



Universidade de Brasília

Carlos Bernardo Tauil

**PADRÃO DA DINÂMICA DE EXPRESSÃO DAS CITOCINAS DO
SISTEMA KINUREÍNA-TRIPTOFANO
EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

BRASÍLIA

2019



FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Carlos Bernardo Tauil

PADRÃO DA DINÂMICA DE EXPRESSÃO DAS CITOCINAS DO
SISTEMA KINUREÍNA-TRIPTOFANO
EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Leopoldo Luiz dos Santos – Neto

Co - orientadora : Prof.^a. Dra. Leonilda Maria Barbosa dos Santos (Unicamp)

BRASÍLIA

2019

Carlos Bernardo Tauil

**PADRÃO DA DINÂMICA DE EXPRESSÃO DAS CITOCINAS DO
SISTEMA KINUREÍNA-TRIPTOFANO
EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Aprovada em 13 de dezembro de 2019.

BRASÍLIA

2019

Banca Examinadora**Prof. Dr. Leopoldo Luiz Santos-Neto**

Professor orientador do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de Brasília
(Presidente)

Prof. Dr. Rafael Boechat Barros

Professor do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília

Prof. Dra. Kelly Grace Magalhães

Professora do Instituto de Biologia da Universidade de Brasília

Prof. Dr. Jefferson Becker

Professor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul
(Membro externo)

Prof. Dra. Verônica Moreira Amado

Professora do programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de
Medicina da Universidade de Brasília
(Suplente)

Prefácio

“...Pois é apenas por meio da combinação ampla do que se sabe, por meio da comparação de cada verdade com todas as outras, que uma pessoa se apropria de seu próprio saber e o domina ...mas também só se sabe aquilo sobre o que se pensou com profundidade.”

Arthur Schopenhauer (1788 – 1860)

Há 150 anos Charcot, considerado o pai da Neurologia, publicava as obras que são os fundamentos desta especialidade médica. Nesta época a Neurologia e Psiquiatria eram uma só área, praticada pelos mesmos médicos. Nos próprios escritos iniciais de Charcot baseados na observação clínica e em conhecimentos anatomopatológicos dos estudos de Vulpian há, entre outros aspectos, descrições das alterações de humor e comportamento associada aos pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla.

Há 20 anos, no final da residência médica em neurologia meu interesse particular de estudo foi direcionado especialmente para esclerose múltipla, que incapacitava jovens de mesma idade que eu na época e isto gerava um sentimento misto de questionamentos e ao mesmo tempo fé na medicina que teria as respostas e soluções futuras, pois acreditava e acredito que sempre a ciência vence.

Na última década houve uma explosão no conhecimento da esclerose múltipla e o desenvolvimento de tratamentos imunomoduladores e imunossupressores

que controlam a doença de modo eficaz. Os estudos clínicos destas medicações retomaram a preocupação com aspectos de alteração do humor de pacientes com esclerose múltipla. Ademais por meio da observação clínica, método que é a essência da ciência médica, eu notava que as alterações do humor em meus pacientes eram muito comuns e criticava nosso principal método clínico de classificação evolutiva das incapacidades dos pacientes com esclerose múltipla que pontuava predominantemente os aspectos físicos em detrimento dos cognitivos e alterações do humor.

Em um encontro de especialistas e pesquisadores em esclerose múltipla há cinco anos para discutir desfechos de estudos clínicos de tratamentos na esclerose múltipla foi exposta a preocupação com transtornos do humor e suicídio entre os pacientes com esclerose múltipla. Conheci neste encontro a Professora Dra Leonilda dos Santos, pesquisadora em neuroimunologia da Universidade de Campinas e expressamos mútua preocupação com o tema. Nossa discussão deu origem ao convite feito pela Professora para eu desenvolver o tema de meu doutorado dentro de uma linha de pesquisa da mesma denominada “Participação do sistema imunológico na modulação dos transtornos do humor”. Partimos então para a execução do projeto que se concretizou após o Professor Dr. Pedro Tauil, meu principal incentivador, me apresentar o Professor Dr. Leopoldo dos Santos-Neto da Universidade de Brasília, este, por sua vez, com um sentimento científico e de otimismo incessantes então como meu tutor, pavimentou o caminho para a esta pesquisa atingir os objetivos e resultados que descreverei nesta tese.

Finalmente não poderia deixar de expressar que a principal força motriz e norteadora de meus estudos é amenizar o sofrimento causado pela esclerose múltipla nos pacientes. Retomando Schopenhauer, sempre discorro com meus pacientes que o

sofrimento, assim como a doença, é um estado que ao ser enfrentado pode proporcionar crescimento e fortalecimento interior do ser humano. A compreensão que os transtornos do humor são componentes importantes das doenças do sistema nervoso, tem explicação biológica e influencia o sistema imunológico me estimulou avançar com esta pesquisa.

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos à Professora Dra. Leonilda M.B. dos Santos, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), que considero uma das principais pesquisadoras brasileiras, que ama a ciência e seus alunos e principalmente cria meios de colocá-la em prática. Com toda certeza é uma das principais precursoras da pesquisa translacional no Brasil.

Igualmente agradeço ao Professor Dr. Leopoldo L. dos Santos-Neto, da Universidade de Brasília (UnB), meu orientador, pelo incentivo e estímulo além de ensinar e expressar com ações os mais nobres valores acadêmicos de colaboração, ética e trabalho em prol da ciência como geradora de conhecimento universal, porém focada em objetivos e pragmática.

Agradeço ao Professor Dr. Pedro L. Tauil da UnB, por tornar real meus sonhos de ser um professor no sentido mais verdadeiro da palavra e orientar respeitando os interesses de seus alunos, grupo no qual me incluo.

Agradeço aos professores da UnB César Silva, Rafael Boechat, Ana de David, Jaime Santana e da Unicamp Carlos Otávio Brandão, Alessandro Farias e Felipe von Glehn Silva, pela participação e análise críticas de etapas e qualificação deste estudo.

Agradeço aos membros que fizeram ou fazem parte de minha equipe de pesquisa ou simplesmente auxiliaram em etapas da pesquisa: Adriel Moraes, Breno Ferrari, Verônica da Silva, Raphael Quintiliano, Mônica Silva, Damilly Carvalho e especialmente Flávia Martins e Lígia Machado, do Hospital de Base de Brasília e

Amanda Rocha Lima Dias da Unicamp que foram fundamentais para a execução desta pesquisa.

Agradeço aos meus colegas de doutorado da UnB, principalmente Cíntia Ramari e Andrea Moraes e da Unicamp, Rafael Paternó pela colaboração em estudos relacionados à esta pesquisa.

Agradeço aos meus queridos residentes de neurologia e aos alunos de graduação e iniciação científica da UnB, da Universidade Católica de Brasília, da Escola Superior de Ciências da Saúde e do Hospital de Base de Brasília, pela participação ativa em etapas do projeto.

Agradeço à Professora Jacqueline Gomes, do Hospital de Base de Brasília pelo empenho na submissão e trabalho de gestão de verbas da pesquisa.

Agradeço ao Alessandro e à Isabella, secretários da Pós Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UnB, pela gentileza e agilidade que tratam das questões burocráticas do doutorado. Agradeço também a todos funcionários da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal.

Agradeço à toda minha família, em especial meus filhos Pedro Henrique e Maria Clara, por suportarem minha ausência por motivos de trabalho e estudos. Principalmente agradeço minha esposa e também pesquisadora Karla Tauil que se revelou uma companheira de valor, me apoiando incondicionalmente em todos os aspectos, inclusive neste estudo onde sua análise crítica metodológica e auxílio com o uso de ferramentas digitais foram de importância estrutural neste trabalho.

Finalmente agradeço aos pacientes que foram o motivo, o meio e a finalidade desta pesquisa.

Fomento e Fundos diretos ou indiretos desta pesquisa

Agradeço à :

- ✓ Fundação de Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (proc. # 2014 / 26431-0, 2016 / 17404-5)

- ✓ Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Neuroimunomodulação - INCT-NIM (CNPq # 465489 / 2014-1)

- ✓ Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

- ✓ Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

- ✓ Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF), com financiamento do Programa 03/16 - 10597.56.41622.09042016.

Resumo

Fundamentos : Os transtornos depressivos e de ansiedade ocorrem em até 50% das pessoas com esclerose múltipla (EM), o que representa uma taxa de 2 a 3 vezes maior que a da população em geral. Recentemente, um extenso conjunto de dados demonstra que a depressão está associada à resposta inflamatória. Citocinas pró-inflamatórias induzem sintomas clássicos de depressão. A ativação da resposta inflamatória também induz a produção de indoleamina 2, 3 dioxigenase (IDO). A IDO cataboliza o triptofano, o precursor de aminoácidos da serotonina e melatonina, que pode contribuir com os sintomas da depressão. **Objetivo :** Quantificar IDO e citocinas pró e anti-inflamatórias em dois grupos de pacientes com EM e depressão tratados com IFN- β e fingolimod. **Métodos:** Avaliamos 150 pacientes diagnosticados com EM remitente-recorrente e, posteriormente, recrutamos 132 pacientes. Dessa amostra, 35 pacientes foram recrutados e avaliados pelo mesmo neurologista responsável pela equipe de atendimento da EM. Todos os pacientes estavam em tratamento com Fingolimod ou Interferon- β . **Resultados:** Os resultados revelaram que os pacientes tratados com IFN- β aumentaram a expressão de IDO enquanto as citocinas inflamatórias estavam diminuídas. Por outro lado, pacientes com esclerose múltipla e sintomas depressivos tratados com fingolimod apresentaram diminuição significativa da expressão de IDO e aumento de citocinas pró-inflamatórias produzidas por células do sistema imune inato, como TNF- α e IL-6. **Conclusão:** Nossos dados indicam que os diferentes fármacos utilizados no tratamento da EM também apresentam vias diferentes de manutenção dos sintomas depressivos em pacientes com EM, o que requer acompanhamento clínico cuidadoso desses pacientes.

Palavras – chave : depressão, ansiedade, inflamação, esclerose múltipla

Abstract

Background : Depressive and anxiety disorders occur in up to 50% of people living with Multiple Sclerosis (MS), which represents a rate 2 to 3 times higher than that of the general population. Recently, an extensive body of data demonstrates that depression is associated with inflammatory response. Proinflammatory cytokines induce classical depression symptoms. Activation of inflammatory response also induces the production of indoleamine 2, 3 dioxygenase (IDO). IDO catabolizes tryptophan, the amino acid precursor of serotonin and melatonin, which may contribute with depression symptoms.

Aim : In this study, we quantified IDO and pro and anti-inflammatory cytokines in two groups of patients with MS and depression treated with IFN- β and fingolimod.

Methods : We evaluated 150 patients diagnosed with relapsing-remitting MS and subsequently recruited 132 patients. From this sample, 35 patients were recruited and evaluated by the same neurologist responsible for the MS care team. All patients were on Fingolimod or Interferon- β treatment.

Results : The results showed that patients treated with IFN- β had increased IDO expression while inflammatory cytokines were decreased. On the other hand, patients with MS and depressive symptoms treated with fingolimod had significantly decreased IDO expression and significantly increased proinflammatory cytokines produced by innate immune system cells, such as TNF- α and IL-6.

Conclusion : Our data indicate that the different drugs used to treat MS also have different pathways of maintaining depressive symptoms in patients with MS, which requires careful clinical follow-up of these patients.

