia (Geddes e Miklowitz, 2013).

É importante ressaltar que o tratamento psicoterápico contribuiria para o manejo em lidar com os estressores psicossociais, como sofrimento familiar, eventos negativos na vida, eventos que perturbam o sono, recaídas e a piora dos estados sintomáticos (Geddes e Miklowitz, 2013). Diante disso, é necessário destacar que tanto a psicoterapia quanto o tratamento farmacológico auxiliam nos casos de mortalidade prematura, que estão associadas ao TB.

1.4 TRAUMAS NA INFÂNCIA E A RELAÇÃO COM O TRANSTORNO BIPOLAR

O início da vida é um período importante e é caracterizado pelo rápido desenvolvimento cerebral, o qual possui alto nível da plasticidade. O impacto do trauma na infância é prejudicial e danoso, afetando a trajetória do desenvolvimento do cérebro, alterando também a regulação emocional e o sistema de recompensa (Jiang et al., 2019).

O TB é um transtorno que possui etiologia multifatorial, em que há fatores ambientais e genéticos associados, ambos responsáveis pelo desenvolvimento do transtorno (Nestler et al., 2015). Os fatores psicológicos são fatores importantes no TB e há evidências de que o estresse no início da vida, incluindo abuso e negligência, promove disfunção cerebral duradoura, afetando a saúde e a qualidade de vida do indivíduo de forma permanente (Anda et al., 2006).

O trauma infantil pode ser considerado uma experiência negativa e estressante e pode estar relacionado a experiências como: abuso físico e emocional, negligência emocional, perda dos pais e separação dos pais (Jaworska-Andryszewska et al., 2019). Diversos eventos na infância podem contribuir significativamente para a ocorrência de transtornos de humor, tanto bipolares quanto depressivos, visto que estudos mostram que pacientes portadores de transtornos de humor apresentam mais traumas na infância quando comparados com indivíduos saudáveis (Jaworska-Andryszewska et al., 2019).

Os eventos traumáticos na infância também são fatores de risco para tentativa de suicídio e abuso de substâncias (AAS et al., 2016). Pacientes TB com histórico de maus-tratos na infância tem risco elevado de sintomas maníacos, depressivos e psicóticos graves, há risco elevado de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT), ansiedade, abuso de substâncias ou de álcool e aumento de risco de tentativas de suicídio (Agnew e Danese, 2016).

No TB, as experiências de abuso físico estão relacionadas a um início mais precoce da doença (Jaworska-Andryszewska et al., 2019). Referente ao abuso sexual na infância, ele interfere para o início precoce do TB, nas tentativas de suicídio, nos sintomas psicóticos e nos episódios de mania graves. Semelhante ao abuso físico, o sexual tem comorbidades relacionadas ao TEPT e abuso de substâncias. As negligências na infância estão associadas ao transtorno bipolar precoce (Daruy-Filho et al., 2011, Etain et al., 2013; Aas et al., 2016).

Os traumas psicológicos na infância podem desencadear respostas biológicas qualitativamente semelhantes ao trauma físico (Molina, 2005). Por sua vez, a ativação imunológica precoce pode afetar a função e o desenvolvimento do cérebro e sensibilizar os indivíduos traumatizados para os efeitos dos estressores subsequentes. As “feridas ocultas”

podem ajudar a explicar o custo à longo prazo dos traumas da infância para a saúde mental (Danese et al., 2017). Eventos negativos no início da infância desencadeiam a liberação de mediadores e neurotransmissores de estresse em áreas específicas do cérebro. Esses mediadores interagem com os neurônios e com as redes neuronais em desenvolvimento causando anormalidades estruturais e funcionais que resultam em alterações cognitivas e emocionais. Esse estresse altera negativamente os processos cognitivos e emocionais, mudando adversamente esses processos e interferindo no amadurecimento dessas redes neurais que estão conectadas. Alterando também o funcionamento da memória de trabalho do qual interfere nas emoções positivas (Jaworska-Andryszewska et al., 2019, Martins D et al., 2019).

O hipocampo e a amígdala são as principais estruturas afetadas por eventos estressores no início da vida (Jaworska-Andryszewska et al., 2019). Há evidências de que indivíduos adultos que sofreram traumas na infância tinham volumes menores do hipocampo e da amígdala (Paquola et al., 2016). Outros estudos revelaram que indivíduos com histórico familiar de depressão e abuso emocional na infância apresentavam o hipocampo direito e esquerdo significativamente menor do que os controles (Carballedo et al., 2012).

O trauma na infância resulta em alterações na regulação do afeto, no controle dos impulsos e no funcionamento cognitivo, o que podem diminuir a capacidade para lidar com os estressores ao longo da vida. Pode alterar vários genes pertencentes a várias vias neurobiológicas, como o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), transmissão serotoninérgica, neuroplasticidade, alterações nos ritmos circadianos e imunidade. Além disso, alterações epigenéticas oriundas do trauma infantil podem estar ligados a fatores como inflamação crônica e encurtamento dos telômeros (Aas et al., 2016, Danese et al., 2017).

De uma forma geral, os efeitos do trauma na infância podem ser observados na estrutura e na função do cérebro e nas disfunções cognitivas (Jaworska-Andryszewska et al., 2019). Por fim, o trauma infantil afeta os indivíduos em graus diferentes, onde alguns apresentam mais vulnerabilidade, enquanto outros apresentam resiliência mesmo após as adversidades (Jiang et al., 2019).

1.5 EPIGENÉTICA

A epigenética busca compreender os mecanismos moleculares por meio dos quais o meio ambiente controla a atividade genética. Em outras palavras, a epigenética estuda as

mudanças na expressão dos genes, que podem ser herdadas durante a divisão celular, mas que não envolvem mudanças na sequência do DNA. Os mecanismos epigenéticos atuam para alterar a acessibilidade da cromatina para regulação transcricional através das modificações do DNA e pela modificação ou rearranjo de nucleossomos. Estes mecanismos são componentes importantes no desenvolvimento normal e no crescimento das células (Egger et al., 2004). Acredita-se que a fisiopatologia do TB esteja relacionada com fatores ambientais e genéticos, que se somam para desenvolver o transtorno (Fries et al., 2016). Sendo assim, as alterações epigenéticas parecem ser uma explicação atrativa para a fisiopatologia do TB.

A epigenética não altera a sequência do DNA, visto que esses mecanismos incluem a modificação pós-traducionais das proteínas histonas bem como modificações químicas reversíveis de nucleotídeos únicos, como a metilação do DNA. Tanto as modificações em histonas como a metilação do DNA vão alterar a estrutura da cromatina e, portanto, a acessibilidade do DNA aos reguladores transcricionais (Klegel et al., 2015).

A metilação do DNA é um dos mecanismos epigenéticos mais estudados e consiste na adição de um radical metil (CH^3) no carbono 5 da Citosina, geralmente, seguida por Guanina (dinucleotídeo CpG) catalisada por enzimas DNA metiltransferases (DNMTs) (Paulsen e Ferguson-Smith, 2001; Alladi et al., 2018). Além de regular a expressão gênica através do silenciamento gênico no sistema nervoso ou da ativação do gene, a metilação do DNA pode desempenhar papel importante na neurogênese e na maturação e funcionamento do cérebro (Alladi et al., 2018).

Dentre esses mecanismos epigenéticos, há também as modificações de histona que atuam na regulação da transcrição gênica, pois interferem na condensação da cromatina, que também está relacionada ao acesso ao DNA, podendo também recrutar ou impossibilitar a expressão gênica (Sharma et al., 2010). As histonas são pequenas proteínas organizadas e que juntos com o DNA pertencem ao núcleo do nucleossomo. As caudas de octâmero de histona são compostas de aminoácidos de lisina que interagem com as cargas negativas do DNA, elas também estão envolvidas na regulação dinâmica da estrutura da cromatina e da transcrição do gene (Machado-Vieira et al., 2011). As histonas podem ser acetiladas ($\text{OCH}^2 \text{CH}^3$) ou deacetilado em resíduos de lisina, sendo que esses processos são controlados pelas enzimas histona acetiltransferase (HATs) e histonas desacetilases (HDAC) (Machado-Vieira et al., 2011).

As HDACs removem um grupo acetila das caudas N-terminais das proteínas histonas, levando ao silenciamento da expressão gênica e a compactação da cromatina. As

HATs regulam a transcrição pela adição de grupos acetila às histonas, descondensando o DNA, fornecendo acesso ao DNA e aos locais de ancoragem para fatores transcricionais. Enquanto a deacetilação das histonas, pelas HDACs, condensa o DNA, bloqueando a expressão gênica (Machado-Vieira et al., 2011). Existem outros processos epigenéticos que controlam a função gênica, entretanto, as mais importantes são a metilação de DNA, atividade das HATs e das HDACs (Machado-Vieira et al., 2011).

A expressão de vários genes envolvidos na plasticidade neuronal e de genes implicados na regulação da transcrição ou da epigenética estão relacionados com alguns aminoácidos específicos de histonas. Um estudo com amostras de sangue (linfócitos) apresentou alterações no aumento da acetilação da H3 em pacientes com o TB comparados com pacientes com esquizofrenia (Gavin et al., 2009). O aumento da transcrição gênica em função do estresse crônico está correlacionado com as histonas específicas H3K9 e H3K14 e com alterações na neuroplasticidade relacionadas a genes de neurotrofinas como fator neurotrófico do cérebro (BDNF) e fator neurotrófico de células gliais (GDNF) (Boulle et al., 2014).

A acetilação de H3K9 e H3K14 acontecem na região promotora de genes ativos. A acetilação de lisina nas histonas H3 e H4 estão envolvidas com a abertura da cromatina, permitindo assim que muitos fatores de transcrição tenham acesso aos promotores gênicos (Iacobuzio-Donahue, 2009). Enquanto a metilação pode proporcionar a ativação ou regressão gênica, dependendo de qual resíduo de lisina será modificado (Talasz et al., 2005; Segal et al., 2007). A H3K9 possui dupla função, quando acetilada, poderá ativar os genes; no entanto, quando metilada, poderá silenciá-los. Além disso, está associada a condensação cromossômica durante a progressão do ciclo celular (Park et al., 2011). Estudos demonstraram que o modelo de estresse crônico por derrota social aumentou a acetilação da H3K9 no cérebro de camundongos e de ratos Sprague–Dawley e na acetilação global da histona H3 no hipocampo de ratos Sprague-Dawley (Covington et al., 2015; Hinwood et al., 2011; Hollis et al., 2010.) E a H3K14 aumentou a acetilação em ratos Sprague–Dawley submetidos a derrota social (Hinwood et al., 2011).

1.6 EPIGENÉTICA E OS TRAUMAS NA INFÂNCIA

As adversidades no início da vida estão associadas a alterações persistentes no epigenoma, incluindo alterações na metilação do DNA, que é o mecanismo mais estudado na epigenética. Como descrito anteriormente, a metilação do DNA pode alterar a expressão gênica, ativando mecanismos em que as interações entre gene e ambiente afetam as respostas biológicas (Dunn et al., 2019). Pontua-se que os padrões epigenéticos herdados e os fatores ambientais podem impactar os mecanismos epigenéticos e nesse aspecto o trauma infantil está incluso. É importante salientar que os padrões epigenéticos podem ser transmitidos intergeracionalmente e tem sido associado a alterações em espermatozoides humanos (Jiang et al., 2019).

Os estudos epigenéticos do trauma na infância podem confirmar um efeito sinérgico entre a exposição ao trauma precoce e as mudanças nesses mecanismos (Jaworska-Andryszewska et al., 2019). Um estudo realizado com crianças que sofreram traumas na infância observou que houve um aumento significativo da metilação comparados aos controles saudáveis (Yang et al., 2013). A metilação do DNA é um fator importante para mediar às consequências neurobiológicas do trauma na infância ao longo da vida. Podendo aumentar os padrões comportamentais disfuncionais e aumentar o risco de psicopatologia (Lutz et al., 2015). Esses mesmos autores apresentaram uma hipótese de que os mecanismos epigenéticos, em especial, a metilação do DNA forma uma memória molecular que exerce um efeito na função cerebral à longo prazo, podendo também constituir um biomarcador de fenótipos comportamentais relacionados ao trauma na infância (Lutz et al., 2015).

1.7 JUSTIFICATIVA

O TB é uma condição psiquiátrica crônica e que possui uma etiologia multifatorial, onde há muitos aspectos que estão interrelacionados. Salienta-se que os traumas na infância possuem uma relação com o início do TB bem como as alterações epigenéticas associadas. Portanto, é importante compreender melhor as proteínas e as enzimas epigenéticas e qual é o papel e a relação com o Transtorno Bipolar e o estresse vivenciado na infância.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a presença de traumas na infância e as alterações epigenéticas envolvidas nos pacientes com o Transtorno Bipolar.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os parâmetros de trauma na infância em pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar através do questionário sobre traumas na infância (QUESI);
- Avaliar a atividade de HDACs em sangue de pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar;
- Avaliar os níveis das Histonas (H3K9 e H3K14) em sangue de pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar;
- Avaliar a atividade de DNMTs em sangue de pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

As entrevistas para diagnóstico ou coleta de amostra de sangue periférico foram realizadas somente após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Com relação a TCLE, a participação foi voluntária e sem interesse financeiro além de que os dados obtidos são sigilosos e privados. O projeto passou pela aprovação do comitê de ética em pesquisa e humanos – CEP da UNESC, protocolo número 3.718.462. Não existe conflito de interesses entre os pesquisadores e os possíveis achados do projeto.

3.2 AMOSTRAS

Foi realizado um estudo transversal do tipo caso-controle pela análise estatística e cálculo do poder, onde foram analisados no total 46 controles e 36 pacientes com TB. Os pacientes com TB foram atendidos nas Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC pelo Ambulatório de Pesquisa de TB. O diagnóstico de TB foi confirmado pela entrevista clínica estruturada DSM-5 (SCID-5) (First et al., 2017). Foram incluídos indivíduos com TB tipo I, tipo II ou ciclotímicos. Os pacientes foram recrutados a partir dos serviços de saúde do município de Criciúma, Ambulatório de Psiquiatria das Clínicas Integradas da UNESC e através de anúncios da mídia impressa. Os resultados para estes dois grupos foram estratificados. Após a triagem, amostras de sangue foram coletadas por venopunção da região ante cubital para as dosagens bioquímicas propostas.

Os controles eram sujeitos sem transtornos psiquiátricos, voluntários, que usavam o mesmo ambulatório e que concordaram em participar do estudo. Estes não poderiam ter história de doenças psiquiátricas maiores, demência ou deficiência mental. Todos foram pareados por sexo, idade, uso ou não de álcool e cigarro.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA PACIENTES

Indivíduos acometidos pelo TB do Humor Tipo I, II ou ciclotímico com episódio atual maníaco, misto, depressivo ou eutímico, de acordo com o SCID-5 (DSM-5). Idade a partir de 18 anos e capacidade do paciente ou, em casos mais severos, do familiar responsável em fornecer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos aqueles que se negaram a fornecer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Não tenham diagnóstico confirmado pelo SCID-5 (DSM-5); Negar-se a coletar a amostra de sangue periférico e menores de 18 anos de idade.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA CONTROLES

Nenhum diagnóstico psiquiátrico atual de acordo com o SCID-5; Acima de 18 anos; Capacidade de entender e fornecer Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; Concordar com a coleta de amostra de sangue periférico; Não estar em uso de psicofármaco e/ou substância psicoativa; Não ser familiar em 1º grau de paciente com diagnóstico psiquiátrico.

3.6 ENTREVISTA CLÍNICA ESTRUTURADA PARA O DSM-V TRANSTORNOS - SCID

– 5

Trata-se de uma Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-IV), traduzida e adaptada para o português por Cristina Marta Del Bem, Antônio Waldo Zuardi, José Antônio Alves Vilela e José Alexandre de Souza Crippa que se caracterizam como um instrumento utilizado para a elaboração de diagnósticos clínicos psiquiátricos fundamentados no DSM-IV. A SCID é dividida em módulos que obedecem às categorias diagnósticas maiores. Os critérios diagnósticos estão presentes no próprio corpo do instrumento, promovendo a elaboração do diagnóstico conforme a entrevista progride (Del-Bem, 2001).

3.7 ESCALA YOUNG PARA MANIA

A escala Young é uma das escalas de avaliação mais utilizadas para avaliar sintomas maníacos. Apresenta 11 itens e é baseada no relato subjetivo do paciente sobre sua condição clínica nas últimas 48 horas. Estes itens são os seguintes: 1) Humor e afeto elevados; 2) Atividade psicomotora elevada; 3) Interesse sexual; 4) Sono; 5) Irritabilidade; 6) Fala (velocidade e quantidade); 7) Linguagem – distúrbio do pensamento; 8) Conteúdo; 9) Comportamento disruptivo agressivo; 10) Aparência; e 11) *Insight* (discernimento). Informação adicional baseia-se em observações clínicas efetuadas durante o decurso da entrevista clínica. Os itens são selecionados com base em descrições publicadas dos principais sintomas de mania (Beigel et al., 1971; Vilela et al., 2005).

Esta escala propõe graus de severidade para cada um dos 11 itens. Por exemplo, na versão em português, desenvolvida por Vilela et al. (2005), os graus do item 1 são estruturados da seguinte forma: 0) “Ausência de elevação do humor ou afeto”; 1) “Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado”; 2) “Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento”; 3) “Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso”; e 4) “Eufórico; risos inadequados, cantando”. Os itens 5, 6 e 8 têm maior peso na pontuação do teste, sendo-lhes atribuídos escores maiores (0 a 8), o que ressalta a sua importância para a severidade do quadro clínico.

3.8 ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESSÃO

Foi desenvolvida por Max Hamilton (1912–1988) no final da década de 1950. Atualmente, é utilizada no mundo todo e é considerada um “padrão ouro” na avaliação da depressão. Originalmente, possuía 21 itens, sendo posteriormente reduzidos a um número de 17, com perguntas relacionadas a humor, sentimentos, suicídio, insônia, trabalho, agitação, sintomas gastrintestinais e genitais, hipocondria e peso corporal (ou seja, características psíquicas e somáticas). Cada item é mensurado em graus ou escores. Cada escore pode variar de 0 a 2 ou 0 a 4, dependendo do item em questão. Em geral, escores finais maiores que 25 pontos caracterizam pacientes “gravemente deprimidos”; escores entre 18 e 24 pontos, indivíduos “moderadamente deprimidos”; e escores entre 7 e 17 pontos, pacientes “com depressão leve” (Gallucci Neto et al., 2001).

3.9 ENTREVISTA ESTRUTURADA

Consiste em uma série de perguntas que visam a averiguar os dados básicos de identificação dos pacientes, analisar os dados socioeconômicos bem como dados clínicos relacionados à saúde física e mental dos indivíduos. Todos os dados coletados tinham a finalidade de comparar os pacientes TB com os controles.

3.10 QUESTIONÁRIO SOBRE TRAUMAS NA INFÂNCIA (QUESI)

O QUESI é um instrumento clínico utilizado para detectar maus tratos na infância. Ele não pode ser usado como instrumento diagnóstico e sim como inventário para indícios de situações de traumas na história de vida pregressa do sujeito. A versão brasileira do instrumento vem sendo validada, sendo uma adaptação do americano CTQ (*Childhood Trauma Questionary*) desenvolvido por Bernstein e Fink em (1998). Este questionário é composto por vinte e oito (28) questões, divididas em cinco subescalas, sendo elas abuso sexual, abuso físico, abuso emocional, negligência física e negligência emocional. Estas subescalas são avaliadas distintamente no instrumento e depois de uma forma integrada. As perguntas foram respondidas através de uma escala Likert, de cinco pontos em que “1” significa que nunca ocorreu; “2” significa que ocorreu poucas vezes; “3” significa que ocorreu às vezes; “4” significa que ocorreu muitas vezes; e “5” significa que ocorreu sempre. É medida por meio de autorrelato, e pode ser aplicado com indivíduos acima dos 12 anos de idade.

3.11 EVENTOS ADVERSOS

Os eventos adversos mais comuns estiveram relacionados à venopunção: hipotensão, sonolência, tontura e formação de área de equimose e hematoma no local. Os eventos adversos foram monitorados através da medida da pressão arterial e entrevista clínica e todos os dados foram registrados no prontuário e nos documentos da pesquisa.

3.12 REGISTRO E ARMAZENAMENTO DE DADOS

Os dados dos pacientes foram registrados no prontuário de pesquisa do Ambulatório de TB da UNESC e nos documentos próprios do projeto de pesquisa. Os documentos da pesquisa foram armazenados no Laboratório de Psiquiatria Translacional da UNESC, em armários chaveados com acesso somente aos pesquisadores diretamente ligados ao projeto.

3.13 TÉRMINO DO ESTUDO

Após a coleta da amostra de sangue periférico, os pacientes foram reencaminhados ao local de tratamento de origem (ambulatório de psiquiatria da UNESC, ambulatórios de outros hospitais ou instituições, ou serviço privado). Caso o paciente não estivesse em tratamento em nenhum local, este foi encaminhado ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou para atendimento privado, conforme sua preferência e/ou necessidade.

3.14 ENSAIOS BIOQUÍMICOS

3.14.1 Coleta de Sangue Periférico e isolamento de linfócitos

Foram coletadas 30 mL de amostra de sangue periférico dos pacientes e controles, que aderiram ao estudo, por venopunção da região ante cubital do braço direito ou esquerdo. Entre 10 e 20ml de sangue periférico foi coletado por punção venosa em tubos de heparina de pacientes bipolares. O sangue foi coletado pela manhã (entre 8h e 10h) e os pacientes estavam em jejum. As células mononucleares do sangue periférico (PBMC) foram isoladas usando centrifugação em gradiente de densidade Ficoll-Paque (GE Healthcare, EUA), de acordo com as instruções do fabricante. Foi adicionada solução tampão de fosfato (PBS) na suspensão de PBMC resultante, contendo principalmente linfócitos, e centrifugada a 1300 rotações por minuto (RPM) por 10 min. O sobrenadante foi removido e o sedimento foi ressuspensão em PBS (este procedimento foi repetido duas vezes). Foi centrifugado a 1200 RPM por 5 min e o sobrenadante foi removido e o pellet foi alocado em -80 ° C para análise posterior (Boyum, 1976).

3.14.3 Avaliação da atividade das HDACs e das DNMTs

3.14.3.1 Extração nuclear

A extração nuclear, necessária para a avaliação dos parâmetros de epigenética, foi realizada utilizando-se um kit comercial específico (*EpiQuik™ Nuclear Extraction Kit II*, Epigentek Group Inc., Farmingdale, Nova Iorque, Estados Unidos; código OP-0022-100). Foram homogeneizados em tampão de lise citoplasmático contendo ditiotreitol e inibidores de protease. A suspensão foi mantida em gelo durante 15 minutos e depois centrifugada a $250 \times g$ durante 5 min a 4°C . O sobrenadante foi descartado e o sedimento será dissolvido em dois volumes de tampão de lise citoplasmático frio. A suspensão foi homogeneizada através de uma seringa com a agulha de calibre pequeno e centrifugada em $8000 \times g$ durante 20 min a 4°C . O sedimento resultante conterá a fração nuclear das células fragmentadas. Este sedimento foi dissolvido em tampão de extração nuclear contendo inibidores de protease e ditiotreitol, e a suspensão foi homogeneizada com uma seringa com agulha de calibre pequeno. A amostra resultante foi mantida em agitação lenta durante 30–60 min num agitador orbital, a 4°C . Em seguida, a suspensão nuclear foi centrifugada a $16000 \times g$ durante 5 min a 4°C e o sobrenadante contendo o extrato nuclear foi transferido para um novo tubo e armazenado a -80°C até a análise posterior. O cálculo da atividade das HDACs ou das DNMTs foi realizado com base na curva padrão, e os valores foram apresentados em $\mu\text{M}/\mu\text{g}$ de proteína.