Key words : depression, anxiety, inflammation, multiple sclerosis

Lista de Figuras

1 - Galeno e a teoria dos quatro humores.....	22
2 - Charcot lecionando sobre histeria no Hospital Salpêtrière.....	23
3 - Hospital Salpêtrière, Paris.....	24
4 - Wagner-Jauregg e a teoria da malariaterapia.....	26
5 - Página título do artigo de Cottrell e Wilson.....	27
6 - Componentes da resposta inflamatória típica.....	30
7 - Estresse e Neuroinflamação.....	31
8 - Via da Kinureína – Triptofano - sítios de ação.....	40
9 - Via da Kinureína – Triptofano – Visão Geral.....	41
10 - Quadro de avaliações realizadas por cada profissional.....	45
11 - Escala EDSS para incapacidade.....	45
12 - Escore da Escala BDI-II para depressão.....	46
13 - Escore da Escala HADS para Ansiedade e Depressão.....	46
14 - Desenho do Estudo.....	49
15 - Fluxograma de atividades da pesquisa.....	58
16 - Quantificação de citocinas Th1, Th2 e Th17 no sobrenadante da cultura de células PBMC de pacientes com RRMS em comparação com indivíduos saudáveis.....	64
17 - Quantificação de citocinas TNF- α , IL-6 e IL-10 no sobrenadante da cultura de células PBMC de pacientes com EMSR + D/A em comparação com indivíduos saudáveis.....	66

18 - <i>Análise da expressão de mRNA de IDO, IFN-γ e TGF-β em PBMC ativadas de pacientes com RRMS em comparação com indivíduos saudáveis.....</i>	68
--	----

Lista de Tabelas

1 - <i>Características demográficas da amostra dos 132 pacientes EM com e sem Depressão e Ansiedade (D/A).....</i>	<i>59</i>
2 - <i>Escalas de ansiedade e depressão – Análise descritiva dos resultados.....</i>	<i>60</i>
3 - <i>Regressão hierárquica múltipla - Idade, Duração EM, EDSS e Escalas.....</i>	<i>61</i>
4 - <i>Resultados das associações categóricas.....</i>	<i>62</i>
5 - <i>Características de 35 pacientes EMSR + D/A e sujeitos saudáveis.....</i>	<i>63</i>

Lista de Siglas e Abreviaturas

EM	Esclerose Múltipla
EM-SR	Forma clínica surto-remissão (ou remitente-recorrente) da EM
D/A	Depressão, ansiedade ou ambos
Trp	Triptofano
TDO	Triptofano 2,3 dioxigenase
IDO	Indoleamina 2,3 dioxigenase
HPA	Eixo hipotalâmico pituitário adrenal
IL-1	Interleucina 1
TNF α	Fator de necrose tumoral
IL-6	Interleucina 6
IFN γ	Interferon gama
Th1	Classe de linfócitos T <i>helper</i> 1
IFN β	Interferon beta
Kyn	kinureína
QUIN	Ácido quinolínico
KA	Ácido quinurênico
NMDA	N-metil-D-aspartato
IL-2	Interleucina 2
EDSS	“ <i>Expanded Disability Status Scale</i> ”
BDI - II	Escala Beck para Depressão e Ansiedade versão II
HADS	“ <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> ”
BSI	Escala Beck para avaliação de ideação suicida

Sumário

1. Introdução.....	19
1.1.1. A esclerose múltipla.....	19
1.2.1. A conexão entre as doenças e os transtornos do humor – Histórico.....	21
1.3.1. Os transtornos do humor e a esclerose múltipla.....	28
1.3.2. A inflamação e os transtornos do humor.....	29
1.3.3. O papel dos antidepressivos e o sistema imune.....	32
1.3.4. O tratamento da esclerose múltipla.....	33
1.4. O Sistema Kinureína – Triptofano.....	36
1.5. Justificativa do Estudo.....	42
2. Hipótese.....	42
3. Objetivos – Gerais e Específicos.....	43
4. Casuística e Métodos.....	44
4.1. e 4.2. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	47
4.3. Cálculo da Amostra.....	48
4.4. Desenho do Estudo.....	49
4.5. Procedimentos.....	50
4.6. Aspectos Éticos.....	55
4.7. Análise Estatística.....	56
5. Resultados.....	57
6. Discussão e Limitações.....	70
7. Conclusões e Perspectivas.....	78
8. Referências Bibliográficas.....	82

9. Anexos.....96

10. Apêndices.....112

1. Introdução

1.1. A esclerose múltipla e a participação do sistema imunológico na modulação dos transtornos do humor

1.1.1. A esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é a doença neurológica incapacitante mais frequente em adultos jovens excluindo as causas traumáticas. [1] Estima-se que 2,5 milhões de pessoas em todo o mundo estejam vivendo com EM, e essa doença pode estar aumentando em prevalência. [2] A definição da EM vem sendo modificada nos últimos anos de uma doença inflamatória e autoimune, para uma doença neurodegenerativa com origem genética e componente autoimune, ativada por múltiplos fatores como: virais, hormonais, tóxicos e metabólicos. [3] Porém, a fase inflamatória da doença tem características fundamentais como a evolução em surtos na forma mais frequente da EM.

Os surtos por sua vez podem ser definidos como uma agudização ou exacerbação do estado inflamatório. É importante salientar que os fatores desencadeantes dos surtos não estão bem elucidados. Os principais aspectos da fase inflamatória são de especial importância para explicar de forma definitiva a fisiopatogênese da EM e estabelecer os tratamentos de maior eficácia. A maior parte dos tratamentos atuais para a EM são direcionados para alvos moleculares nesta fase da doença. Portanto, o estudo da fase inflamatória da EM permanece como um dos aspectos singulares da pesquisa em

neuroimunologia. Ademais, a EM é uma “doença – modelo” para replicação dos resultados na fisiopatogenia e tratamento de outras doenças imunológicas, principalmente aquelas que atingem o sistema nervosa central (SNC).

O diagnóstico clínico da EM é confirmado quando satisfaz os critérios de McDonald revisados em 2010 e novamente em 2017. [4,5] Estes critérios estão baseados na disseminação no tempo e no espaço das lesões desmielinizantes no SNC, além dos sinais e sintomas neurológicos. Uma única série de neuroimagens de Ressonância Magnética (RM) com contraste de gadolínio é suficiente para estabelecer estes parâmetros, principalmente se for realizada no intercurso de um surto clínico ou fase inflamatória da doença. [4] As lesões precoces em geral captam o contraste de gadolínio e as lesões subagudas ou crônicas não captam. As lesões mais antigas (acima de seis meses) ficam com aspecto hipointenso e são chamadas de “*black holes*” persistentes, o que pode significar a fase degenerativa da doença e corresponde ao aspecto histopatológico das fibras em placas “esclerosadas” com perda axonal naquele ponto.[6] Esse aspecto deu origem à denominação de “esclerose em placas” por Charcot e Vulpian há 150 anos, que por sua vez cunhou o termo contemporâneo EM. [7]

Da mesma maneira que ocorre em outras doenças autoimunes, a fisiopatogenia da EM envolve fatores genéticos e ambientais. [8] Contudo, no caso da EM, a influência de eventos como estressores psicológicos e estados de ansiedade e depressão parecem também contribuir para o desencadeamento de surtos clínicos e subclínicos. Na forma mais frequente da EM ou surto-remissão, quando há surgimento de novas lesões inflamatórias captantes de gadolínio nas imagens de RM do neuroeixo, estas

podem ser interpretadas como marcadores da evolução desfavorável da doença, o que impõe aos pacientes sequelas motoras, sensitivas e cognitivas. [9]

1.2. A conexão entre as doenças inflamatórias e os transtornos do humor

1.2.1. Fundamentos históricos

A relação entre as doenças inflamatórias e os transtornos do humor é observada desde os escritos de Hipócrates e Empedócles que sugeriram as bases da teoria humoral aceita por Galeno e com influência por quinze séculos iniciais da ciência médica. Acreditava-se que a predominância de um dos quatro humores (sangue, catarro, bile amarela e bile negra) determinaria o temperamento do indivíduo – sanguíneo, fleumático, colérico e melancólico. Segundo a teoria hipocrática, a melancolia era resultado de um excesso de bile negra (do grego *melan*: negro e *colia*: bile). [10,11]

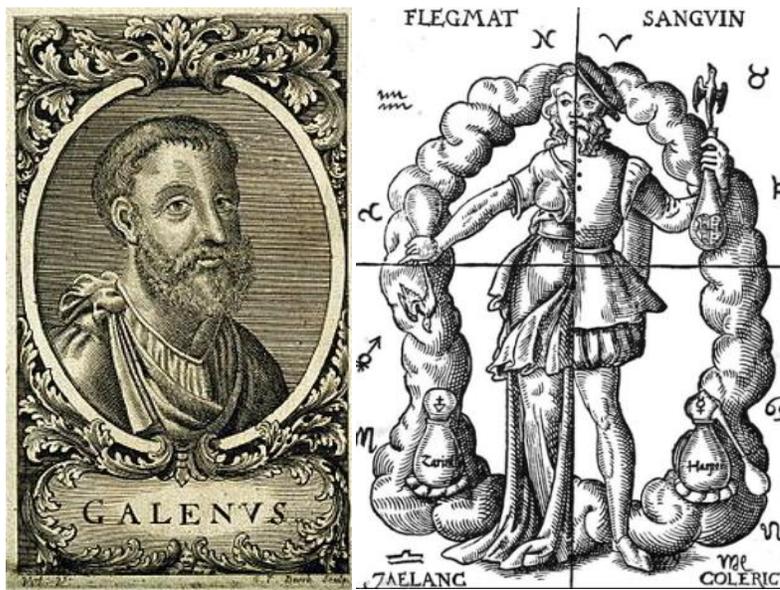


Figura 1. Galeno e a teoria dos quatro humores [10]

1.2.1.2. Charcot e Babinski

Os transtornos do humor e das emoções na EM são relatados desde as originais descrições de Charcot em seu compilado *Leçons sur les maladies du système nerveux: Faites a la Salpêtrière*, publicados há 150 anos, em 1868, *Figura 2.* [7]



Figura 2. Charcot lecionando sobre histeria no Hospital Salpêtrière, Paris. [12]

Murray, em seu livro “A história da esclerose múltipla”, descreveu que as primeiras descrições sistematizadas e originais de EM foram bem definidas por Jean-Martin Charcot, neurologista do Hôpital de Salpêtrière em 1868, como "esclerose em placas".[13] Os três indicadores mais confiáveis da esclerose múltipla - tremor

intencional, nistagmo e fala de varredura - ficaram conhecidos como tríade de Charcot. [14] A análise neste estudo da época dos primeiros relatos de pacientes com EM apontava a elementos de acentuada religiosidade, misticismo, comportamento histriônico e até casos de automutilação, já demonstrando uma relação íntima entre EM e neuropsiquiatria. [15]



Figura 3. *Pitié - Salpêtrière, o enorme hospital de Paris que recebeu este nome porque antes de se tornar hospital era o local onde Luis XIII guardava pólvora. Neste hospital, que abrigava de 5000 a 8000 casos de pacientes em sua maioria miseráveis, viciados em álcool, com incapacidades físicas e considerados loucos, foi onde Jean-Martin Charcot e muitos outros neurologistas franceses famosos conduziram seus estudos. [10]*

As *Leçons sur les maladies du système nerveux: Faites à la Salpêtrière*, são uma compilação de aulas ministradas por Charcot no Hospital Salpêtrière (Figura 3,

acima) e expuseram sua ideologia que foi indubitavelmente influenciada pelos preceitos de Claude Bernard (1813-1878). [7] Charcot acreditava que a descrição das doenças deveria ser estruturada além da observação clínica hipocrática, tentando correlacioná-la com o conhecimento de patologia e medicina experimental. [11] Seus estudos demonstraram um sólido rigor científico que levou Charcot a obter a posição de Chefe do Departamento das Doenças do Sistema Nervoso em 1882, além de garantir sua liderança incontestável de vários alunos brilhantes e seus pares. A personalidade rigorosa, porém unificadora de Charcot, resultou em um conjunto estrutural de descrições clínicas e patológicas que são a base da neurologia moderna. [15] No entanto, o inquieto espírito investigativo de Charcot não foi satisfeito e nas últimas décadas de sua vida ele se envolveu no campo complexo de histeria e hipnose. [11] Isso produziu uma batalha entre escolas rivais na época que ecoa até hoje. Neste período (1885-1886), Sigmund Freud participava das discussões que resultaram na forte influência de Charcot em seus trabalhos. [11] A intuição de Charcot, incluindo a linha de pensamento de Babinski, um de seus discípulos mais famosos, levou à hipótese de uma conexão bidirecional entre transtornos psiquiátricos ou de humor e muitas das doenças do sistema nervoso. [11,15]

1.2.1.4. Estudos além do século XX

Em 1883, Julius Wagner-Jauregg, descreveu uma mulher com alucinações psicóticas que estava com febre alta devido a uma infecção de pele, porém quando o processo infeccioso se resolveu os sintomas psicóticos desapareceram. Wagner-Jauregg empenhou décadas seguintes de sua carreira para tentar replicar o que havia observado e em 1917 teve algum sucesso ao tratar pacientes que apresentavam a psicose da sífilis terciária com sangue de soldados com malária. Este tratamento que ficou conhecido como *malariaterapia* foi empregado em milhares de pacientes entre os anos de 1920 e 1930 e rendeu à Wagner-Jauregg o prêmio nobel de medicina em 1927. [16]



Figura 4. *Wagner-Jauregg e a teoria da malariaterapia.* [17]

A primeira série de casos tratando de transtornos de humor e EM foi publicada como artigo estruturado no formato semelhante aos contemporâneos em 1926. Neste estudo, Cottrell e Wilson descreveram casos com análise da relação particular entre os sintomas afetivos e a EM. [18] (*Figura 5, abaixo*)

THE JOURNAL OF NEUROLOGY AND PSYCHOPATHOLOGY.

Vol. VII.

JULY, 1926.

No. 25.

Original Papers.

THE AFFECTIVE SYMPTOMATOLOGY OF DISSEMINATED SCLEROSIS.

A STUDY OF 100 CASES.

BY SAMUEL SMITH COTTRELL, RICHMOND, VIRGINIA, AND
S. A. KINNIER WILSON, LONDON.

Figura 5 - *Página título do artigo de Cottrell e Wilson*

1.2.1.5. Considerações históricas finais

Nas últimas décadas a relação entre neuropsiquiatria e neuroimunologia se intensificou à medida que os achados científicos revelavam evidências consistentes da influência dos transtornos do humor nas doenças em geral e na EM em particular.

Com nosso conhecimento atual de neuroimunologia, especialmente no que diz respeito a estudos de EM e encefalite autoimune, podemos encontrar confirmação científica dos aspectos epidemiológicos e moleculares da relação íntima entre transtornos e comportamentos do humor e atividade do sistema imunológico explicando de maneira consistente e cientificamente rigorosa, as hipóteses feitas há mais de um século e meio por Charcot e seus discípulos.

1.3.1. Os Tratamentos dos transtornos do humor e da EM

Os transtornos psiquiátricos na EM são heterogêneos e apresentam anormalidades ocorrendo tanto no sistema nervoso central como fora dele. Esses transtornos resultam da interação da genética dos indivíduos com o meio ambiente e, normalmente, não são somente um “estado da alma” ou resultado de dano cerebral, mas sim produto da complexa interação entre vários sistemas biológicos. Os transtornos neuropsiquiátricos na EM são conhecidos desde a descrição clínico-patológica feita por Charcot no final do século XIX, como descrito no tópico anterior. Esses sintomas podem ser divididos em dois grandes grupos: as anormalidades cognitivas e as anormalidades do humor, afetivas e comportamentais. [19] A segunda categoria inclui a depressão, fadiga, distúrbios do sono, bipolaridade, euforia, choros e risos patológicos, ansiedade e alterações da personalidade. Estudos prévios mostraram que os pacientes com EM apresentam significativamente mais depressão que outros pacientes portadores de doenças crônicas, principalmente entre homens jovens. [20,21] Entretanto, apesar de comuns, esses sintomas são frequentemente subdiagnosticados, gerando sofrimento e pior qualidade de vida aos doentes. Estima-se, por exemplo, que um terço dos pacientes com EM e depressão maior ou ideação suicida não receba nenhum tratamento para o transtorno do humor. [22] Um estudo populacional canadense recente de Marrie e cols. confirma o risco aumentado para doenças psiquiátricas entre indivíduos com doenças inflamatórias imunomediadas incluindo EM, doença inflamatória intestinal e artrite reumatóide. [19]

1.3.2. A inflamação e os transtornos do humor

A inflamação está intimamente relacionada aos transtornos do humor, especialmente à depressão. [23,25] Há um circuito bidirecional em que a depressão facilita reações inflamatórias e a inflamação, por sua vez, promove depressão e outros transtornos do humor como a ansiedade e a anedonia. [24, 25]

Uma típica resposta inflamatória consiste em quatro principais componentes : (1) indutores inflamatórios, conhecidos como patógenos ou danos moleculares associados à padrões (PAMPs ou DAMPs, do inglês, respectivamente); (2) sensores que detectam os indutores (isto é, receptores expressos por células imunes); (3) mediadores inflamatórios induzidos pelos sensores (por exemplo, citocinas, quimiocinas, prostaglandinas); e (4) tecidos alvo afetados por mediadores inflamatórios. [25,26] A inflamação crônica, cenário observado em transtornos neuropsiquiátricos, é compatível com inflamação estéril, que provavelmente é induzida por DAMPs liberados após estressores psicológicos. [25-27] (*Figuras 6 e 7, abaixo*)

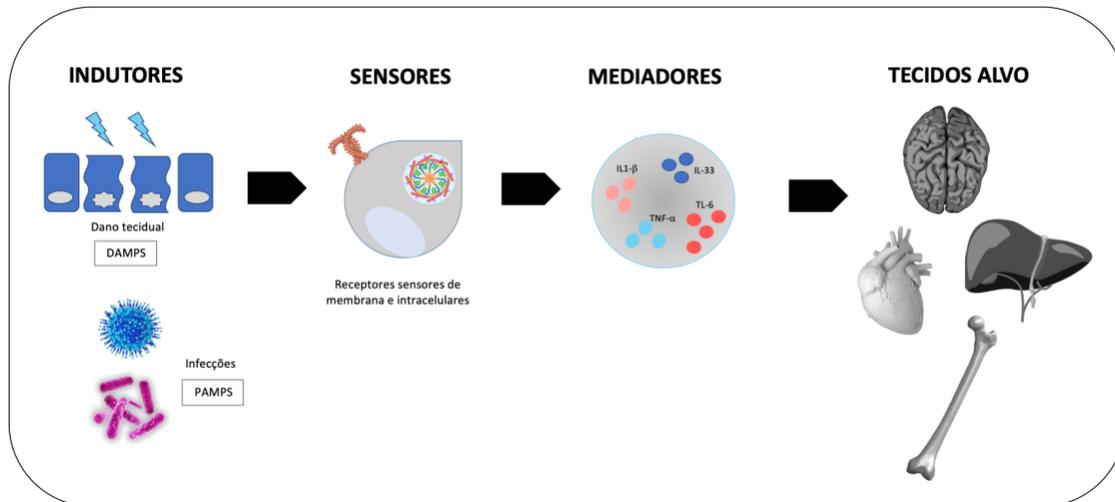


Figura 6 – Componentes da resposta inflamatória típica [Adaptado de Bauer & Teixeira *Inflammation in psychiatric disorders – Review. Ann. N.Y. Acad. Sci. 0 (2018) 1–11. 2018 New York Academy of Sciences.*] [24]

Exemplos de DAMPs incluem ATP extracelular, ácido úrico, proteínas de choque térmico (HSPs), moléculas com capacidade oxidativa. [9,25] Todos esses DAMPs são induzidos pelo estresse psicossocial e podem ativar tanto respostas inflamatórias centrais (isto é, neuroinflamação) quanto periféricas. [25,26] Os DAMPs são endógenos, moléculas próprias do indivíduo (“self”), e são aumentadas após estresse celular e oxidativo, exposição a estressores, e danos aos tecidos. Essas moléculas funcionam como DAMPs quando estão no meio extracelular devido à liberação induzida por estresse ou morte celular. [25,27] Pacientes com transtornos do humor têm células imunológicas com mais sensores ativados para PAMPs ou DAMPs. [25-27]

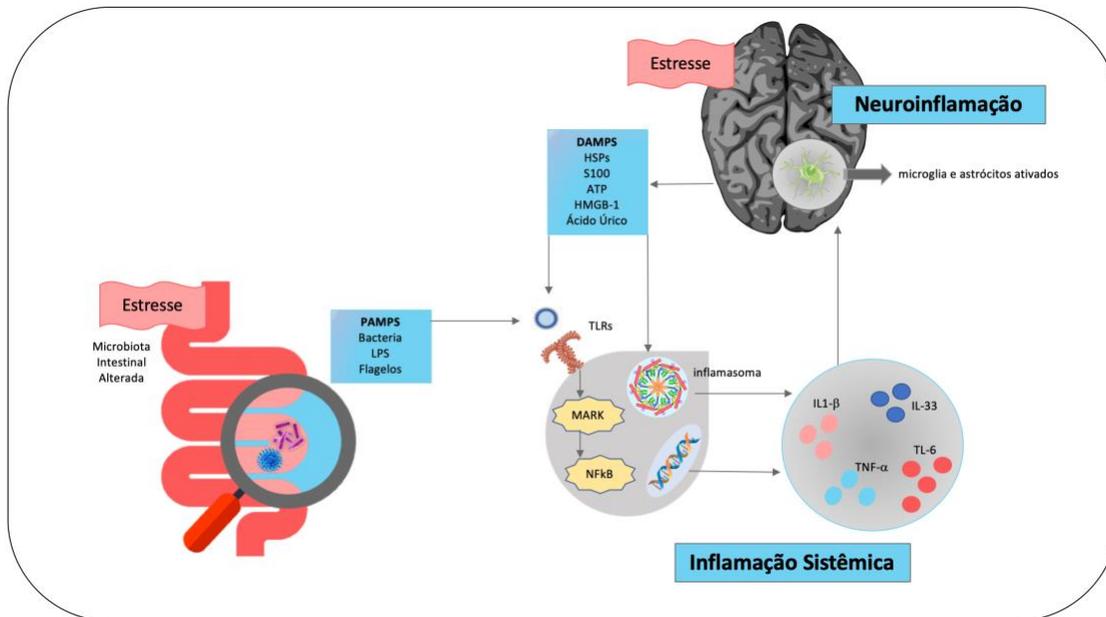


Figura 7 – Estresse e transtornos neuropsiquiátricos estão associados à microbiota intestinal alterada, podendo levar à inflamação sistêmica e à neuroinflamação. DAMPs e PAMPs podem sinalizar através dos receptores Toll-like (TLRs) e do inflamassoma nas células imunes para aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas podem então ter acesso ao cérebro onde ativam microglia e astrócitos (neuroinflamação) e modulam áreas cerebrais chave envolvidas com depressão e cognição. [Adaptado de Bauer & Teixeira *Inflammation in psychiatric disorders – Review. Ann. N.Y. Acad. Sci. 0 (2018) 1–11. 2018 New York Academy of Sciences.*] [25]

1.3.2. O papel dos antidepressivos e o sistema imune

Os antidepressivos reduzem a taxa de surtos ou recorrências nos pacientes com EM do tipo surto-remissão. [28] Alguns estudos sugerem também que os antidepressivos podem exercer efeitos modificadores da doença. [29] A hipótese mais aceita é que o mecanismo de ação dos antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina consiste no bloqueio de moléculas (SERT,DAT,NET) carreadoras de serotonina na membrana pré e pós-sináptica. [30] Os receptores 5-HT (5HTR) modulam muitas funções dos leucócitos que vão desde a ativação da resposta do sistema imunológico à geração de células de memória. Os efeitos mediados por 5-HT dependem da expressão diferencial de componentes serotoninérgicos em leucócitos. Por exemplo, os receptores de serotonina em células imunes influenciam a produção de citocinas, reconhecimento, migração e ativação celular. [31] A produção de IFN γ e de citocinas pró-inflamatórias por células T autorreativas em EM do tipo surto-remissão está relacionada à depressão e o tratamento da depressão com antidepressivos pode diminuir a produção de IFN γ . [30]

1.3.4. O tratamento da esclerose múltipla

Todas as principais drogas aprovadas para o tratamento da EM visam a modulação ou supressão da resposta inflamatória, até o momento não há nenhum fármaco que atue nos mecanismos de neurodegeneração da doença. [32] Durante os anos 60, o tratamento da EM foi baseado no uso de corticosteroides. No entanto, essa classe de drogas não foi eficaz na redução do número de surtos da doença.[32] Nas décadas seguintes foram testadas e usadas diversas drogas com ação imunossupressora como: Ciclofosfamida, Cladribina, Azatioprina e Metotrexate entre outras. Essas drogas proporcionaram um controle mais eficiente dos surtos avaliados pela taxa anual. No entanto, apenas no final dos anos 80 foi introduzido o conceito de imunomodulação a fim de controlar a evolução clínica da EM. Ficou comprovado o efeito imunomodulador através da observação da redução da taxa anual de surtos, assim como redução da atividade inflamatória no SNC, observada pelas imagens de RM do neuroeixo. [32]

Os interferons beta recombinantes (IFN- β) e o acetato de glatirâmer (AG) foram os primeiros imunomoduladores a serem desenvolvidos e representam a intervenção terapêutica mais prescrita para os pacientes com EM-SR. Esses dois fármacos apresentam resultados clínicos e radiológicos semelhantes demonstrando aproximadamente 30% de redução do número de surtos anuais no grupo tratado quando comparado com placebo. [33,34] Estes achados representam uma resposta parcial, onde

alguns subgrupos respondem diferentemente a cada terapia. A heterogeneidade pode ter origem nas bases genéticas que determinam as diferenças na migração celular, proliferação, diferenciação, apresentação de antígeno, regulação de citocinas e, também, devido ao surgimento de anticorpos neutralizantes contra os IFNs. [35]

A falha terapêutica e a baixa eficácia dos imunomoduladores levaram ao estudo e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas mais específicas. Nos últimos anos diversos tratamentos baseados em anticorpos monoclonais humanizados ou quiméricos foram desenvolvidos. [36] Esses anticorpos visam o bloqueio ou a depleção de subtipos celulares específicos, principalmente linfócitos T e B. [37] Entre os anticorpos mais utilizados no tratamento da EM-SR estão: Anti-CD20 (Rituximab e Ocrelizumab), anti-CD25 (Daclizumab), anti-CD52 (Alemtuzumab) e anti-VLA-4 (Natalizumab). Fármacos não pertencentes ao grupo dos anticorpos monoclonais também estão sendo introduzidos na terapia da EM como o Dimetil Fumarato, Teriflunamida e Fingolimode. [36, 37]