3.14.3.2 Atividade das HDACs e das DNMTs

A atividade das enzimas DNMTs, HATs e HDACs foi determinada em extratos nucleares (fração nuclear) obtidos de amostras de sangue periférico de pacientes com TB. Foram utilizados kits para ensaio de cada enzima, com placas de 96 poços, de acordo com as instruções do fabricante (Epigentek Group Inc.; DNMTs: *EpiQuik™ DNA Methyltransferase Activity/Inhibition Assay Kit*, código P-3001; HATs: *EpiQuik™ HAT Activity/Inhibition Assay Kit*, código P-4003; HDACs: *EpiQuik™ HDAC Activity/Inhibition Assay Kit (Colorimetric)*, código P-4002). No kit para ensaio de atividade de DNMTs, um substrato de DNA com alta concentração de citosina reveste a superfície interna dos poços da placa. Estes poços foram

tratados para apresentar uma alta capacidade de absorção de DNA. As DNMTs presentes nas amostras transferem um grupo metila derivado da S-adenosilmetionina para o substrato de DNA. O DNA metilado pode, então, ser reconhecido por um anticorpo anti-5'-metilcitosina. A quantidade de DNA metilado, a qual é proporcional à atividade de DNMTs, pode ser quantificada colorimetricamente.

No kit para ensaio de atividade de HATs, um substrato de histona reveste a superfície interna dos poços da placa. As HATs presentes nas amostras se ligam e acetilam o substrato de histona. O substrato acetilado pode, então, ser reconhecido por um anticorpo de alta afinidade dirigido contra histona acetilada. A quantidade de histona acetilada, a qual é diretamente proporcional à atividade de HATs, pode então ser quantificada colorimetricamente. Já no kit para ensaio de HDACs, a superfície interna dos poços é revestida com um substrato de histona acetilada. As HDACs presentes nas amostras se ligam e desacetilam o substrato de histona. O substrato remanescente, que não sofreu desacetilação, pode ser reconhecido por um anticorpo de alta afinidade dirigido contra histonas acetiladas. A quantidade de histonas acetiladas, que é inversamente proporcional à atividade de HDACs, pode então ser quantificada colorimetricamente.

As leituras colorimétricas foram realizadas em um leitor de placas de ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA), com comprimento de onda de 450 nanômetros (nm) tanto para a atividade de DNMTs quanto para a atividade de HATs e HDACs.

3.14.3.3 Níveis de acetilação de H3K9 e H3K14

Outros importantes parâmetros epigenéticos avaliados no presente estudo foram os níveis de histona H3 acetilada em H3K9 e H3K14, os quais estão associados a um estado da cromatina transcricionalmente ativo, conforme supracitado (Bergmann et al., 2012; Karmodiya et al., 2012; Fernández-Sánchez et al., 2013; Qiao et al., 2015). Os níveis de acetilação de histona foram mensurados por meio de kits comerciais específicos, seguindo-se as instruções do fabricante (Epigentek Group Inc.; H3K9 acetilada: *EpiQuik™ Global Acetyl Histone H3-K9 Quantification Kit (Colorimetric)*, código P-4010; H3K14 acetilada: *EpiQuik™ Global Acetyl Histone H3-K14 Quantification Kit (Colorimetric)*, código P-4012).

Brevemente, o princípio do método subjacente a estes kits é descrito a seguir. A H3K9 ou H3K14 acetilada presente na amostra é capturada por um anticorpo anti-H3K9 ou anti-H3K14 ligado à superfície interna dos poços da microplaca. A histona acetilada

capturada pelo anticorpo pode então ser detectada por meio de um anticorpo de detecção “marcado”. Posteriormente, é adicionado aos poços o reagente para o desenvolvimento de coloração, para posterior avaliação da absorvância. A razão de H3K9 ou H3K14 acetilada é proporcional à intensidade da absorvância medida. A quantidade absoluta de histona acetilada pode ser quantificada através da comparação com um controle padrão.

As avaliações colorimétricas foram realizadas em um leitor de placas de ELISA, com comprimento de onda de 450 nm tanto para a H3K9 quanto para a H3K14. A quantidade absoluta de cada histona foi expressa como nanogramas de histona por miligrama de proteína (ng/mg).

3.15 DOSAGEM DE PROTEÍNAS

O conteúdo de proteínas foi mensurado conforme a técnica desenvolvida por Lowry e colegas (1951), com ligeiras modificações (Peterson, 1977).

3.16 ANÁLISE DOS DADOS

A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Idade, escolaridade, escores da HDRS e YMRS foram avaliados usando o teste de Mann-Whitney para identificar as diferenças entre os grupos. As variáveis sexo e tabagismo foram avaliadas por meio do teste qui-quadrado de Spearman. Os gráficos estão apresentados como mediana e intervalo interquartil. Os ensaios foram realizados em duplicata e a média foi utilizada na análise. Os dados foram comparados por meio do teste U de Mann Whitney para amostras independentes. As diferenças entre os grupos foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas por meio do programa *IBM SPSS Statistics* (IBM, Armonk, Nova Iorque, Estados Unidos). As figuras de gráficos dos resultados foram geradas utilizando-se a versão 9.0 do programa *GraphPad Prism* para Windows (GraphPad Software, San Diego, Califórnia, Estados Unidos).

4 RESULTADOS

Para a etapa do presente estudo, foi recrutado 82 participantes, sendo 46 para o grupo de controles e 36 indivíduos com TB para o grupo dos casos.

Na tabela 1 estão apresentados os resultados referentes às características dos grupos. A idade média dos participantes variou entre 35 anos para os controles e 45,5 anos para os casos. Referente ao grupo dos casos de TB, (n=36) eram do sexo feminino e (n=10) eram do sexo masculino. Quanto aos anos de estudo relatados pelos participantes sobre sua educação a média foi de 15 anos para os controles e 12,5 anos para os casos. Quanto a porcentagem do hábito de fumar cigarro dos participantes 17,4% eram fumantes nos controles e no grupo dos casos de TB 30,6% dos indivíduos eram fumantes.

Referente ao histórico do transtorno observou-se que na escala de Hamilton, os pacientes com TB, nas categorias de episódios de humor, apresentaram-se $6,28 \pm 4,64$ para Eutímicos, $19,82 \pm 6,47$ para deprimidos, $7,33 \pm 5,13$ para Maníacos e Mistos $17,67 \pm 5,03$. Ressalta-se que na escala de Hamilton, o episódio Deprimido apresentou-se significância conforme os casos, sendo que esse foi o estado de humor apresentado na entrevista.

Isso também foi observado na escala de Young, sendo que nos controles houve uma proporção de $0,22 \pm 0,72$, já nos casos de TB por meio das categorias de humor, o episódio Eutímico apresentou $2 \pm 2,88$, para o episódio Depressivo $2,26 \pm 2,88$, para o episódio Maníaco $9,33 \pm 3,21$ e para o episódio Misto apresentou $12,66 \pm 4,5$. Nessa escala, os episódios Mistos obtiveram maior significância e em segundo, os episódios Maníacos, sendo esses apresentados na hora da entrevista.

A idade média relatada para o início da doença foi de 31,44 anos e o tempo médio da doença foi de 12,5 anos. Com relação ao uso de medicamentos, a maioria dos participantes fazia uso do Li, representado por 30,6% dos pacientes. Dentro da amostra, os participantes faziam uso das seguintes medicações, os Anticonvulsivantes apresentaram a maioria, sendo a Carbamazepina com 13,9% juntamente com a Lamotrigina. Na classe dos Antidepressivos, a Sertralina com 16,7%. Na classe dos Antipsicóticos atípicos a Quetiapina apresentou 2,2%. Na classe dos Antipsicóticos atípicos o uso da Clorpromazina teve 8,3%. Na classe dos Benzodiazepínicos o Clonazepan com 27,8%. Na classe do Biperideno com 2,8%. Na classe do Metilfenidato com 5,6%.

Tabela 1 – Características das amostras

	Controles (n = 46)	Pacientes com TB (n = 36)	Valor de P
Idade (anos) mediana (IQR)	35 (44)	45.5 (42)	0.161 ^a
Escolaridade (anos) mediana (IQR)	15 (38)	12.5 (25)	0.069 ^a
Sexo (F/M)	(36/10)	(29/7)	0.799 ^b
Fumante n (%)	8 (17.4)	(11) 30.6	0.161 ^b
Hamilton, n (média ± SD)	46 (1.04 ± 2.24)	Eutímico: 7 (6.28 ± 4.64) Depressivo: 23 (19.82 ± 6.47) Maníaco: 3 (7.33 ± 5.13) Misto: 3 (17.67 ± 5.03)	
Young, n (média ± SD)	46 (0.22 ± 0.72)	Eutímico: 7 (2 ± 2.88) Depressivo: 23 (2.26 ± 2.88) Maníaco: 3 (9.33 ± 3.21) Misto: 3 (12.66 ± 4.5)	
Idade de início (anos), média ± SD		31.44 ± 11.18	
Duração de condição (anos), mediana (IQR)		12.5 (36)	
Uso de medicações n (%) Pacientes com TB			
Lítio	11 (30.6)		
Anticonvulsivantes	Carbamazepina: 5 (13.9)		
	Ácido Valpróico: 3 (8.3)		
	Lamotrigina: 5 (13.9)		
Antidepressivos	Bupropiona 3 (8.3)		
	Venlafaxina 3 (8.3)		
	Sertralina: 6 (16.7)		
	Citalopram 5 (13.9)		
	Fluoxetina: 5 (13.9)		
	Imipramina: 1 (2.8)		
	Amitriptilina: 1 (2.8)		
Antipsicóticos Atípicos	Olanzapina 4 (11.1)		
	Quetiapina: 8 (22.2)		
	Risperidona: 4 (11.1)		
Antipsicóticos Típicos	Clorpromazina 3 (8.3)		
	Levomepromazina: 1 (2.8)		
Benzodiazepínicos	Alprazolam 5 (13.9)		
	Diazepam: 3 (8.3)		
	Clonazepam: 10 (27.8)		
Biperideno	1 (2.8)		
Metilfenidato	2 (5,6)		

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes, Scores das escalas de Hamilton e Young, e medicações usadas pelos pacientes. ^a Teste de Mann-Whitney. ^b Teste qui-quadrado de Spearman.

Na figura 1 apresenta-se os scores do Questionário de Traumas na Infância (QESI) divididos em negligência emocional (1A); negligência física (1B); abuso físico (1C); abuso emocional (1D); abuso sexual (1E) e score total (1F) em linfócitos de pacientes com relação ao grupo controle e ao grupo de indivíduos com TB. Observou-se um aumento significativo no grupo de indivíduos de TB no score relacionado a abuso emocional (1D), abuso físico (1C) e abuso sexual (1E). Observou-se uma diminuição no grupo de indivíduos de TB no score relacionado a negligência emocional (1A).