O mecanismo de ação do Fingolimode (Gilenya®, Novartis Pharma AG) se liga aos receptores esfingosina 1-fosfato (S1PRs) nos linfócitos, levando à retenção de linfócitos circulantes nos linfonodos. Postula-se que esta redução reversível no número de linfócitos do sangue periférico seja mecanicamente importante na EM, diminuindo a recirculação de linfócitos autorreativos e impedindo sua infiltração no sistema nervoso central. [36]

A pergunta de como os novos fármacos interferem nos distúrbios de depressão e ansiedade dos pacientes com EM ainda está aberta. Aumento dos distúrbios de depressão foi demonstrado com a utilização dos interferons tipo I (IFN alfa e beta) no

tratamento de pacientes infectados com o vírus da hepatite C [37] e também em pacientes com EM em tratamento com esse imunomodulador. [38] O aumento da depressão após o tratamento com o IFN β foi explicado, pelo menos em parte, pelo aumento da indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO) que tem como substrato o triptofano. [38,39]

1.3. O sistema kinureína (Kyn) – triptofano (Trp)

A participação do Trp como precursor da serotonina foi de fundamental importância no entendimento da patogenia da depressão. O Trp é um aminoácido essencial formado por um anel indol e é obtido pela dieta alimentar. A serotonina é sintetizada a partir de 1% do Trp disponível no organismo. Aproximadamente 99% do Trp é metabolizado no fígado pela ação da triptofano 2,3 dioxigenase (TDO) em condições normais. [40,41] No caso de inflamação, infecção ou estresse oxidativo, a enzima indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO), também responsável pela degradação do Trp, pode ser sintetizada nos tecidos extra hepáticos como pulmão, placenta, rim, baço, linfonodos e cérebro. [42,43]

A via da Kyn é a principal rota para o metabolismo do Trp, e contribui para vários processos biológicos fundamentais. Trp é continuamente oxidado por TDO em células do fígado. Em outros tipos de células, é catalisada IDO sob certas condições fisiopatológicas, o que, conseqüentemente, aumenta a formação de metabolitos de Kyn. [44] A relação entre citocinas e metabólitos do triptofano estão presentes em indivíduos normais, sem inflamação agudas ou crônicas. [45]

O local de produção mais importante da serotonina é a população de células enterocromafins na mucosa intestinal, que expressa TPH1. A partir daí, a serotonina é transportada e distribuída através de plaquetas, mas não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE). Outras indol aminas precursoras, como o triptofano e o 5-HTP,

acessam o cérebro e atingem os neurônios, estabelecendo a biossíntese local no SNC da serotonina garantida pela TPH neuronal (TPH2). Assim, o transporte de triptofano via BHE torna-se uma etapa crucial para o processo da síntese de serotonina no SNC. [46]

No início dos anos 90, a relação do sistema imune com a depressão foi proposta por Smith, 1991 [47] e Kwidzinski & Bechmann [48]. Estes autores sugeriram que citocinas pro-inflamatórias, como a IL-1, ativam o fator liberador da corticotrofina do hipotálamo e induzem a hiperativação do eixo hipotalâmico pituitário adrenal (HPA) e os sintomas de depressão. Estudos subsequentes confirmaram a relação entre o aumento de citocinas pró-inflamatórias ou o desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias como o TNF α , IL-6, IFN γ no desenvolvimento e/ou piora dos sintomas depressivos. [49,50] Citocinas pró-inflamatórias como os interferons estimulam a produção daIDO e isso pode explicar, ao menos em parte, o risco de transtornos depressivos nos pacientes em tratamento com estas citocinas, como aqueles com hepatite C ou pacientes portadores de esclerose múltipla. De Jong e cols. revelam que o risco de depressão está aumentado em 1,3 vezes nos pacientes com EM que usam IFN β . AIDO é produzida por várias células como os macrófagos, células dendríticas e fibroblastos. [49,50] Foi observado aumento da síntese deIDO pelas micróglia de indivíduos (murinos e humanos) tratados com IFN γ . [51,52] Assim, a enzimaIDO faz a ligação entre o sistema imune e o sistema serotonina. [53] AIDO converte o triptofano em kinureína (KYN), e quando sintetizada em grande quantidade leva à diminuição dos níveis de triptofano. Uma vez degradada, a KYN é metabolizada em uma série de compostos, alguns com atividade neurotóxica. A neurotoxicidade da KYN e seus metabólitos foi demonstrada em vários estudos. [54-59] A KYN é capaz de atravessar a barreira hemato-

encefálica e as micróglia humanas são capazes de transformar a KYN em seus metabólitos tóxicos. [60] O composto 3-hidroxiquinurenina (3-OH-KYN) estimula a produção das espécies reativas do oxigênio, que induz apoptose nos neurônios. [61] O ácido quinolínico (QUIN) é um potente agonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e está envolvido no processo de neurodegeneração pela excitotoxicidade, que é o processo que ocorre quando há excesso de um ou mais neurotransmissor excitatório na fenda sináptica, o que leva à despolarização excessiva do neurônio pós-sináptico e, conseqüentemente, distúrbios da homeostasia iônica e energética, ativação de enzimas líticas mediadas pelo íon Ca^{+2} , geração de radicais livres, lesão mitocondrial e edema osmótico, resultando em lise, dano ou até morte neuronal. [62-64] Ainda, a ativação daIDO durante a resposta imune resulta em aumento da KYN no plasma e no líquido. [65] Por outro lado, o efeito neurocitotóxico induzido pela IDO pode ser reduzido pela ação do ácido quinurênico (KA), outro metabólito da KYN. O KA atua como antagonista do reconhecimento do glutamato nos receptores NMDA, reduzindo o excesso de estimulação desses receptores e neutralizando o efeito danoso do QUIN. [66] Nesse sentido, foi demonstrado um desequilíbrio entre esses mediadores neuroprotetores e neurotóxicos em pacientes com depressão maior no início do tratamento com antidepressivos. [67] A relação entre os mediadores neuroprotetores e neurotóxicos não normalizou mesmo após 6 meses de tratamento com os inibidores da captação da serotonina, sugerindo que o aumento dos fatores neurotóxicos pode induzir cronicidade e resistência ao tratamento nesse grupo de pacientes. [68] Myint e cols. Identificaram o aumento da reatividade ao QUIN em tecidos post mortem de pacientes com depressão bipolar em relação ao grupo controle normal. Esse estudo mostrou que a

imunorreatividade ao QUIN estava aumentada na região pré-frontal do córtex nos pacientes com depressão e bipolares, havendo uma tendência a aumento desse mediador também no hipocampo. [69] Há ainda observações mostrando neurodegeneração e perda de astrócitos nos pacientes com depressão. [70] Observações semelhantes foram feitas em adolescentes melancólicos utilizando-se imagem por ressonância magnética em relação a um grupo de adolescentes não melancólicos. [71,72] As alterações bioquímicas induzidas pelo aumento da QUIN podem ser responsáveis, pelo menos em parte, pelas lesões observadas no sistema nervoso central dos pacientes com depressão. Nesse sentido, alguns autores demonstraram que a depressão está associada com a atrofia difusa no córtex e na região paracortical, além de modificações no hipocampo, estriado e córtex pré-frontal. [56,73]

Rossi e cols. sugerem que as alterações do humor são induzidas por inflamação intratecal e são capazes de prever reativações inflamatórias na forma mais comum da EM. Eles inferiram que citocinas pró-inflamatórias podem afetar o humor ou o perfil emocional. Estes aspectos são ainda debatidos e a hipótese destes autores sugere que a IL-2 seria a principal citocina envolvida nesta participação. [74] Mancuso e cols., concluem que a atividade da IDO tem um papel fundamental na história natural da EM. Esta premissa foi devida às análises da atividade catalítica da IDO e mostrou que a proporção sérica de Kyn/Trp foi aumentada em pacientes com EM submetidos à recidiva da doença em comparação com o observado nas fases estáveis da EM. As modificações observadas na expressão gênica e na atividade funcional do IDO podem, no entanto, ser justificadas por modificações pós-tradução, a presença de inibidores naturais de IDO como óxido nítrico (ON), a ausência de cofatores, ou, finalmente, aspectos estruturais e

conformacionais do reconhecimento do substrato. [8] E há o estudo de Kallaur e cols., que aborda a relação entre a atividade de algumas citocinas e fatores neurotróficos com sintomas depressivos em pacientes com EM. [9] Porém, na mesma pesquisa não foram analisados os níveis de IDO e outras enzimas e metabólitos do sistema kinureína/triptofano como é a proposta do presente estudo.

Como exposto acima, há diversos estudos que discorrem sobre componentes deste sistema assim descrito detalhadamente em revisão recente de Cervenka e cols. [56] Nos estados de ansiedade e depressão e também nos transtornos do sono os metabólitos da via final do sistema kinureína/triptofano estão alterados como revela outro estudo de Cho e cols., que demonstra sobre a desregulação da via kinureína/triptofano foi relatada em doenças neurodegenerativas como as de Alzheimer, de Huntington e de Parkinson. [73] Neste mesmo estudo postula-se que os transtornos do sono podem contribuir para a fisiopatologia da depressão através dos efeitos neurotóxicos potenciais dos metabólitos de kinureína. Também é possível que a depressão possa aumentar a inflamação sistêmica, que por sua vez poderia ativar a via da kinureína e induzir o sono. [56] (*Figuras 8 e 9*)

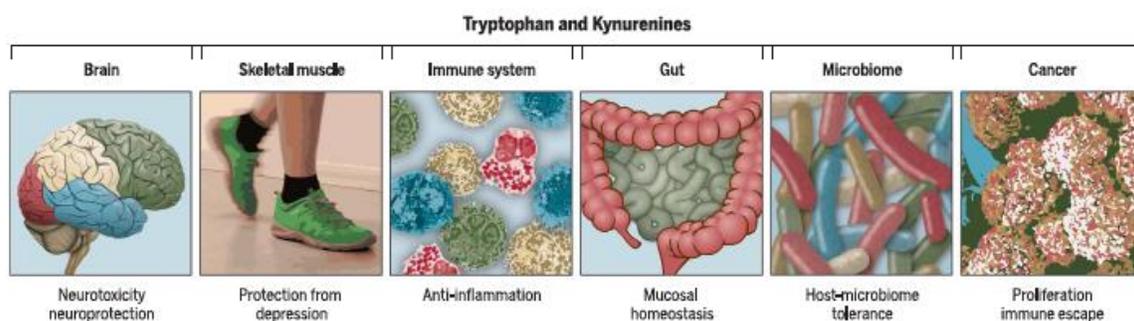


Figura 8 - A via da kinurenina gera metabólitos do triptofano com diversas atividades biológicas em todo o organismo. [Adaptado de Cervenka et al., *Science* 357, 369 (2017)] [56]

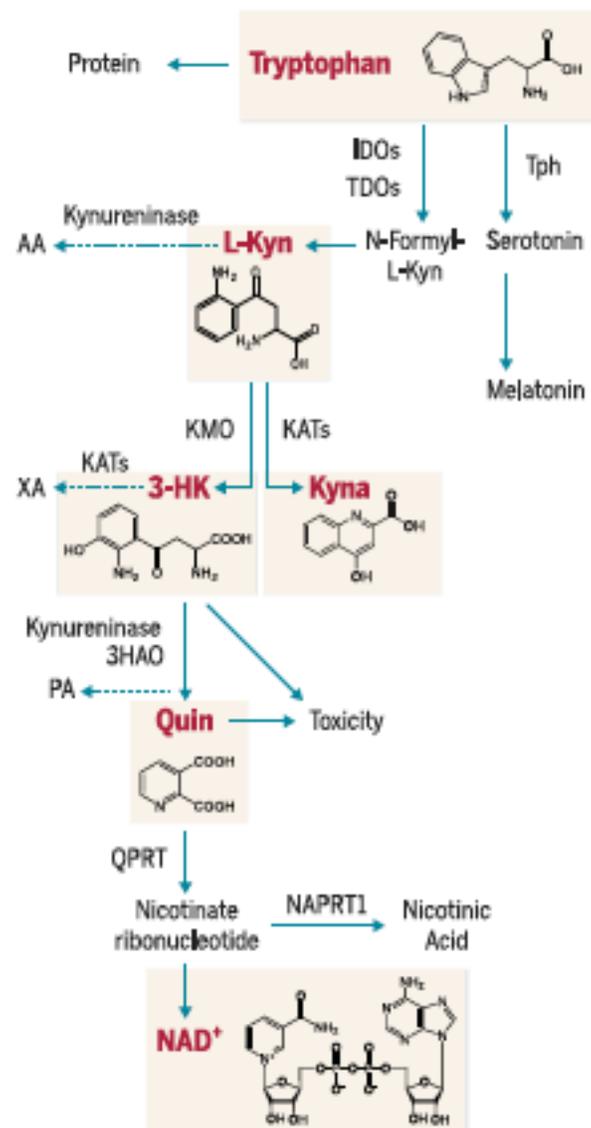


Figura 9: Via da Kinureína – Triptofano [Adaptado de Cervenka et al., Science 357, 369 (2017)] [56]

1.4. Justificativa do estudo

A via da kinureína-triptofano reflete um dos elos entre o sistema nervoso e o sistema imune. Há um hiato entre as estudos da literatura atual como descrito abaixo nas análises das pesquisas quanto ao papel central da enzima IDO durante a inflamação na via kinureína-triptofano, como o elo molecular entre os transtornos do humor, principalmente a ansiedade e depressão e a atividade inflamatória na EM que se apresenta em forma de surtos clínicos ou no ataque às fibras mielinizadas no SNC, reveladas por meio de estudo de imagens de RM. O presente estudo busca preencher esta lacuna e reforçar a importância da IDO nos transtornos neuropsiquiátricos.