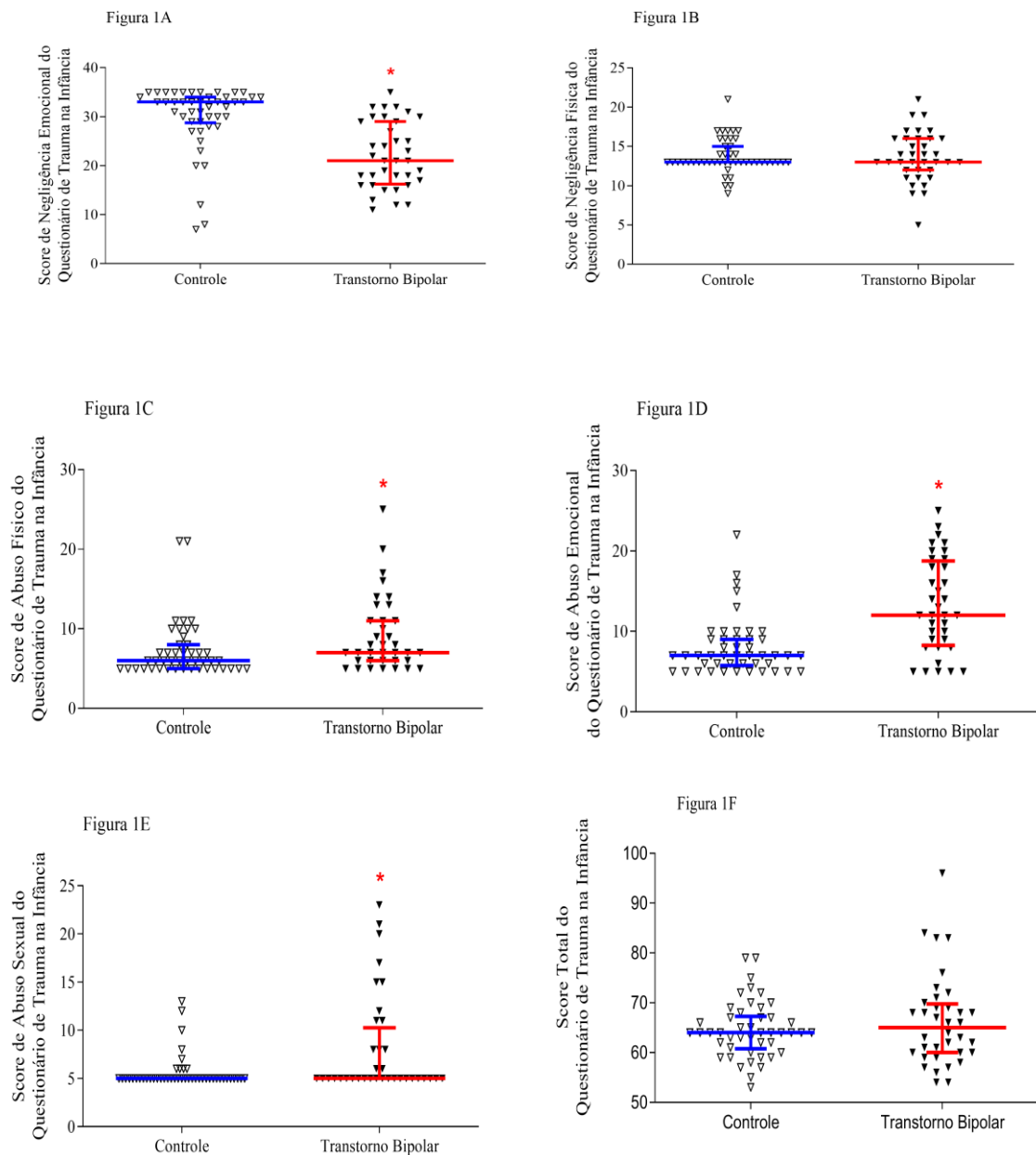


Figura 1: Os scores do Questionário de Traumas na Infância (QESI) divididos em negligência emocional (1A); negligência física (1B); abuso físico (1C); abuso emocional (1D); abuso sexual (1E) e score total (1F) em

linfócitos de pacientes com TB e controles saudáveis. Dados avaliados através do teste U de Mann Whitney. $*p \leq 0.05$ comparado ao grupo controle. Os gráficos estão apresentados como mediana e intervalo interquartil.

A figura 2 mostrou a atividade da HDAC1 e HDAC2 nos pacientes com TB quando comparados ao grupo controle. É possível observar que não houve diferença significativa entre os grupos avaliados.

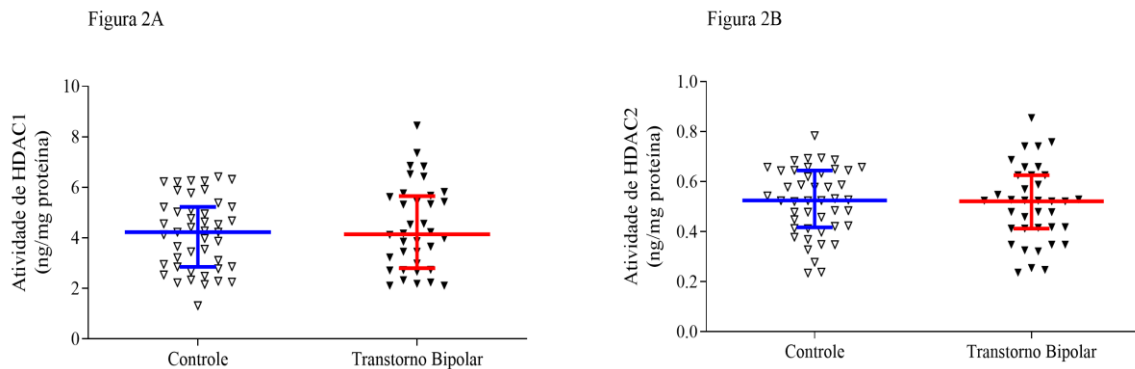


Figura 2: Atividade de HDA1 (2A) e HDA2 (2B) em linfócitos de pacientes com TB e controles saudáveis. Dados avaliados através do teste U de Mann Whitney. $*p \leq 0.05$ comparado ao grupo controle. Os gráficos estão apresentados como mediana e intervalo interquartil.

Os níveis de concentração em ng/mg da atividade do DNA Metiltransferase em pacientes com TB e controles saudáveis podem ser observados na figura 3. É possível observar que houve um aumento significativo nos níveis da atividade do DNA Metiltransferase nos pacientes com TB comparados ao grupo controle.

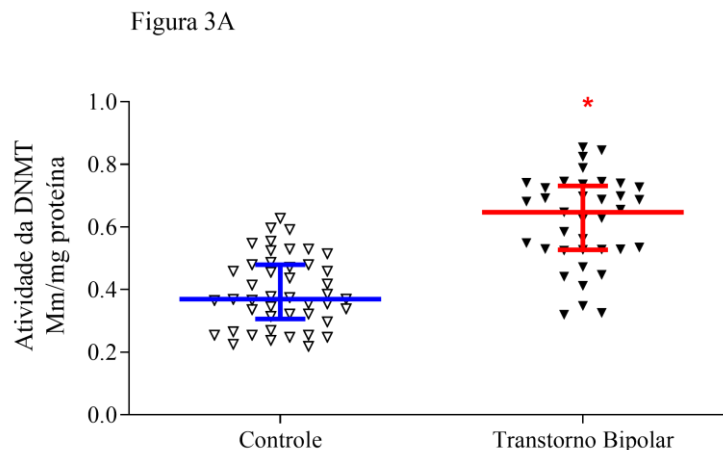


Figura 3: Atividade de DNA Metiltransferase em linfócitos de pacientes com TB e controles saudáveis. Dados avaliados através do teste de U de Mann Whitney. $*p \leq 0.05$ comparado ao grupo controle. Os gráficos estão apresentados como mediana e intervalo interquartil.

Na figura 4 demonstra os níveis das histonas específicas H3K9 e H3K14 em ng/mg em linfócitos de pacientes com TB e controles saudáveis. Os pacientes com TB apresentaram níveis elevados das histonas específicas H3K9 e H3K14 comparados com o grupo controle.

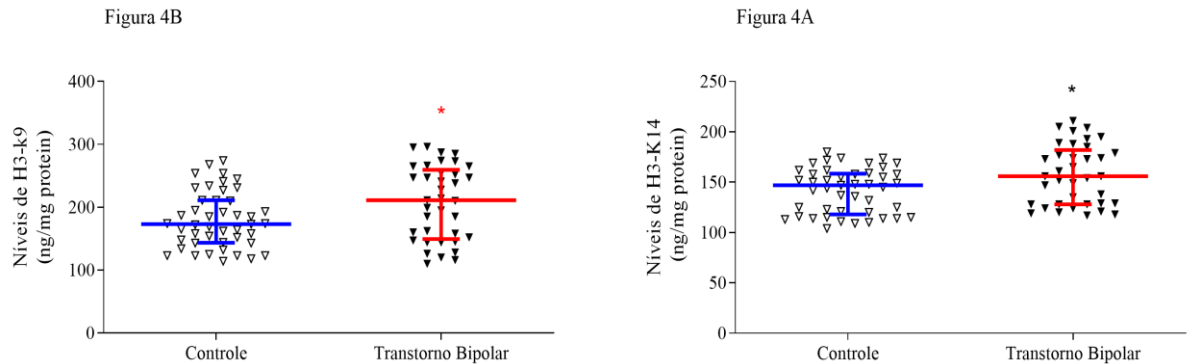


Figura 4: Níveis das histonas específicas H3K9 e H3K14 em linfócitos de pacientes com TB e controles saudáveis. Dados avaliados através do teste de U de Mann Whitney. $*p \leq 0.05$ comparado ao grupo controle. Os gráficos estão apresentados como mediana e intervalo interquartil.

5 DISCUSSÃO

O TB é uma psicopatologia que está associada por períodos e fases, onde há prevalência de sintomas maníacos, sintomas depressivos e podem ser intercalados com períodos ciclotímicos. No entanto, essas características também estão impactadas com questões psicológicas e sociais ocorridas (Ironside et al., 2020). Por ser um transtorno altamente recorrente, a grande maioria dos indivíduos possuem recaídas, mesmo com todos os tratamentos disponíveis (Gitlin e Miklowitz.,2017). Devido as múltiplas causas envolvidas no TB, o estresse psicossocial é um fator que parece aumentar os episódios negativamente onde nesse sentido, o trauma na infância é um indicador de risco ambiental para o diagnóstico bem como para piores desfechos clínicos e um maior comprometimento funcional (Farias et al., 2019; Watson et al., 2014).

O presente estudo procurou fazer uma análise sobre a relação dos traumas ocorridos na infância e a relação com a etiologia e a fisiopatologia do TB. A ocorrência de eventos traumáticos na infância é um fator que tem sido investigado e associado ao TB, em específico, com o início precoce da doença, com as comorbidades, com as tentativas de suicídio e com o pior curso da doença (Vieira et al., 2020).

Nesse estudo foram recrutados 82 participantes dos quais 46 eram para o grupo de controles e 36 indivíduos com TB. Com esses indivíduos foi aplicado o Questionário de Traumas na Infância (QUESI) que aborda subtipos relacionados aos traumas, sendo abuso físico, abuso emocional, abuso sexual, negligência física e negligência emocional. O grupo de indivíduos com TB apresentaram um aumento significativo com relação aos fatores ligados aos eventos traumáticos ocorridos na infância diferente dos indivíduos controles. Esses achados estão em consonância com os estudos já realizados de que indivíduos com TB relataram altas taxas de traumas ocorridos na infância diferente dos indivíduos controles (Vieira et al., 2020).

Assim, o grupo de TB apresentou scores com um aumento significativo nos subtipos que envolviam o Abuso Emocional, Abuso Físico e Abuso Sexual. O subtipo Negligência Física não apresentou significância. Com relação aos subtipos de traumas na infância, destaca-se que os abusos físicos e sexuais têm um forte impacto no TB e contribuem para características clínicas desfavoráveis na vida adulta (Aas et al., 2016). Abuso emocional e negligência emocional também têm sido estudados e possuem fatores que contribuem negativamente para os desfechos do transtorno. Cada subtipo de situações traumáticas

vivenciadas na infância estão associados a diversos transtornos psiquiátricos, incluindo os transtornos de humor (Carr et al., 2013).