Para tanto avaliamos em particular o padrão da dinâmica de expressão das citocinas e enzimas do sistema kinureína/triptofano em pacientes com EM e analisamos possíveis correlações entre o sistema imune e os transtornos do humor.

2. Hipótese

Os níveis séricos da enzima IDO assim como as citocinas pro e anti-inflamatórias da via da kinureína e fatores neurotróficos estão alterados nos pacientes com EM-SR e ansiedade ou depressão em comparação aos controles saudáveis.

3. Objetivos

3.1. Objetivos gerais

- Comparar os aspectos imunológicos e expressão da IDO, assim como a detecção de citocinas pro e anti-inflamatórias, além de fatores neurotróficos em pacientes EM-SR com depressão e/ou ansiedade com um grupo controle de sujeitos saudáveis.

3.2. Objetivos específicos

- Análise da expressão de IDO e citocinas do sistema kinureína-triptofano em uma amostra de pacientes EM-SR com depressão e/ou ansiedade entre grupos estratificados de pacientes em uso de Fingolimode e Interferon – beta.
- Avaliar a amostra de pacientes com EM-SR com depressão e/ou ansiedade em relação à ideação suicida.

4. Casuística e Métodos

Este é um estudo transversal observacional, de caráter exploratório, de pacientes com esclerose múltipla em sua forma mais frequente (remitente-recorrente ou surto – remissão) (SR), alocados em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de ansiedade e depressão. O processo de obtenção do consentimento foi realizado individualmente com todos os pacientes, que tiveram tempo suficiente para esclarecerem suas dúvidas e decidirem pela participação ou não no estudo.

Para a inclusão de cento e trinta e dois pacientes recrutados, foram avaliados cento e cinquenta pacientes diagnosticados com EM remitente-recorrente de acordo com os critérios de McDonald de 2010 [4], entre outubro de 2015 e outubro de 2016, a partir de uma amostra de conveniência de pacientes referenciados a dois centros de tratamento especializados em EM localizados, respectivamente no Hospital Distrital de Brasília e no Hospital Santa Casa de São Paulo, Brasil. Todos os pacientes foram avaliados por neurologistas, um em cada serviço, responsáveis pela equipe de cuidados do paciente com EM. Os neurologistas avaliaram o nível de incapacidade dos pacientes usando a Escala do Estado de Incapacidade Expandida (EDSS) [75].

Uma neuropsicóloga especialista em cada centro supervisionou a aplicação de todas as seguintes escalas durante o exame: Inventário de Depressão de Beck II (BDI-II) [76,77] com a escala de Beck para ideação suicida (BSI) e Escala de Depressão Hospitalar e Depressão (HADS, subescala de ansiedade: HADS-A, subescala de depressão: HADS-D). [78,79] (*Figura 10*). Estas escalas foram utilizadas devido ao seu

extenso uso na literatura atual em relação à estudos com ansiedade e depressão, ao bom valor preditivo de ambas e por estarem devidamente validadas para uso em nossa população.

Escalas	Neuropsicóloga	Neurologista
1. EDSS		X
2. BDI-II		
3. HADS – A/ HADS-D	X	
4. BSI	X	

Figura 10. *Quadro de avaliações realizadas por cada profissional*

A duração da doença, o estado civil e o *status* de emprego dos pacientes também foram registrados. Os pacientes foram classificados de acordo com a gravidade de sua doença, com base em seu score EDSS da seguinte forma: grave (pontuação de 6.0-9.5), moderado (3.5-5.5) e leve (0.0-3.0). (*Figura 11, abaixo*)



Figura 11. *Escala EDSS para incapacidade*

Os graus de depressão e ansiedade foram baseados nos pontos de corte das escalas relacionadas, como se segue: presença ou ausência de depressão de acordo com o escore BDI-II indicando depressão ou ansiedade foram agrupados e adaptados como sim ou não e a pontuação foi cortada para estratificar em dois grupos e simplificar a análise estatística. Este corte foi baseado nos estudos psicométricos de Sacco e cols. (*Figura 12*)



Figura 12. *Escore da Escala BDI-II para depressão **

(*) R. Sacco e cols. Psychometric properties and validity of Beck Depression Inventory II in multiple sclerosis *European Journal of Neurology* 2016, 23: 744–750

Na escala HADS, o escore variou de 0 a 21. Adotamos as faixas de escores da própria escala, sem cortes ou adaptações. (*Figura 13*)



Figura 13. *Escore da Escala HADS para Ansiedade e Depressão*

No planejamento do estudo recrutaríamos 60 controles de indivíduos saudáveis, porém apenas um grupo de 18 controles saudáveis foram recrutados junto à equipe técnica e pesquisadores do laboratório de neuroimunologia e outros laboratórios do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.

4.1. Critérios de inclusão

- Idade entre 18 e 60 anos;
- Diagnóstico confirmado de EM-SR definidos pelos critérios de McDonald revisados de 2010;
- Aceitar responder as escalas BDI-II, BSI e HADS
- Consentir a participação no estudo por meio da assinatura do TCLE. (Apêndice 1)

4.2. Critérios de Exclusão ^[1]_{SEP}

- Pacientes com EM - SR em surto ou presença de doenças infecciosas, neoplásicas e psiquiátricas (exceto os transtornos do humor); e em tratamento com outras medicações como ansiolíticos e neurolépticos.
- Ter gestação confirmada no momento da inclusão no estudo por meio de teste Beta – HCG na urina ou no sangue.

4.3. Cálculo da Amostra

No cálculo amostral foram estabelecidos parâmetros de acordo com as hipóteses e obtidos resultados abaixo listados (*Calculadora - Raosoft®*):

Erro Tipo I – 5%

Erro Tipo II – 20%

Poder do teste– 80%

Intervalo de Confiança (IC) = 95%

Tamanho do efeito = 50%

Tamanho da amostra (n) = 132

4.4. Desenho do Estudo

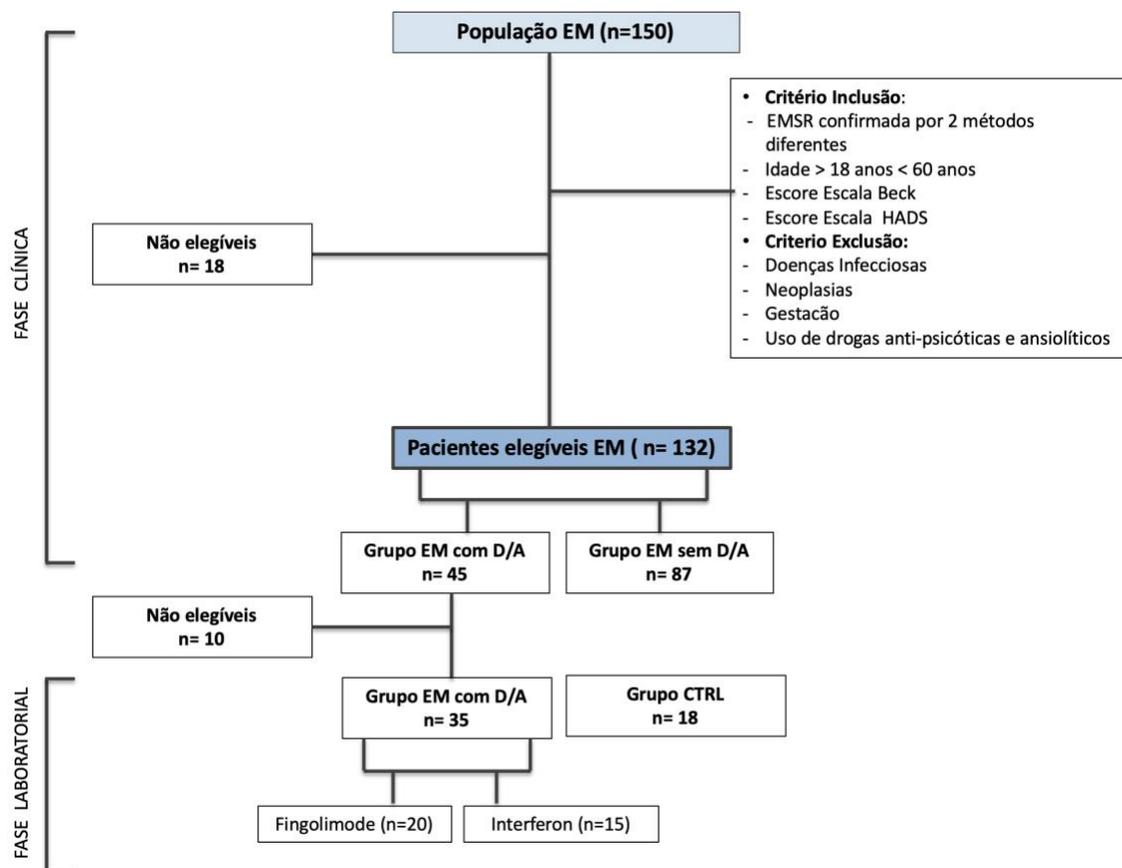


Figura 14: *Desenho do estudo*

4.4. Procedimentos

4.4.1. Avaliação clínica

Foram avaliados os pacientes com EM – SR, confirmada sob aspectos clínicos e com exames de imagens de RM do neuroeixo, de acordo com os critérios revisados de McDonald de 2010, e que não apresentassem sinais de surto (agudização da fase inflamatória da EM) no momento da avaliação. Na mesma consulta era realizada a coleta de amostra sanguínea e registrávamos a atividade da doença (taxa anual de surtos, duração da doença, idade do paciente ao início da doença), além de classificar a gravidade da doença por meio da escala EDSS.

Durante a consulta de acompanhamento periódico, foram coletados pelo pesquisador os dados clínicos e demográficos.

4.4.2. Aplicação das Escalas

Todos os pacientes foram avaliados sob supervisão de uma especialista em neuropsicologia, por meio de escalas para diagnóstico de depressão e ansiedade validadas a saber: HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), de Beck (BDI – Inventário de Depressão de Beck) e de Beck específica para ideação suicida (BSI).

(Apêndice 2). As imagens de ressonância magnética foram avaliadas por especialistas em neurorradiologia, de acordo com os critérios de McDonald revisados de 2010. [4] A coleta de dados e de amostras sanguíneas além dos exames de neuroimagem (RM), as escalas neuropsicológicas e os critérios, foram aplicados no mesmo momento ou fase da doença.

4.4.3. Procedimentos - Avaliação Laboratorial

4.4.3.1. Obtenção do sangue periférico

As amostras foram obtidas durante o acompanhamento ambulatorial ou recrutamento prévio dos pacientes e grupo controle. Aproximadamente 50mL de sangue foi obtido por punção venosa periférica, armazenado em tubos estéreis com heparina, com EDTA e em tubos sem anticoagulante. Amostras de sangue total, soro e plasma dos grupos de pacientes e grupo de controles saudáveis foram separadas e armazenadas a -80°C. O sangue coletado e armazenado em tubos com heparina foi então centrifugado a 1200 rpm durante 10 minutos, o plasma foi desprezado e o concentrado de leucócitos foi lavado em solução balanceada de HANK's (HBSS) (Sigma-Aldrich, EUA), suplementada com bicarbonato de sódio.

4.4.3.2. Separação de células mononucleares

Após homogeneização, as células foram colocadas cuidadosamente sobre o ficoll Histopaque®-1077 (Sigma-Aldrich, EUA) e centrifugadas a 1400 rpm durante 30 minutos para o isolamento das PBMC's. Após este processo, retirou-se a nuvem de células mononucleares que ficou entre a solução de HANKS e ficoll. As células foram lavadas na solução de HANK's e ressuspendidas em RPMI 1640 (Sigma-Aldrich, EUA) com 2-mercaptoetanol, 10% de soro fetal bovino (Cultilab, Brasil), 1% de L-glutamina (Life Technologies, EUA) e 1% de Pen Step (10.000 UI/mL de penicilina e 10.000 µg/mL de estreptomicina) (Life Technologies®, EUA). Uma alíquota de células foi retirada e diluída para contagem das mesmas pelo método de exclusão com azul de trypan em câmara de Neubauer. Após a contagem, $1,0 \times 10^6$ de células foram separadas em tubos cônicos de 1,5mL e centrifugados a 1400 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi desprezado e as células resultantes da centrifugação foram lisadas em 1mL de solução TRIZol Reagent (Life Technologies®, EUA) para testes de RT-PCR.

4.4.3.3. Cultura de células mononucleares

Para estimulação *in vitro* de linfócitos T, placas estéreis de cultura celular de poliestireno de 96 poços foram incubadas com o anticorpo anti-CD3 (BD Pharmingen®, EUA), na concentração de 1µg/mL em cada poço durante 24h a 2-8°C. Após incubação, a solução foi delicadamente aspirada por pipetas manuais e adicionadas 2×10^5 células ou PBMCs / poço em solução de RPMI 1640 (Sigma-Aldrich®, EUA) com

2-mercaptoetanol, 10% de soro fetal bovino (Cultilab®,BR), 1% de L-glutamina (Life Technologies®, EUA) e 1% de Pen Step (10.000 UI/mL de penicilina e 10.000 µg/mL de estreptomicina) (Life Technologies®, EUA) e incluído 15µg/mL de anti-CD28 (BD Pharmingen®, EUA). A placa de cultura foi mantida por 48h em estufa incubadora de CO₂ a 37°C e com injeção de 5,1% de CO₂. O material foi retirado, centrifugado em tubos cônicos a 1400 rpm por 10 minutos. O sobrenadante foi separado e armazenado a -80°C e as células resultantes da centrifugação foram lisadas em 1mL de solução TRIzol Reagent (Life Technologies®, EUA) para testes de RT-PCR.

4.4.3.4. Técnica “Real time PCR”

A extração do mRNA foi realizada utilizando um kit apropriado adquirido (Qiagen®, Alemanha). O mRNA extraído foi convertido em cDNA usando kit de conversão (Applied Biosystem®, USA). O cDNA foi colocado junto com os primers, Indoleamina 2,3 dioxigenase, IFN-gama, TGF-beta, TNF e IL-10 (Applied Biosystem®, USA) em tampão apropriado (*Master Mix*) (Merck®,Alemanha). As análises serão feitas usando Real-time PCR system 9700 plus (Applied Biosystems®, USA). Esse método será utilizado para quantificar a expressão do mRNA das diferentes citocinas como IL-6, IL-2, IL-17.

4.4.3.5. Quantificação de citocinas

As citocinas IL-17A, IFN- γ , TNF, IL-10, IL-6, IL-4 e IL-2 foram quantificadas no sobrenadante de cultura estimuladas com anti-CD3 (1 μ g/mL) e anti-CD28 (15 μ g/mL). Utilizou-se a técnica de CBA (*Cytometric Bead Array*), com o kit CBA *human Th1/Th2/Th17 Cytokine* (BD Biosciences®, EUA). De acordo com o protocolo do fabricante, 50 μ L das amostras de pacientes, do grupo controle saudável, das soluções para construção da curva padrão e anticorpo revelador conjugado com fluorocromo PE foram incubadas com as *beads* que contém anticorpos monoclonais para as citocinas. Após incubação por 3 horas, os tubos foram lavados com tampão de lavagem e ressuspensos em 300 μ L no mesmo tampão. A aquisição foi realizada em citometria de fluxo BD FACSCalibur™ (BD Biosciences®, EUA) e a análise dos dados no *software* FCAP Array (BD Biosciences®, EUA).

Todas estas substâncias citadas acima foram dosadas por dois biólogos moleculares (assistentes da pesquisa) em trabalho de cooperação com experimentos cegos no Laboratório de Neuroimunologia do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.

4.5. Aspectos éticos

O estudo está de acordo com as principais regulamentações éticas de pesquisa nacionais e internacionais (REF. Resolução CNS no 466/2012 e Documento das Américas.), registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), por meio da Plataforma Brasil e aprovada pelo Comitê de Ética da Secretaria de Estado da Saúde do Distrito Federal (CAAE: 22477313.9.0000.5553 / Parecer : 660.753/Data da aprovação : 12/05/2014). (*Apêndice 2*)

Esta pesquisa recebeu financiamento direto público das Fundações de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, sob protocolo de aprovação número 2012/04565-0 e de apoio à pesquisa do Distrito Federal – FAPDF sob protocolo de aprovação número 10597.56.41622.09042016.

Declaro que não tenho conflitos de interesse na realização desse estudo.

4.6. Análise Estatística

Para descrever o perfil da amostra segundo as diversas variáveis em estudo, foram feitas tabelas de frequência das variáveis categóricas (gênero, idade, etc.) e estatísticas descritivas (mediana, média, desvio padrão, valores mínimos e máximos) das variáveis contínuas (níveis de citocinas, etc.).

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o teste de coeficiente de correlação de Spearman e o teste exato de Fisher. Uma análise de regressão hierárquica foi realizada para avaliar o quão bem as variáveis duração da doença, EDSS, A-HADS, Beck e D-HADS previu a ideação suicida medida pela escala BSI. Esta escala passou a ser utilizada após detectarmos que alguns pacientes apresentavam indícios de comportamento e discurso relacionados ao suicídio. A idade foi inserida como uma variável de controle estatístico. A distribuição normal dos dados foi avaliada usando o teste de Shapiro-Wilk. A comparação da expressão gênica e das concentrações de citocinas entre dois grupos foi realizada pelo teste de Mann-Whitney. O teste de Kruskal-Wallis foi realizado para comparar mais de dois grupos.

Os dados foram analisados usando o software GraphPad PRISM® v.6 (<https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>). Os resultados são expressos em média e desvio padrão, e o nível de significância foi considerado em 5%.

5. Resultados

Os resultados do estudo são apresentados em dois tópicos. O primeiro revela os resultados do que denominamos Avaliação Clínica e dos testes neuropsicológicos, que, como se observa nas tabelas 1 e 2 abaixo, caracterizam a amostra dos pacientes com diagnóstico confirmado de EM sob aspectos demográficos, clínicos e em relação à presença de depressão e ansiedade ou não. Ainda nesta primeira fase introduzimos a avaliação com a escala BSI após resultados iniciais da avaliação pelas escalas Beck e HADS indicarem que alguns pacientes tinham depressão de moderada a grave e ideação suicida. Os resultados são apresentados nas *Tabelas 1, 2 e 3* abaixo e sugerem tendências que constituem um dos objetivos específicos deste estudo que é de avaliar o impacto da depressão e ansiedade nos pacientes com EM.

Inicialmente é apresentado abaixo um fluxograma que demonstra as atividades da pesquisa em relação aos procedimentos efetivamente realizados nos diferentes grupos de pacientes e controles. (*Figura 15*)

5.1. Atividades da Pesquisa

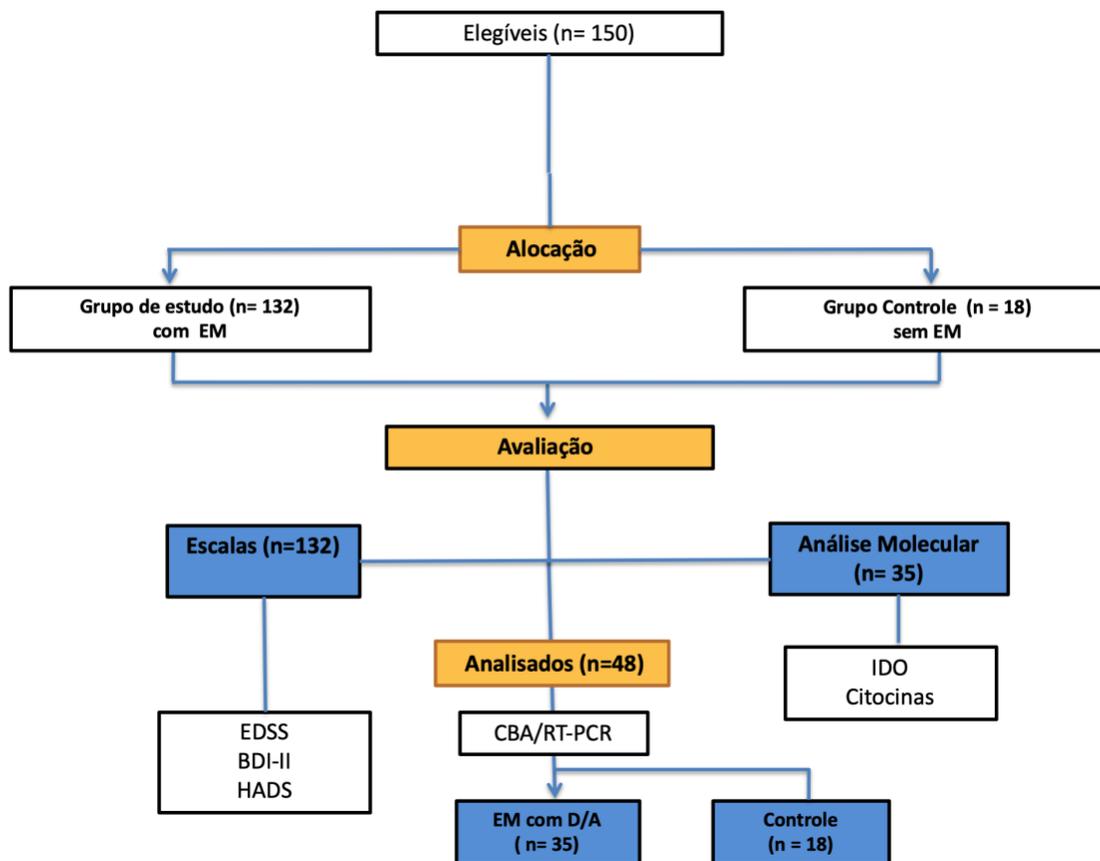


Figura 15: Fluxograma de atividades da pesquisa

5.2. Resultados da avaliação clínica

No total, 132 pacientes com EM-SR foram avaliados segundo aspectos cujo resultados estão descritos abaixo na *Tabela 1*.

Tabela 1. Características demográficas da amostra dos 132 pacientes EM com e sem Depressão e Ansiedade (D/A)

Variáveis independentes	Frequência (%)		Média	Mediana
	EM c/ D/A n = 45 (34)	EM s/ D/A n = 87 (66)		
Idade (anos)			36,56	35
Gênero				
Feminino	38 (84)	65 (75)		
Masculino	7 (16)	22 (25)		
Escolaridade				
Fundamental	5 (4)	4 (3)		
Médio	19 (14)	36 (27)		
Superior	19 (14)	36 (27)		
Pós graduação	2 (2)	11 (8)		
Situação Conjugal *				
Com companheiro(a)	13 (15)	30 (36)		
Sem companheiro(a)	14 (17)	26 (31)		
Situação Ocupacional *				
Ativos	10 (12)	38 (46)		
Inativos	18 (22)	17 (20)		
Duração da EM (anos)				
Até 1	6 (5)	8 (6)		
Entre 1 e 5	17 (13)	38 (29)		
Entre 5 e 10	10 (8)	25 (19)		
Maior que 10	12 (9)	16 (12)		
EDSS **			2.5	2
Antidepressivo				
Não	22 (17)	64 (48)		
Sim	23 (17)	23 (17)		

(*) *Obtivemos a informação destes itens de um total de 83 pacientes com esclerose múltipla – forma surto-remissão* (**) *EDSS : Escala do estado de incapacidade (0 – 10)*

A análise estatística utilizando o teste de coeficiente de correlação de Spearman identificou correlações positivas significativas entre os escores BDI-II e os seguintes parâmetros: idade ($r = 0,3$, $P = 0,008$), escore EDSS ($r = 0,4$, $P = 0,0006$) e uso de antidepressivos ($r = 0,27$, $P = 0,01$) (*Tabelas 2 e 3*). Os escores HADS-A foram positivamente correlacionados com o escore EDSS ($r = 0,26$, $P = 0,02$) e idade ($r = 0,35$, $P = 0,02$), enquanto os escores HADS-D foram positivamente correlacionados com o uso de antidepressivos ($r = 0,33$, $P = 0,003$). Além disso, os escores de BSI foram positivamente correlacionados com o uso de antidepressivos ($r = 0,22$, $P = 0,05$) e os escores de EDSS ($r = 0,27$, $P = 0,02$). Também identificamos uma correlação positiva entre o escore EDSS e o uso de antidepressivos ($r = 0,3$, $P = 0,01$).