O abuso físico pode ser considerado o preditor que resulta negativamente para o transcorrer do TB, além de estar associado ao início precoce, ciclismo rápido e na demora pelo tratamento. Há um risco alto também para o desenvolvimento do Transtorno de Estresse Pós-traumático e Abuso de Substâncias. O abuso emocional e a negligência emocional estão relacionados também com o início precoce do TB, tentativas de suicídio e abuso de substâncias (Daruy-Filho et al., 2011; Toda et al., 2018; Citak et al., 2021). O abuso emocional pode aumentar o número de episódios de mania, contribuindo para desregulação emocional (Lavi et al., 2019). Com relação ao abuso sexual, esse tem sido associado em alguns estudos com o transtorno bipolar tipo I (Janiri et al., 2015). Ressalta que independente do subtipo de trauma ocorrido no desenvolvimento da infância, ambos contribuem na gravidade dos sintomas, desde ideação suicida, ansiedade, impulsividade e depressão (Martins et al., 2014). O estresse no início da vida proporciona uma maior vulnerabilidade aos transtornos de humor, onde esses eventos traumáticos estão associados a alterações estruturais e funcionais (Daruy-Filho et al., 2011). Afeta também de forma negativa a resiliência e o apego seguro, ocasionando a desconfiança diante de situações e emoções (Citak et al., 2021).

Referente aos resultados dessa pesquisa, os pacientes com TB apresentaram alterações com relação ao abuso, sendo esse significativo com relação ao aspecto emocional, sexual e físico. Esses dados podem ser confirmados no estudo com pacientes TB comparados com controles onde o abuso emocional e sexual além da negligência física foram presentes e significativos (Moraes et al., 2018). Destaca-se também que os pacientes com TB apresentaram na pesquisa a predominância com relação ao estado depressivo o que se corrobora com a indicação de que o abuso emocional e a negligência exercem impacto maior na ocorrência de depressão (Mandelli et al., 2015).

Há uma literatura crescente e vasta sobre as consequências negativas do trauma vivenciado na infância principalmente experimentando nos primeiros anos de vida (Cicchetti et al., 2015; Cicchetti et al., 2016; Cicchetti et al., 2017). Essas influências de situações traumáticas como abuso sexual e abuso físico proporcionam no desenvolvimento psicológico mudanças no processamento cognitivo, resultando em um efeito negativo principalmente na vida adulta. Essa associação está ligada ao impacto dos fatores genéticos e epigenéticos. Os processos epigenéticos têm apresentado que tanto a transdução de experiências ambientais,

das modificações no genoma e da estrutura cerebral têm um forte impacto na relação com os traumas na infância (Misiak et al., 2020).

Quanto aos parâmetros epigenéticos e a sua importância na fisiopatologia do TB, cabe ressaltar que o termo epigenética é visto como alterações de longa data na expressão gênica e que são regulados pelos mecanismos de transcrição, pós-transcrição, tradução, pós-tradução e que não implica em nenhuma alteração na sequência do DNA (Ludwing e Dwivedi., 2016). Os mecanismos epigenéticos são componentes críticos no desenvolvimento normal e no crescimento das células e atuam para mudar a acessibilidade à cromatina para regulação transcricional por meio das modificações do DNA e pela alteração ou remodelagem de nucleossomos (Fries et al., 2018). Os transtornos de humor possuem uma etiologia multifatorial, onde pode ocorrer a interação dos fatores genéticos e ambientais e esta interação está envolvida e é responsável pelo desenvolvimento deles. Na literatura já é amplamente descrito que diversas influências genéticas e ambientais podem agir como fatores de risco para o desenvolvimento do TB (Rowland e Marwaha., 2018).

Foi avaliada a atividade do DNA Metiltransferase, o nível das histonas específicas H3K14 e H3K9 além da atividade da HDAC1 e HDAC2. Observou nos resultados que houve uma alteração na atividade da DNA Metiltransferase sendo significativa comparada com a atividade apresentada no grupo controle. As enzimas DNA metiltransferases são responsáveis por transferir um grupo metil da S-adenosilmetionina (SAM) para o CpG do DNA. (Jeltsch e Jurkowska; 2014). Um estudo observou o aumento da metilação do promotor para o receptor glicocorticoide e a diminuição da sua expressão no abuso infantil (McGowan et al., 2009). Ressalta que as exposições no início da vida podem deixar marcas duradouras no epigenoma, visto que podem ser detectadas antes mesmo que a doença possa se desenvolver (Kundakovic et al., 2015). Pontua-se que dependendo do subtipo do trauma e do número de períodos do desenvolvimento em que isso foi vivenciado poderá contribuir para maior hipermetilação. Esses achados são explicados também pela pesquisa de Parade et al., 2016 que apresentou que crianças em idade pré-escolar que foram maltratadas obtiveram maiores escores de adversidades e que estavam ligados a maior hipermetilação.

Com relação ao nível das atividades das histonas específicas H3K9 e H3K14 apresentaram um aumento significativo na concentração referente a análise do grupo dos casos comparado ao grupo controle. Segundo a literatura, esse aumento da H3K9 e da H3K14 pode estar associado ao aumento da transcrição gênica em função do estresse (Boulle et al.,

2014). Os processos de cromatina caracterizados pela dinâmica das variantes histonas podem ser importantes com relação os transtornos induzidos pelo estresse (Dong; Pandey; 2021).

Experiências precoces resultam em modificações nas histonas, como em níveis aumentados de acetilação H3K9. No entanto, alto níveis de cuidados maternos também interferiram, porém, positivamente na metilação do H3K14, encontrados no hipocampo de filhotes (Zhang et al., 2013; Ibrahim et al., 2021). O aumento da acetilação da histona específica H3K14 em um modelo animal, especificamente no hipocampo, possibilitou alta atividade locomotora além de exploração sustentada (Hollis et al., 2011). Esta histona específica está associada a regulação do ciclo celular, apoptose e proliferação celular além da ativação da transcrição (Duan & Smerdon., 2014). Essas modificações precisam ainda ser investigadas e mais aprofundadas.

No presente estudo não houve resultado significativo da atividade da HDAC1 e HDAC2, porém vale ressaltar que mesmo não havendo um resultado significativo foi observado uma discreta alteração na atividade da HDAC 1 (figura 2). O papel da deacetilação da histona inativa a transcrição gênica, alterando então a estrutura da cromatina. Esta desregulação transcricional pode contribuir para a fisiopatologia molecular dos transtornos de humor (Tang et al., 2011; Machado-Vieira et al., 2011). A ausência de significância pode ser relacionada ao fato do número pequeno de participantes no estudo e as diferenças de estados de humor apresentados pelos participantes. Entretanto, sugere-se que os estressores ocorridos na infância podem aumentar a vulnerabilidade ao primeiro episódio de TB, sendo que esses eventos precoces podem ser consistentes com déficits subsequentes na capacidade de produzir mais cromatina, proporcionando um papel indireto para os inibidores de HDAC (Machado-Vieira et al., 2011).

Nesse sentido, o conhecimento dos mecanismos epigenéticos são extremamente importantes, pois são responsáveis pela modulação de diversas funções fisiológicas vitais para o adequado funcionamento do organismo. Alterações nesse mecanismo pode acarretar disfunções no adequado funcionamento de diferenciação, proliferação, divisão celular, inativação do cromossomo X, desenvolvimento embrionário e até mesmo no envelhecimento (Choudhuri, 2011; Cotton et al., 2014; Unnikrishnan et al., 2019).

Por fim, os traumas na infância acabam modificando as redes neurais, resultando em efeitos cascatas ao longo do desenvolvimento, resultando na capacidade do indivíduo em lidar com as situações e as demandas ambientais, visto que esses estressores como abuso sexual e a negligência física estão implicados na interrupção dos sistemas biológicos, incluindo assim

todo o funcionamento imunológico, neuroendócrino além dos aspectos emocionais vivenciados.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu caracterizar o papel dos subtipos dos traumas vivenciados na infância e a relação com o TB além das alterações epigenéticas envolvidas. Observou que os eventos adversos na infância impactam na neurobiologia bem como em aspectos epigenéticos sendo esses apresentados nos resultados. Os pacientes com TB apresentaram maiores situações traumáticas vivenciadas na infância, onde essas mesmas possibilitaram alterações epigenéticas presentes. As formas de abuso são fatores de risco associado a uma série de problemas e frequentemente associa-se negativamente aos tratamentos.

Diante disso, o estudo apresentou que o DNA metiltransferase e os níveis das histonas específicas H3K9 e H3K14 apresentaram aumento significativo quando relacionados aos pacientes com TB, confirmando que este transtorno possui alterações genéticas. Referente aos traumas vivenciados na infância, o TB possui interferência com relação ao abuso físico, ao abuso emocional e ao abuso sexual.

É importante destacar que o ambiente, as situações, a cronicidade desses aspectos traumáticos vão impactar quanto vulnerabilizar o indivíduo e todos os processos biológicos e genéticos. Nesse sentido, é necessário o cuidado com os períodos sensíveis de amadurecimento cerebral e emocional da infância. A partir disso, novas pesquisas e estudos são necessários para a compreensão dos eventos adversos na infância e a sua relação com os transtornos psiquiátricos, em especial o TB e as alterações epigenéticas. Compreender esses mecanismos possibilitam melhorar os desfechos na vida adulta e oferecer caminhos melhores para intervenções precoces, tratamentos e novas estratégias que proporcionem impactos positivos para o desenvolvimento, visto que, essas exposições adversas associadas as modificações epigenéticas não precisam ser permanentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aas M, Henry C, Andreassen OA, Bellivier F, Melle I, Etain B. The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*. 2016 Dec;4(1):2.

Agnew-Blais J.; Danese A. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 2016. 3:342–349.

Goud Alladi C, Etain B, Bellivier F, Marie-Claire C. DNA Methylation as a Biomarker of Treatment Response Variability in Serious Mental Illnesses: A Systematic Review Focused on Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Major Depressive Disorder. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 4;19(10):3026.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC; 2013

Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, Walker JD, Whitfield C, Perry BD, Dube SR, Giles WH. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Apr;256(3):174-86.

Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of Sao Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry PsychiatrEpidemiol*. 2002; 37:316-25.

Beigel, A.; MURPHY, D.L.; Bunney, W.E.J. The manic-state rating scale: scale construction, reliability, and validity. *Arch Gen Psychiatry*. 25: 256–262, 1971.

Brenner CJ, Shyn SI. Diagnosis and management of bipolar disorder in primary care: a DSM-5 update. *Med Clin North Am*. 2014 Sep;98(5):1025-48.

Boisapo N, Borges V, Juruena M. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. *Medicina (Ribeirao Preto Online)* [Internet]. 4 fev. 2017 50(supl.1):72-4.

Boulle F, Massart R, Stragier E, Païzanis E, Zaidan L, Marday S, Gabriel C, Mocaer E, Mongeau R, and Lanfumey L. Hippocampal and behavioral dysfunctions in a mouse model of environmental stress: normalization by agomelatine. *Translational Psychiatry* (2014), 1 – 10.

Bowden, C.L. Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disord*. 11(2): 20-33. 2009.

Carballedo A, Lisiecka D, Fagan A Saleh K, Ferguson Y, Connolly G, et al. Early life adversity is associated with brain changes in subjects at family risk for depression. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(8):569–78.

Cicchetti D, Handley ED, Rogosch FA. Child maltreatment, inflammation, and internalizing symptoms: Investigating the roles of C-reactive protein, gene variation, and neuroendocrine regulation. *Dev Psychopathol*. 2015;27(2):553-566.

Cicchetti D, Hetzel S, Rogosch FA, Handley ED, Toth SL. An investigation of child maltreatment and epigenetic mechanisms of mental and physical health risk. *Dev Psychopathol.* 2016;28(4pt2):1305-1317.

Cicchetti D, Handley ED. Methylation of the glucocorticoid receptor gene, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1), in maltreated and nonmaltreated children: Associations with behavioral undercontrol, emotional lability/negativity, and externalizing and internalizing symptoms. *Dev Psychopathol.* 2017;29(5):1795-1806.

Chien W. T.; Chan S. W. C.; Morrissey J. The perceived burden among Chinese family caregivers of people with schizophrenia. *The journal clinical nursing.* 2007, v. 16, p. 1151-1161.

Choudhuri S. From Waddington's epigenetic landscape to small noncoding RNA: some important milestones in the history of epigenetics research. *Toxicol Mech Methods.* 2011 May;21(4):252-74.

Chu, A. H. Y. et al. Reliability and Validity of the Self- and Interviewer-Administered Versions of the Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ). *Plos One, Reino Unido,* p.4, 01 set. 2015.

Cotton, Allison M. et al. Landscape of DNA methylation on the X chromosome reflects CpG density, functional chromatin state and X-chromosome inactivation. *Human Molecular Genetics, [s.l.],* v. 24, n. 6, p. 1528-1539, 7 nov. 2014. Oxford University Press (OUP).

Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Fermo JO, Castro-Costa É. bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Bras Psiquiatr.* 2015;37(2):155-61.

Covington HE 3rd, Maze I, Vialou V, Nestler EJ. Antidepressant action of HDAC inhibition in the prefrontal cortex. *Neuroscience.* 2015; 298:329-35.

Danese A.; Baldwin R. J.; Hidden Wounds? Inflammatory links between childhood trauma and psychopathology. *The annual review of psychology.* 2016, v. 68, p. 517 – 544.

Danese, A.; Lewis J. S. Psychoneuroimmunology of early-life stress: the hidden of childhood trauma? *Neuropsychopharmacology reviews.* 2017, v. 42, p. 99-114.

Daruy-Filho L., Brietzke E., Lafer B., Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica,* 2011, v. 124, p. 427-434.

Dong E, Pandey SC. Prenatal stress induced chromatin remodeling and risk of psychopathology in adulthood. *Int Rev Neurobiol.* 2021; 156:185-215.

Duan, M. R, Smerdon M. J. Histone H3 lysine 14 (H3K14) acetylation facilitates DNA repair in a positioned nucleosome by stabilizing the binding of the chromatin remodeler RSC (remodels structure of chromatin). *J. Biol. Chem.,* 289 (2014), pp. 8353-8363

Erin C. Dunn, Thomas W. Soare, Yiwen Zhu, Andrew J. Simpkin, Matthew J. Suderman, Torsten Klengel, Andrew D.A.C. Smith, Kerry J. Ressler, Caroline L. Relton, Sensitive Periods for the Effect of Childhood Adversity on DNA Methylation: Results From a Prospective, Longitudinal Study. *Biological Psychiatry*, Volume 85, Issue 10, 838 – 849.

Egger, G.; Liang, G.; Aparicio, A.; Jones, P.A. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*. 429(6990): 457-463. 2004.

Etain B, M. Lajnef, C. Henry, V. Aubin, J.M. Azorin, F. Bellivier, T. Bougerol, P. Courtet, S. Gard, J.P. Kahn, C. Passerieux, M. Leboyer, C. Henry, B. Etain, M. Leboyer, H. Laouamri, K. Souryis, O. Godin, A. Raust, S. Sportiche, P.A. Geoffroy, B. Aouizerate, A. Desage, E. Olie, D. Ducasse, F. Moliere, R. Belzeaux, N. Viglianaise, L. Lescalier, S. Job, R. Cohen, O. Wajsbrot-Elgrabli, M. Polosan, S. Garcon, M.C. Hardy-Bayle, P. Roux, N. Kayser, I. Grevin, J. Loftus, L. Albertini. Childhood trauma, dimensions of psychopathology and the clinical expression of bipolar disorders. *J Psychiatr Res*. 2017; 95:37-45.

Fries GR, Li Q, McAlpin B, et al. The role of DNA methylation in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:474-488.

Fries GR, Carvalho AF, Quevedo J. The miRNome of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2018 Jun;233:110-116.

Gavin DP, Kartan S, Chase K, Jayaraman S, Sharma RP. Histone deacetylase inhibitors and candidate gene expression: an in vivo and in vitro approach to studying chromatin remodeling in a clinical population. *J Psychiatr Res*. 2009;43:870-6

Goodwin, F.K., Jamison, K.R. *Manic-depressive illness: bipolar and recurrent unipolar disorders*. 2ed. New York: Oxford University Press; 2003.

Geddes, J.R.; Miklowitz, D.J. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. 381(9878): 1672-1682. 2013.

Haddad, P.M.; Das, A., Ashfaq, M.; Wieck, A. A review of valproate in psychiatric practice. *Expert Opin Drug MetabToxicol*. 5(5): 539-551. 2009.

Hinwood M, Tynan RJ, Day TA, Walker FR. Repeated social defeat selectively increases delta FosB expression and histone H3 acetylation in the infralimbic medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex*. 2011;21:262–271.

Hollis F, Wang H, Dietz D, Gunjan A, Kabbaj M. The effects of repeated social defeat on long-term depressive-like behavior and short-term histone modifications in the hippocampus in male Sprague–Dawley rats. *Psychopharmacology*. 2010;211:69–77.

Hollis F, Duclot F, Gunjan A, Kabbai M. Individual differences in the effect of social defeat on anhedonia and histone acetylation in the rat hippocampus. *Horm Behav.*, 59 (2011), pp. 331-337

Huang, C, V D Sousa,S Perng,Mei-Yi Hwang,C Tsai,Mei-Huang Huang,S Yao. Stressors, social support, depressive symptoms and general health status of Taiwanese caregivers of

persons with stroke or Alzheimer's disease. *Journal of clinical nursing*. 2009, v. 18, edição 4, p. 502-511.

Iacobuzio-Donahue, A. I. Epigenetic Changes in Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 2009 4:1, 229-249

Ibrahim P, Almeida D, Nagy C, Turecki G. Molecular impacts of childhood abuse on the human brain. *Neurobiol Stress*. 2021; 15:100343.

Kapczinski, F.; Vieta, E.; Andreazza, A.C.; Frey, B.N.; Gomes, F.A.; Tramontina, J.; Kauer-Sant'anna, M.; Grassi-Oliveira, R., Post, R.M. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *NeurosciBiobehav Rev*. 32(4): 675-692. 2008.

Kattimani S., Menon V., Sarkar S., Arun A. B. , Venkatalakshmi P. Role of demographic and personality factors in mediating vulnerability to suicide attempts under intoxication with alcohol: A record-based exploratory study. *Indian Journal of psychological medicine*. 2016, v. 38, p. 540-546.

Klepel T, Binder EB. Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron*. 2015; 86(6):1343-57.

Ko, M.; Huang, Y.; Jankowska, A.M.; Pape, U.J.; Tahiliani, M.; Bandukwala, H.S.; Na, J.; Lamperti, E.D.; Koh, K.P.; Ganetzky, R.; Liu, X.S.; Aravind, L.; Agarwal, S.; Maciejewski, J.P.; Rao, A. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature*. 468(7325): 839-843. 2010.

Kundakovic M, Gudsnuk K, Herbstman JB, Tang D, Perera FP, Champagne FA. DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jun 2;112(22):6807-13.

Jaworska-Andryszewska K.; Rybakowski K. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment. *Pharmacological Reports*. 2019, v. 71, p. 112-120.

Jeltsch A, Jurkowska RZ. New concepts in DNA methylation. *Trends Biochem Sci*. 2014 Jul;39(7):310-8.

Jiang S, Postovit L, Cattaneo A, Binder EB and Aitchison KJ (2019) Epigenetic Modifications in Stress Response Genes Associated with Childhood Trauma. *Front. Psychiatry*

Lavi I, Manor-Binyamini I, Seibert E, Katz LF, Ozer EJ, Gross JJ. Broken bonds: A meta-analysis of emotion reactivity and regulation in emotionally maltreating parents. *Child Abuse Negl*. 2019 Feb; 88:376-388.

Lavi I, Katz LF, Ozer EJ, Gross JJ. Emotion Reactivity and Regulation in Maltreated Children: A Meta-Analysis. *Child Dev*. 2019 Sep;90(5):1503-1524.

Livak, K.J.; Schmittgen, T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 25(4): 402-408. 2001.

- Lutz Pe, Almeida D, Fiori LM, Turecki G. Childhood maltreatment and stress-related psychopathology: The epigenetic memory hypothesis. *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21: 1413–1417.
- Ludwig B.; Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Molecular Psychiatry* (2016) 21, 1490–1498.
- Machado-Vieira, R.; Ibrahim, L.; Zarate, C.A.Jr. Histone Deacetylases and Mood Disorders: Epigenetic Programming in Gene-Environment Interactions. *CNS NeurosciTher.* 17(6): 699-704. 2011.
- Magalhães Pvs, Costa MH, Pinheiro RT. Epidemiologia do transtorno bipolar. In: Kapczinski, F; Quevedo, J. editores. *Transtorno Bipolar. Teoria e clínica.* 2 a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 320.
- Manami A.; Makiko, T. Fumiki A. Qualitative Study of Resilience of Family Caregivers for Patients with Schizophrenia in Japan. *Mental Health in family medicine.* 2016, v. 12, p. 307-312.
- Mandelli, L., Petrelli, C., & Serretti, A. (2015). The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression. European Psychiatry*, 30(6), 665-680.
- Martins S. D. et al. Perceived childhood adversities: impact of childhood trauma to estimated intellectual functioning of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Research.* 2019, v. 274, p. 345-351.
- Martins CM, Von Werne BC, Tofoli SM, Juruena MF. Emotional abuse in childhood is a differential factor for the development of depression in adults. *J Nerv Ment Dis.* 2014; 202:774–782.
- McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009 Mar;12(3):342-8.
- Misiak B, Karpiński P, Szmida E, et al. Adverse Childhood Experiences and Methylation of the FKBP5 Gene in Patients with Psychotic Disorders. *J Clin Med.* 2020;9(12):3792.
- Molina, E. P.; Neurobiology of the stress response: contribution of the sympathetic nervous system to the neuroimmune axis in traumatic injury. *SHOCK*, 2005, v. 24, p. 3-10.
- Moraes, J.B., Maes, M., Roomruangwong, C. et al. In major affective disorders, early life trauma predict increased nitro-oxidative stress, lipid peroxidation and protein oxidation and recurrence of major affective disorders, suicidal behaviors and a lowered quality of life. *Metab Brain Dis* 33, 1081–1096 (2018).
- Muneer A. The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach. *Chonnam Med J.* 2016 Jan;52(1):18-37.

Nestler Ej, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic Basis of Mental Illness. *Neuroscientist*. 2015; 22(5):447-63.

Neto, J.G.; Junior, M.S.C.; Hubner, C.K. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): Revisão dos 40 anos de sua utilização. *Ver. Fac. Ciênc. Méd.* 3(1): 10-14. 2001.

Paquola C, Bennett MR, Lagopoulos J. Understanding heterogeneity in grey matter research of adults with childhood maltreatment-A meta-analysis and review. *NeurosciBiobehav Rev* 2016; 69:299–312.

Parade SH, Ridout KK, Seifer R, et al. Methylation of the Glucocorticoid Receptor Gene Promoter in Preschoolers: Links with Internalizing Behavior Problems. *Child Dev*. 2016;87(1):86-97.