Tabela 2. Escalas de ansiedade e depressão – Análise descritiva dos resultados

Escalas	Frequência(%)
Beck (*)	
Com depressão	34,1
Sem depressão	65,9
D – HADS	
Depressão	21,2
Sem depressão	78,8
A – HADS	
Ansiedade	34,1
Sem Ansiedade	65,9
BSI	
Não	75
Sim	25
Tentativa de Suicídio	
Não	92,4
Sim	7,6

(*) Escalas Beck com ponto de corte de 10 modificada por Sacco e colaboradores.

Não foram encontradas associações significativas entre os pacientes tratados com fingolimode ou outros medicamentos em termos de ansiedade, depressão e ideação suicida (teste exato de Fisher). A equação de regressão previu significativamente o escore BSI ($R^2 = 0,306$; R^2 ajustado = $0,273$; $F(9, 125) = 9,18$; $P < 0,0005$) e o escore de Beck foi a única variável que contribuiu significativamente para este modelo ($P < 0,0005$).

Tabela 3. Regressão hierárquica múltipla - Idade, Duração EM, EDSS e Escalas

	Coefficiente Beta	p-valor
Idade	-0,046	0,185
Associação		p-valor
Duração (meses)	0,001	0,878
EDSS	-0,017	0,928
A-HADS	-0,183	0,057
<i>r² do modelo: 0,273</i>		
<i>p-valor do modelo <0,0005</i>		
Beck	0,219	<0,0005
D-HADS	0,182	0,195

Tabela 4. Resultados das associações categóricas

Antidepressivo x tentou suicídio	0,744
Classificação Beck x tentou suicídio	<0,005
Classificação A-HADS x tentou suicídio	0,149
Classificação D-HADS x tentou suicídio	0,021
Uso de interferon x tentou suicídio	0,99
Uso de fingolimod x tentou suicídio	0,602
Duração doença (anos) x tentou suicídio	0,724

5.3. Resultados da avaliação laboratorial

Este tópico exhibe os resultados obtidos com análise de biologia molecular. Observo que estes sujeitos estão na mesma faixa etária dos pacientes e o gênero que predominou foi o feminino, pois buscamos semelhança de proporção com a amostra de pacientes com EMSR. As características descritivas dos pacientes e indivíduos saudáveis que participaram deste estudo estão representadas na *Tabela 5*. Todos os pacientes com EMSR foram diagnosticados com depressão, ansiedade ou ambos (D / A), de acordo com as escalas aplicadas, HADS e Beck. Os pacientes com EMSR + D/A foram divididos em dois grupos, com base na terapia modificadora da doença para EM que estavam tomando: Fingolimode ou Interferon β . Em seguida, os resultados dos ensaios de ambos os grupos foram comparados com indivíduos saudáveis e entre si.

Tabela 5. Características de 35 pacientes EMSR + D/A e sujeitos saudáveis.

	EMSR-Fingo	EMSR-IFN-β	Controles Saudáveis
Número de sujeitos	20	15	18
Gênero(F : M)	7 : 3	13 : 2	5 : 4
Idade em anos(média)	34 (18 – 51)	44 (28 – 60)	30 (21 – 52)

EDSS (média)	2.4 (1 – 5)	2.4 (0 – 3.5)	N/A
---------------------	-------------	---------------	-----

EMSR: Esclerose Múltipla Surto-Remissão; Fingo: Fingolimode; IFN- β : Interferon-beta; F: feminino; M: masculino; EDSS: Expanded Disability State Scale.

Células mononucleares de indivíduos saudáveis e pacientes com EMRR foram cultivadas para estimulação in vitro de linfócitos T com anti-CD3 e anti-CD28. Após 48 h, as células e as moléculas segregadas foram separadas para avaliação. A quantificação de citocinas no sobrenadante foi realizada por citometria de fluxo utilizando um ensaio CBA. A concentração em pg / mL de citocinas pró e anti-inflamatórias da imunidade inata e adaptativa é mostrada nas *Figuras 16 e 17*.

A análise da IL-17A de ambos os grupos de pacientes com EMSR + D / A mostra níveis semelhantes dessas citocinas quando comparados aos indivíduos saudáveis (*Figura 16A*). Além disso, as concentrações de IFN- γ , IL-4 e IL-2 dos pacientes EMSR + D/A com Fingolimode e IFN- β foram inferiores às concentrações de indivíduos saudáveis (*Figuras 16B a 16D*).

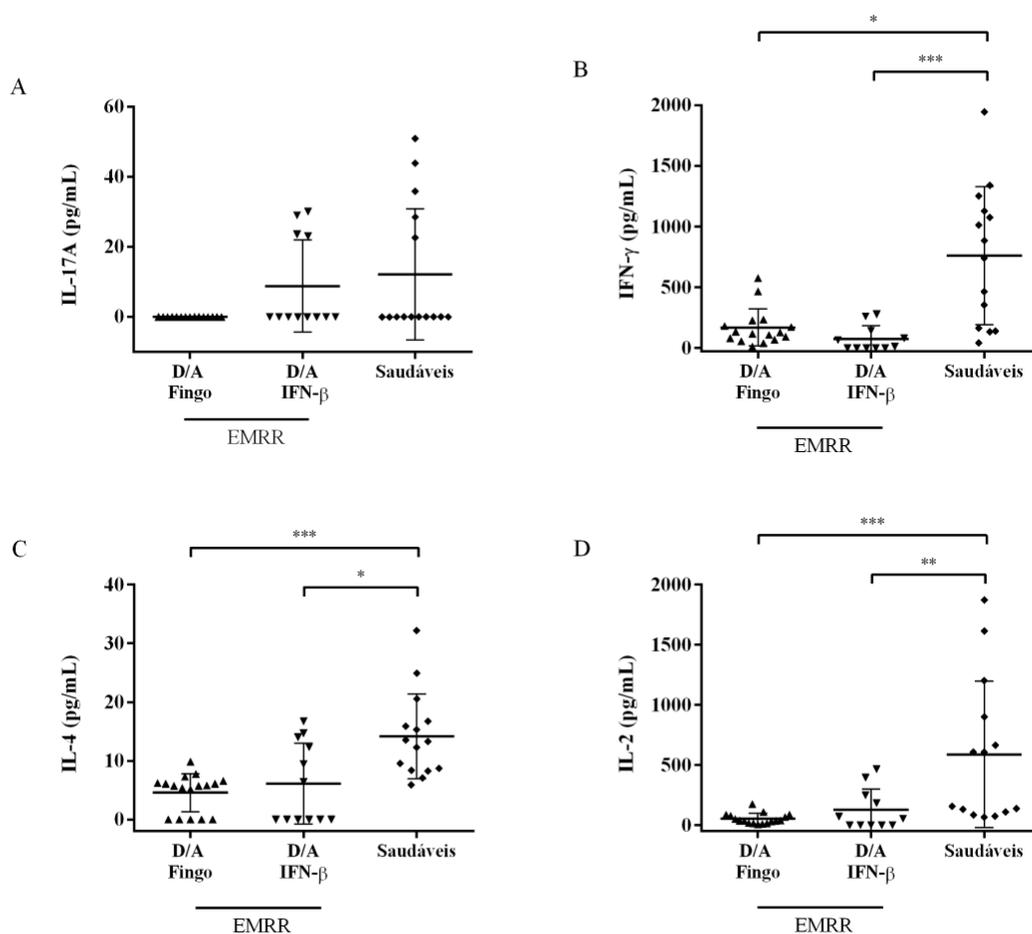


Figura 16. *Quantificação de citocinas Th1, Th2 e Th17 no sobrenadante da cultura de células PBMC de pacientes com RRMS em comparação com indivíduos saudáveis. As citocinas foram quantificadas pela técnica de arranjo citométrico de esferas. (A) Níveis de IL-17A (B) Níveis de IFN- γ . (C) Níveis de IL-4. (D) Níveis de IL-2. Os pacientes com RRMS tratados com Fingolimode (Fingo) ou IFN- β foram analisados. D / A: pacientes que apresentam depressão / ansiedade. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.*

Quanto às citocinas da imunidade inata, níveis mais altos de TNF- α ($p < 0,01$) e IL-6 ($p < 0,01$) são observados em pacientes EM + D/A tratados com Fingolimode quando comparados aos controles saudáveis. Em contraste, as citocinas mencionadas permanecem em níveis comparáveis aos do grupo saudável em pacientes tratados com IFN- β D / A (*Figuras 17A e 17B*).

A citocina anti-inflamatória IL-10 está presente em concentrações mais baixas nos grupos tratados com fingolimod D / A ($p < 0,001$) e IFN- β ($p < 0,01$) em comparação com o grupo saudável (*Figura 17C*).

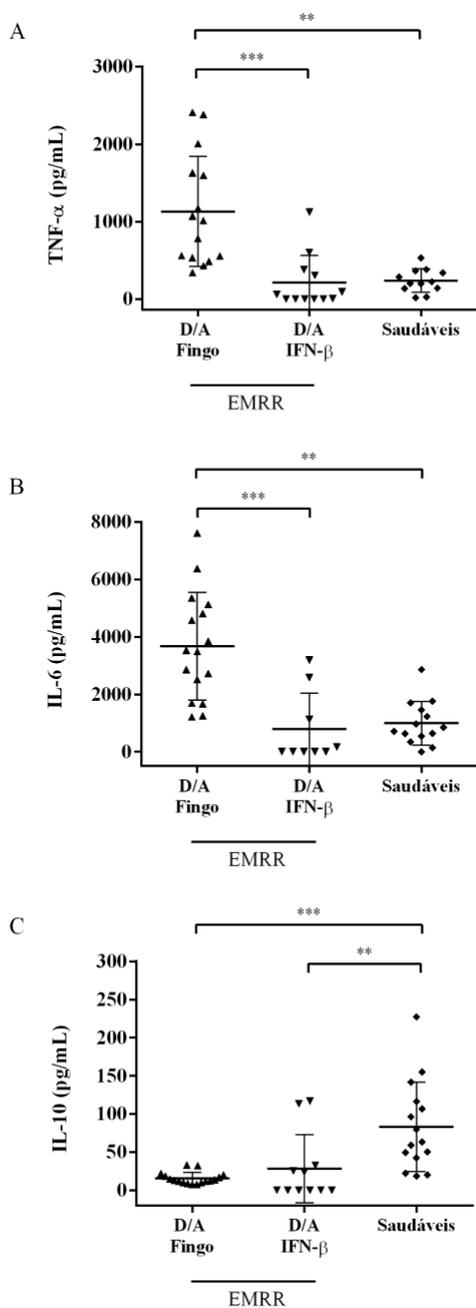


Figura 17. *Quantificação de citocinas TNF- α , IL-6 e IL-10 no sobrenadante da cultura de células PBMC de pacientes com EMSR + D/A em comparação com indivíduos saudáveis. As citocinas foram quantificadas pela técnica de arranjo citométrico de esferas. (A) Níveis de TNF- α . (B) Níveis de IL-6. (C) Níveis de IL-10. Os pacientes com*

*tratados com Fingolimode (Fingo) ou IFN- β foram analisados. D / A: pacientes que apresentam depressão / ansiedade. ** P <0,01; *** P <0,001.*

Além disso, a expressão gênica de IDO, TGF- β e IFN- γ nas células cultivadas foi determinada por RT-PCR (*Figura 18*). Foi observado um aumento significativo na expressão de IDO de pacientes tratados com D / A IFN- β em comparação ao grupo saudável (p <0,001); enquanto os pacientes tratados com Fingolimode apresentaram expressão de IDO semelhante à de indivíduos normais (p > 0,05) (*Figura 18A*). Considerando a expressão de IFN- γ mRNA, os pacientes tratados com Fingolimode e IFN- β apresentaram respectivamente uma expressão semelhante e menor em comparação aos indivíduos saudáveis (*Figura 18B*). A *Figura 18C* apresenta a expressão de mRNA de TGF- β . A expressão de TGF- β de indivíduos tratados com fingolimod é comparável à de indivíduos normais (p > 0,05); enquanto o grupo de pacientes tratados com IFN- β mostrou significativamente menos expressão de TGF- β (p <0,001) do que indivíduos saudáveis.

A regulação da transcrição e síntese da IDO, principalmente por células dendríticas, é complexa e depende de fatores externos, por exemplo, citocinas e outros mediadores. No contexto da imunidade Th1, o eixo IFN- γ / STAT1 é essencial para a transcrição IDO. Outras moléculas também estão implicadas na modulação do IDO, incluindo TGF- β , TNF- α e IL-611.