Park Jin-Ah et al. Deacetylation and Methylation at Histone H3 Lysine 9 (H3K9) Coordinate Chromosome Condensation during Cell Cycle Progression. *Mol. Cells* 31, 343-349, April 30, 2011.

Paulsen, M.; Ferguson-Smith, A. C. Dna methylation in genomic imprinting development and disease. *The Journal of pathology*. London, v. 195, p. 97-110, 2001.

Post et al. More childhood onset bipolar disorder in the United States than Canada or Europe: implications for treatment and prevention. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2017, v. 74, p. 204-213.

Post RM, Altshuler LL, Kupka R, McElroy SL, Frye MA, Rowe M, Leverich GS, Grunze H, Suppes T, Keck PE Jr, Nolen WA. Verbal abuse, like physical and sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015; 17:323–30.

Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. September 2018:251-269.

Rusner. M.; Carlsson. G.; Brunt D.; Nystrom M. Towards a more liveable life for close relatives of individuals diagnosed with bipolar disorder. *International Journal of Mental Health Nursing*. 2013, v. 22, p. 162-169.

Sale E. Family burden and quality of life. *Quality of life research*. 2003, v. 12, p. 33-41.

Salvo, Vera Lúcia M. A.; Gimeno, Suely G. A. Reprodutibilidade e validade do questionário de frequência de consumo de alimentos. *Rev SaúdePública, São Paulo*, v. 36, n.4, p.505-12, ago. 2002.

Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, Quevedo J. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Braz J Psychiatry*. 2020 Sep-Oct;42(5):536-551.

Sega, M. F.; Lee, K.; Machaty, Z.; Cabot, R. Pronuclear stage porcine embryos do not possess a strict asymmetric distribution of lysine 9 dimethylation of histone H3 based solely on parental origin. *Molecular Reproduction and Development*, v. 74, n. 1, p. 2-7, 2007.

Shah N, Grover S, Rao GP. Clinical practice guidelines for management of bipolar disorder. *Indian J Psychiatry*. 2017; 59(Suppl 1): S51-S66.

Sharma, S.; Kelly, T. K.; Jones, P. A. Epigenetics in Cancer. *Carcinogenesis*, Oxford, v. 31, n. 1, p. 27-36, 2010.

Subramanian K.; Sarkar, S.; Kattimani S. Bipolar disorder in Asia: Illness course and contributing factors. *Asian Journal of Psychiatry*. 2017. v. 29, p. 16-29.

Subramaniam, M.; Abdin, E.; Vaingankar, J.A.; Nan, L., Heng, D.; Mccrone, P., Chong, S.A. Impact of psychiatric disorders and chronic physical conditions on health-related quality of life: Singapore Mental Health Study. *J Affect Disord.*; 147(1-3): 325-330. 2013.

Subramanian M. et al. Tracking the mental health of a nation: prevalence and correlates of mental disorders in the second Singapore mental health study. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019, p. 1-10.

Talasz, H.; Lindner, H. H.; Sarg, B.; Helliger, W. Histone H4-lysine 20 monomethylation is increased in promoter and coding regions of active genes and correlates with hyperacetylation. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 280, n. 46, p. 38814-38822, 2005.

Tang B, Dean B, Thomas EA. Disease- and age-related changes in histone acetylation at gene promoters in psychiatric disorders. *Transl Psychiatry*. 2011 Dec 20;1(12):e64.

Toda H, Inoue T, Tanichi M, Saito T, Nakagawa S, Masuya J, Tanabe H, Yoshino A, Kusumi I. Affective temperaments play an important role in the relationship between child abuse and the diagnosis of bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2018 Apr; 262:13-19.

Tohen, M.; Vieta, E. Antipsychotic agents in the treatment of bipolar mania. *Bipolar Disord*. 11(2): 45-54. 2009.

Unnikrishnan A, Freeman WM, Jackson J, Wren JD, Porter H, Richardson A. The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacol Ther*. 2019 Mar; 195:172-185.

Vilela, J.A.A.; Crippa, J.A.S.; Del-Bem, C.M.; Loureiro, S.R. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 38(9): 1429-1439. 2005.

Wong et al. Quality of life of caregivers with relatives suffering from mental illness in Hong Kong: roles of caregiver characteristics, caregiving burdens, and satisfaction with psychiatric services. *Health and quality of life outcomes*, 2012, 10:15.

Yang Bz, Zhang H, Ge W, Weder N, Douglas-Palumberi H, Perepletchikova F, et al. Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *Am J Prev Med* 2013;44(2):101–7.

Yang L, Zhao Y, Wang Y, Liu L, Zhang X, Li B, Cui R. The Effects of Psychological Stress on Depression. *CurrNeuropharmacol*. 2015;13(4):494-504.

Yang X, Phillips DL, Ferguson AT, Nelson WG, Herman JG, Davidson NE. Synergistic activation of functional estrogen receptor (ER)- α by DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibition in human ER- α -negative breast cancer cells. *Cancer Res*. 2001; 61:7025–7029.

Zendjidjian X.; Richieri R.; Adida M.; Limousin S.; Gaubert N.; Parola N.; Lançon C.; Boyer L. Quality of life among caregivers of individuals with affective disorders. *Journal of Affective Disorders*. 2012, v. 136, p. 660-665.

Zhang TY, Labonté B, Wen XL, Turecki G, Meaney MJ. Epigenetic mechanisms for the early environmental regulation of hippocampal glucocorticoid receptor gene expression in rodents and humans. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(1):111-123.

APÊNDICE A – TCLE

TCLE - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Avaliação dos parâmetros epigenéticos de pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar.

Objetivo: Determinar as alterações epigenéticas que ocorrem em pacientes com transtorno bipolar do humor para assim podermos melhor conhecer a fisiopatologia bem como as alterações neuroquímicas e genéticas envolvidas neste transtorno.

Período da coleta de dados: 02/12/2019 a 01/08/2022

Tempo estimado para cada coleta: 2 horas

Local da coleta: Clínicas Integradas da UNESC

Pesquisador/Orientador: Samira S. Valvassori	Telefone: 34312643
Pesquisador/Acadêmico: Jhoanne Merlyn Luiz	Telefone: 96440646

Como convidado(a) para participar voluntariamente da pesquisa acima intitulada e aceitando participar do estudo, declaro que:

Poderei desistir a qualquer momento, bastando informar minha decisão diretamente ao pesquisador responsável ou à pessoa que está efetuando a pesquisa.

Por ser uma participação voluntária e sem interesse financeiro, não haverá nenhuma remuneração, bem como não terei despesas para com a mesma. No entanto, fui orientado(a) da garantia de ressarcimento de gastos relacionados ao estudo. Como prevê o item IV.3.g da Resolução CNS 466/2012, foi garantido a mim (participante de pesquisa) e ao meu acompanhante (quando necessário) o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte, alimentação e hospedagem (quando necessário) nos dias em que for necessária minha presença para consultas ou exames.

Foi expresso de modo claro e afirmativo o direito de assistência integral gratuita devido a danos diretos/ indiretos e imediatos/ tardios pelo tempo que for necessário a mim (participante da pesquisa), garantido pelo(a) pesquisador(a) responsável (Itens II.3.1 e II.3.2, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Estou ciente da garantia ao direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Item IV.3.h, da Resolução CNS nº 466 de 2012).

Os dados referentes a mim serão sigilosos e privados, preceitos estes assegurados

pela Resolução nº 466/2012 do CNS - Conselho Nacional de Saúde - podendo eu solicitar informações durante todas as fases da pesquisa, inclusive após a publicação dos dados obtidos a partir desta.

Para tanto, fui esclarecido(a) também sobre os procedimentos, riscos e benefícios, a saber:

DETALHES DOS PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA

RISCOS

BENEFÍCIOS

Declaro ainda, que tive tempo adequado para poder refletir sobre minha participação na pesquisa, consultando, se necessário, meus familiares ou outras pessoas que possam me ajudar na tomada de decisão livre e esclarecida, conforme a resolução CNS 466/2012 item IV.1.C.

Diante de tudo o que até agora fora demonstrado, declaro que todos os procedimentos metodológicos e os possíveis riscos, detalhados acima, bem como as minhas dúvidas, foram devidamente esclarecidos, sendo que, para tanto, firmo ao final a presente declaração, em duas vias de igual teor e forma, ficando na posse de uma e outra

seu conteúdo ser entregue ao(à) pesquisador(a) responsável (o presente documento será obrigatoriamente assinado na última página e rubricado em todas as páginas pelo(a) pesquisador(a) responsável/pessoa por ele(a) delegada e pelo(a) participante/responsável legal).

Em caso de dúvidas, sugestões e/ou emergências relacionadas à pesquisa, favor entrar em contato com o(a) pesquisador(a) Samira S. Valvassori pelo telefone 3431 2643 e/ou pelo e-mail samiravalvassori@unesc.net.

Em caso de denúncias, favor entrar em contato com o Comitê de Ética – CEP/UNESC (endereço no rodapé da página).

O Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos (CEP) da Unesc pronuncia-se, no aspecto ético, sobre todos os trabalhos de pesquisa realizados, envolvendo seres humanos. Para que a ética se faça presente, o CEP/UNESC revisa todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos. Cabe ao CEP/UNESC a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na Instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas. Tem também papel consultivo e educativo, de forma a fomentar a reflexão em torno da ética na ciência, bem como a atribuição de receber denúncias e requerer a sua apuração.

ASSINATURAS	
Voluntário(a)/Participante	Pesquisador(a) Responsável
Assinatura	Assinatura
Nome:	Nome:
_____	_____
CPF: _____	CPF: _____

Criciúma (SC), _____ de _____ de 20____.

APÊNDICE 2 – Carta de aceite

Declaramos para os devidos fins que se fizerem necessários, que concordamos em disponibilizar setor (Ambulatório de Pesquisa em Transtorno Bipolar), da Instituição Clínicas Integradas da Saúde - UNESC, localizado na rua: Avenida Universitária, 1105 – Bairro Universitário, CEP 88806-000, Criciúma - SC, Brasil, para o desenvolvimento da Pesquisa intitulada “Avaliação dos parâmetros epigenéticos de pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar” sob a responsabilidade da Profa. Dra. Samira da Silva Valvassori e Pesquisadora Jhoanne Merlyn Luiz do Programa de Pós Graduação em Ciência da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, pelo período de execução previsto no referido projeto.


Magada Tessmann
Coordenadora
Centro Especializado em Reabilitação
CER II/UNESC

Marlon Gonçalves Zilli
Coordenador Geral das Clínicas Integradas
Universidade do Extremo Sul Catarinense

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS EPIGENÉTICOS DE PACIENTES AMBULATORIAIS COM TRANSTORNO BIPOLAR

Pesquisador: Samira da Silva Valvassori

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 25267719.8.0000.0119

Instituição Proponente: Universidade do Extremo Sul Catarinense

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.718.462

Apresentação do Projeto:

O projeto tem clara apresentação, descrevendo a problemática de investigação e a importância em investigar as alterações epigenéticas que ocorrem em pacientes com transtorno bipolar do humor para assim podermos melhor conhecer a fisiopatologia bem como as alterações neuroquímicas e genéticas envolvidas neste transtorno.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos são claros e permitem ser atingidos através da metodologia proposta.

avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos se mostram completos e estão devidamente adicionados ao termo de consentimento que será entregue aos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresentada é de importante contribuição científica. Os benefícios se mostram importantes com a pergunta de investigação. Os critérios tanto de inclusão como exclusão se mostram completos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos e autorizações encontram-se corretos.

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

UNIVERSIDADE DO EXTREMO
SUL CATARINENSE - UNESC



Continuação do Parecer: 3.718.462

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1419453.pdf	07/11/2019 16:38:38		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_epigenetica.pdf	07/11/2019 16:38:07	Samira da Silva Valvassori	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_EPIGENETICA.pdf	07/11/2019 16:37:46	Samira da Silva Valvassori	Aceito
Outros	cartadeaceite.pdf	02/10/2019 13:19:55	Samira da Silva Valvassori	Aceito
Folha de Rosto	plataformaepigenetica.pdf	21/08/2019 19:45:39	Samira da Silva Valvassori	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CRICIUMA, 21 de Novembro de 2019

Assinado por:
Marco Antônio da Silva
(Coordenador(a))

Anexo 2 – Entrevista estruturada (PATH)

IDENTIFICAÇÃO

Prontuário Ambulatório de Psiquiatria:

Nome completo: __

Sexo:

Data de Nascimento: __/ __/ __

1- Masculino () 2-
Feminino ()

Idade: _____ anos

Etnia:

Situação Conjugal:

1- Branco ()
2- Pardo ()
Negro ()

Solteiro ()

Indígena ()
5- Amarelo ()Casado ou companheiro fixo () 3-
Separado ou divorciado ()
4- Viúvo ()

Ocupação:

1.10 Renda familiar: R\$ __

Estudante ()

1.9 Escolaridade:

Com ocupação (remunerada): __ 3-
Sem ocupação (não aposentado) ()
Dona de casa ()

Sem escolaridade ()

Em auxílio-doença ()

Ens. Fundamental incompleto () 3- Ens.
Fundamental completo () 4- Ens. Médio
incompleto ()
Ens. Médio completo ()

Aposentado por invalidez ()

Ens. Superior incompleto () 7- Ens.
Superior completo ()Aposentado por tempo de
serviço ()

Anos de estudo: __

Repetência escolar:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim: ____ anos
repetidos

Sabe ler e escrever:

1- Sim () 2- Não ()

Endereço:

Cidade:

Telefone para contato:

1- () ____

CEP: _- ____

2- () ____

Peso atual (medido): ____ kg 1.18 Altura (medidas): ____ m

IMC: $[\text{Peso}/(\text{altura})^2]$

Menor peso da vida adulta (acima de 18 anos): ____ kg Idade: ____

Maior peso ao longo da vida: ____ kg Idade: ____

Tentativa de suicídio:

1- Sim () 2- Não ()
()

Se sim, números
____ vezes

Tipo de tentativa:

1- Arma de fogo () 2- Enforcamento
() 3- Cortar pulso () 4- Medicação
()

5- Pular de local alto () 6- Outros, qual: ____

CARACTERÍSTICA DA DOENÇA

Mudança de peso depois do tratamento psiquiátrico:

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei ()

Se sim, de qual peso ____ para qual _

Idade do 1º episódio: ____anos
Tempo de evolução da doença _
____anos

Tipo do 1º episódio:

Mania ()

Depressão () 3- Misto ()
4- Hipomania () 5- Não sabe ()

Idade que recebeu diagnóstico médico: ____anos

Idade que usou medicação psiquiátrica pela primeira vez: _anos (Com indicação médica) qual: ____

Idade que usou estabilizador do humor pela primeira vez: _anos (Com indicação médica) qual: ____

Presença de psicose no 1º episódio:

1-sim () 2- Não () 3- Não sabe ()

1ª crise desencadeada por substância:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim:

1- Antidepressivo, qual: __ () 2- Maconha ()
3- Cocaína () 4- Álcool ()
5- Anorexígeno Anfetamina () 6- Anorexígeno Sibutamina ()
7- Estimulantes - energéticos () 8- Hormônios anabolizantes () 9- Hormônio tireoide ()
10- Outros, qual: __ ()

Hospitalizações Psiquiátricas:

Sim () 2- Não ()

Se sim, quantas: __

Idade na 1º hospitalização
psiquiátrica:
_____anos

Tipo de episódio (DSM-V): 1- Mania ()
Depressão () 3- Misto ()
4- Hipomania () 5- Não sei ()

Idade na última hospitalização:
_____ anos

Tipo de episódio (DSM-V): 1- Mania ()
2- Depressão () 3- Misto ()
4- Hipomania () 5- Não sei ()

Ciclador rápido (4 ou mais episódios em um ano) 1- Sim () 2- Não ()

Realizou ECT:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim, quantas séries:

Se sim, há quanto tempo: _____

3.2. Tabagismo passado:

1- Sim () 2- Não ()

3.HÁBITOS

3.1 Tabagismo atual:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim, maior nº de cigarro/dia:

TRATAMENTO PSIQUIÁTRICO

Você já foi submetido a algum tratamento psiquiátrico?

1- Sim () 2- Não ()

Quais medicamentos você tomou para qualquer dos comportamentos/problemas psiquiátricos?

Nome da Medicação	Já usou alguma vez?		Uso atual		Dose atual (total/dia)
	Sim	Não	Sim	Não	
Alprazolam (Frontal)	Sim	Não	Sim	Não	
Ac.Valpróico (Depakene)/ Divalproexato (Depakote)	Sim	Não	Sim	Não	
Amitriptilina (Tryptanol)	Sim	Não	Sim	Não	
Biperideno (Akineton)	Sim	Não	Sim	Não	
Bupropiona (Zyban)	Sim	Não	Sim	Não	
Carbamazepina	Sim	Não	Sim	Não	
Citalopram (Cipramil)	Sim	Não	Sim	Não	
Clomipramina (Anafranil)	Sim	Não	Sim	Não	
Clonazepam (Rivotril)	Sim	Não	Sim	Não	
Clonidina (Atensina)	Sim	Não	Sim	Não	
Clorpromazina (Amplictil)	Sim	Não	Sim	Não	
Clozapina (Leponex)	Sim	Não	Sim	Não	
Diazepan (Valium)	Sim	Não	Sim	Não	

Escitalopram (Lexadro)	Sim	Não	Sim	Não	
Fluxetina (Prozac)	Sim	Não	Sim	Não	
Haloperidol (Haldol)	Sim	Não	Sim	Não	
Imipramida (Trofanil)	Sim	Não	Sim	Não	
Lítio (Carbolitium)	Sim	Não	Sim	Não	
Levomepromazina	Sim	Não	Sim	Não	
Lamotrigina (Lamictal)	Sim	Não	Sim	Não	
Metilfenidrato (Ritalina)	Sim	Não	Sim	Não	
Mirtazapina (Remeron)	Sim	Não	Sim	Não	
Olanzapina (Zyprexa)	Sim	Não	Sim	Não	
Paroxatina (Aropax)	Sim	Não	Sim	Não	
Rivotril (Clonazepam)	Sim	Não	Sim	Não	
Pimozida (Orap)	Sim	Não	Sim	Não	
Quetiapina (Soroquel)	Sim	Não	Sim	Não	
Risperidona (Risperdal)	Sim	Não	Sim	Não	
Sertralina (Zoloft)	Sim	Não	Sim	Não	
Sulpirida (Equilid; Sulpan)	Sim	Não	Sim	Não	
Venlafaxina (Efexor)	Sim	Não	Sim	Não	
Imipramida (Trofanil)	Sim	Não	Sim	Não	

HISTÓRIA FAMILIAR DE DOENÇAS PSIQUIÁTRICAS:

Tem membros na família com transtorno psiquiátrico?

1- Sim () 2- Não ()

Parentes	+	-	?	Transtorno Psiquiátrico
Mãe				
Pai				
Irmão				
Nº Total:				
Filhos				
Nº Total:				
Avó materna				

Avô materno				
Avó paterna				
Avô paterno				

Nº familiares de 1º grau acometidos por Transtorno Bipolar: ____ membros

Nº familiares de 1º grau acometidos por outras doenças psiquiátricas: __ membros

FATORES RELACIONADOS AO SEXO FEMININO

Uso atual de método anticoncepcional:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim, qual(is):

1- Anticoncepcional oral (pílula) ()
 2- DIU ()
 Camisinha ()

Diafragma ()

Coito interrompido () 6- L. Tubáia ()
 7- Vasectomia do marido () 8- Tabela ()
 9- Outros, qual: ____

Gestações:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim, quantas: __

Partos Normais:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim, quantos: __

Partos Cesáreos:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim, quantos: __

Abortos:

1- Sim () 2- Não ()

Se sim, quantos espontâneos: __

Se sim, quantos provocados: __

Menopausa: 1- Sim () 2- Não ()

Se sim, idade (anos):

1- Sim () 2- Não ()

Terapia de Reposição Hormonal (atual):

HISTÓRIA DE DOENÇAS CLÍNICAS (ATUAL E PASSADA)

Você já teve alguma destas doenças? Marcar com um X

1	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Infecção SNC (Poliomielite, encefalite, meningite)
2	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Infecção frequente da garganta
3	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Coma
4	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Convulsão/ ataques
5	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Ferimentos na cabeça (com perda de consciência)
6	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Enxaqueca
7	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Asma
8	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Diabetes
9	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Hipotireoidismo
10	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Hipertireoidismo
11	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Febre Reumática
12	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	Derrame Cerebral
13	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	
14	() Sim	() Não	() Não sei	Idade _____	

7.8 Você é portador de alguma doença não perguntada?

1- Sim () 2- Não ()

Se sim, qual: _____

DESENVOLVIMENTO

Qual a idade da sua mãe quando você nasceu? ____

Existiu alguma intercorrência durante a sua gestação? (Infecção, traumas) 1-

Sim () 2- Não () 3- Não sei ()

Se sim, qual:

Durante a sua gestação sua mãe fez uso de:

Medicações?

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei () Se sim, qual: _____

Drogas?

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei () Se sim, qual: _____

Cigarro?

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei () Álcool?

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei ()

Seu parto foi:

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei ()

Existiu alguma complicação durante o seu nascimento como:

Prematuridade?

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei () Circular de cordão?

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei () Uso de fórceps?

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei ()

Você teve alguma complicação após o nascimento, necessitando hospitalização?

1- Sim () 2- Não () 3- Não sei ()

Você teve algum atraso no desenvolvimento? (sentar, caminhar, falar). 1- Sim ()

2- Não () 3- Não sei ()

Qual: _____



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE –
UNESCPRÓ-REITORIA ACADÊMICA - PROACAD

DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (Mestrado e Doutorado)
Recomendado pela CAPES – Homologado pelo CNE – Portaria Nº 609 de
14.03.2019

ATA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – Nº 387

Com início às 17h00 (dezessete horas) do dia vinte e um de dezembro de 2021 (dois mil e vinte e um), realizou-se, via ferramenta digital *Google Meet*, o seminário formal de apresentação dos resultados da dissertação de Mestrado de **BEATRIZ GALATTO NESI**, sob a orientação do **Profa. Dra. Samira da Silva Valvassori**, intitulada “**OS TRAUMAS NA INFÂNCIA E AS ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR**”. A dissertação foi examinada por uma banca examinadora constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. Cinara Ludvig Gonçalves (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC) – Conceito final: Aprovada, Prof. Dr. Emilio Luiz Streck (Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC) – Conceito final: Aprovada e Profa. Dra. Michelle Lima Garcez (Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC) – Conceito final: Aprovada. Com o resultado final: APROVADA, a aluna finalizou seus estudos em nível de Mestrado, fazendo jus ao grau de MESTRE EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. Os trabalhos foram concluídos às 19h (dezenove horas), dos quais eu, Fernanda Nunes Peruchi, Assistente Administrativo do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC lavrei a presente ata, que assino juntamente com o Prof. Dr. Emilio Luiz Streck, Coordenador do Programa. Criciúma, 21 (vinte e um) de dezembro de 2021 (dois mil e vinte e um).

Prof. Dr. Emilio Luiz Streck

Coordenador do PPGCS

Fernanda Nunes Peruchi

Assistente Administrativo