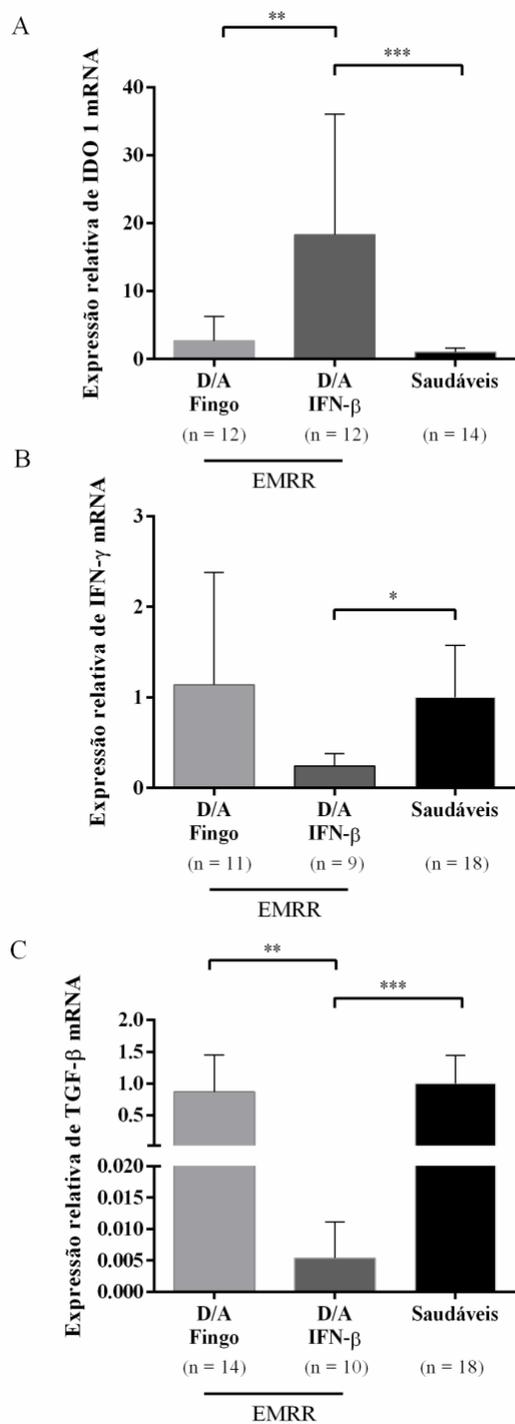


Figura 18. Análise da expressão de mRNA de IDO, IFN- γ e TGF- β em PBMC ativada de pacientes com RRMS em comparação com indivíduos saudáveis. (A) expressão de mRNA de IDO obtida em qPCR usando GAPDH como controle de manutenção. Os

*dados foram normalizados pela expressão média de IDO em indivíduos saudáveis. (B) expressão de mRNA de IFN- γ obtida em qPCR usando GAPDH como controle. Os dados foram normalizados pela expressão média de IFN- γ em indivíduos saudáveis. (C) expressão de mRNA de TGF- β obtida em qPCR usando GAPDH como controle. Os dados foram normalizados pela expressão média de TGF- β em indivíduos saudáveis. Os pacientes com RRMS tratados com Fingolimode (Fingo) ou IFN- β foram analisados. D / A: pacientes que apresentam depressão / ansiedade. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.*

Os resultados mostraram que os pacientes tratados com IFN- β aumentaram a expressão do mRNA de IDO enquanto as citocinas inflamatórias segregadas estavam diminuídas. Por outro lado, pacientes com EM e sintomas depressivos tratados com Fingolimode apresentaram menor expressão de mRNA de IDO e aumentaram significativamente citocinas pró-inflamatórias produzidas por células do sistema imune inato, como TNF- α e IL-6.

6. Discussão

A discussão será dividida em dois tópicos que representam respectivamente as fases clínica e laboratorial que no entanto, temporalmente foram superpostas.

6.1. O impacto da depressão e ansiedade na EM

Um dos objetivos do presente estudo foi de investigar as associações entre EM, ansiedade e depressão. A idade média dos pacientes (35 anos) e a proporção de mulheres para homens foram comparáveis às relatadas anteriormente em outros estudos. [80 - 82] Também encontramos maior incidência de depressão e sintomas de ansiedade e uma maior taxa de ideação suicida em pacientes com EMSR quando comparada à população geral. [81,82] Em nossa amostra, a presença de sintomas depressivos também pareceu ter correlação com maior risco de suicídio em pacientes com EM, assim como em outros estudos. [83,84] Embora aproximadamente um terço dos nossos pacientes com EM apresentaram depressão de acordo com a escala BDI-II, apenas uma pequena amostra estava em uso de antidepressivos, indicando que esta comorbidade não é frequentemente identificada durante as avaliações clínicas desses pacientes e que não eram adotadas as medidas terapêuticas efetivas contra a depressão, incluindo estratégias farmacológicas e não farmacológicas. A idade, o escore EDSS, a duração da doença e o status ocupacional

são fatores reconhecidamente importantes associados à depressão em pacientes com EM. [86,87]

O presente estudo identificou associações positivas moderadamente intensas entre o escore EDSS e a presença de depressão, conforme medido com o BDI-II, e entre o escore EDSS e a presença de ideação suicida, conforme medido com o BSI. Ademais, nosso modelo de regressão ratificou o valor do escore Beck para acessar o risco suicida (índice BSI). Esta relação sugere simultaneidade entre a progressão da doença e distúrbios psiquiátricos e aumenta a importância do acesso à avaliação com as escalas Beck entre esses pacientes. Ademais, como relatado anteriormente, há uma conexão complexa entre a alta taxa de depressão e ideação suicida, através da evolução da doença, efeitos colaterais da EM e os sintomas associados. [83,84] Nossos dados reforçam a alta taxa de comorbidades psiquiátricas em pacientes com EM e destacam a urgência para diagnóstico precoce e tratamento. O alto nível de ideação suicida confirmado em nosso estudo entre pacientes com EM é um aspecto que deveria ser observado com atenção pelos especialistas que acompanham e tratam pacientes com EM.

Também detectamos correlação significativa entre a depressão, conforme medida com a BDI-II, e ideação suicida, medida com a BSI, em pacientes com EM. Um estudo realizado por Cerqueira e cols. [85] envolvendo 60 pacientes com EM demonstrou que 16,6% dos participantes tiveram história de suicídio ou risco de suicídio atual e observou que a comorbidade com depressão foi significativamente maior em pacientes com risco de suicídio do que estava em um grupo de controle. Mais recentemente, Lewis e cols. [83] observaram a mesma relação entre pacientes com EM primariamente

progressiva.

A depressão pode afetar a qualidade de vida e aumentar o risco de morte por suicídio em indivíduos com EM. [86] Portanto, é essencial que os especialistas efetivamente abordem essa questão na prática clínica. Ao examinar o vínculo entre as medicações utilizadas para controle da EM e a presença de transtornos psiquiátricos, não conseguimos identificar uma relação entre pacientes que usaram tratamentos com imunoterapia em geral e a presença de depressão, ansiedade e ideação suicida. [87] No entanto, esta conclusão é limitada porque mais de um terço dos pacientes em nossa amostra estava tomando antidepressivos. Por outro lado, estudos como o estudo REGAIN [88] e o estudo EPOC [89] apresentaram conclusões divergentes sobre se o tratamento com fingolimode, com ou sem antidepressivos, causa ou reduz a depressão em pacientes com EM. Outros estudos recentes, como o Consórcio de Centros de EM por Mirsky e cols. [90], em que eles usaram um grande banco de dados, afirmam que não há influência do interferon beta e do uso de antidepressivos em comparação com outras terapias modificadoras da doença, bem como o presente estudo. Uma vez que este foi um estudo transversal com uma amostra de conveniência, o tamanho da amostra foi reduzido e fatores de confusão não identificados podem afetar os resultados. Estudos com tamanhos de amostra maiores devem ser realizados para confirmar nossas hipóteses.

Nossos achados apoiam o uso de avaliações sistemáticas para transtornos psiquiátricos em pacientes com EM, uma vez que a incidência de sintomas depressivos, sintomas de ansiedade e ideação suicida são maiores nesses pacientes do que na população geral. [81,82] A presença de sintomas depressivos em nossa amostra revela

que a depressão pode ter influência direta no risco de suicídio em pacientes com EM como foi confirmado com nosso modelo de regressão que prova que o escore de Beck para depressão contribui significativamente e o que indica que essa comorbidade sugere a urgência de receber atenção adequada dos especialistas para evitar desfechos indesejados em pacientes com EM. [91-93]

6.2. A participação do sistema imunológico na modulação dos transtornos do humor e potenciais biomarcadores para o tratamento da EM

Da primeira fase deste estudo depreende-se que aproximadamente metade dos pacientes com EM exibe algum aspecto de depressão ou ansiedade. O espectro destes transtornos do humor específicos variam desde estados depressivos leves ou distímicos (melancólicos) até o extremo da ideação suicida ou o suicídio de fato. Este comportamento se replica em outras doenças inflamatórias. [94] Próximo da totalidade destes pacientes com estes sintomas estão sob tratamento com imunomoduladores ou imunossupressores. Em nossa pesquisa estratificamos dois grupos medicados com imunomoduladores ou imunossupressores usados para o tratamento de EM : Fingolimode, e Interferon. Nenhum paciente estava em período de surto ou recorrência.

Neste estudo, fornecemos evidências de que os mecanismos inflamatórios responsáveis pela manutenção da D/A em pacientes com EM dependem do tratamento recebido. Pacientes com EM + D/A tratados com IFN- β apresentaram aumento significativo deIDO, enquanto aqueles tratados com Fingolimode apresentaram aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6.

As formas recombinantes de IFN- β são amplamente utilizadas como tratamento de primeira linha nas formas recorrentes de EM. O mecanismo de ação do IFN- β é complexo, envolvendo efeitos em múltiplos níveis da função celular. Parece regular diretamente a expressão de citocinas pró-inflamatórias. Os resultados aqui apresentados estão de acordo com as observações anteriores, pois demonstramos diminuição significativa na produção de IFN- γ e IL-2 e níveis normais de IL-17, que são citocinas envolvidas na patogênese da EM.

A regulação da transcrição e síntese daIDO principalmente pelas células dendríticas é complexa e depende de fatores externos como citocinas e outros mediadores. No contexto de imunidade via Th1, o eixo IFN γ /STAT1 é essencial para a transcrição do IDO. Outras citocinas também estão implicadas na modulação da IDO incluindo o TGF β , TNF- α e IL-6. [51-57]

Além dos efeitos do tratamento com IFN- β , também foi observado aumento na expressão do IDO. O aumento da expressão de IDO em pacientes tratados com IFN- β está de acordo com numerosos estudos na literatura. [33-35] Níveis mais altos de IDO aceleram a degradação do triptofano, induzindo um desequilíbrio na via de kinureína-triptofano e promovendo o aumento de metabólitos como ácido cinúrico (KA), ácido quinolínico (QA), ácido quinolínico (QA), ácido picolínico (PA) e nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD). Fisiologicamente, esse desequilíbrio pode levar a efeitos como neurodegeneração, transtornos do humor, comportamento, distúrbios do sono e fadiga. [73] Nossos resultados estão de acordo com as observações de um maior risco de depressão em pacientes que recebem interferons. [86,87] Estudos anteriores demonstraram que o IFN- β induz a via da kinureína e a síntese do ácido quinolínico por

macrófagos humanos, o qual está associado ao processo neurodegenerativo. [95] Dentro dessa linha de raciocínio, o IFN- β aumenta a atividade do IDO e modifica a razão KYN / Trp em pacientes com EM. [96,97] A produção de IDO está associada aos níveis de IFN- γ . Neste estudo, os pacientes tratados com IFN- β apresentam expressão significativamente reduzida de mRNA de IFN- γ , o que está associado a uma diminuição significativa na produção de IFN- γ . Não temos informações sobre a quantidade de citocinas pró-inflamatórias suficientes para ativar o IDO e degradar o Trp em kinureína. No entanto, permanece a hipótese de que em doenças inflamatórias crônicas como a EM, mesmo níveis normais de citocinas podem causar uma ruptura na autoregulação da resposta inflamatória, causando redução da produção de serotonina, o que pode levar a um estado de transtorno depressivo.

O Fingolimode é o primeiro tratamento oral aprovado pelo FDA (Food and Drugs Administration) nos Estados Unidos da América para pacientes com EM remitente-recorrente. [98] O Fingolimode é um antagonista do receptor esfingosina-1-fosfato (S1P), que atua pela ligação aos receptores S1P nos linfócitos, resultando na manutenção de essas células nos gânglios linfáticos. Assim, os linfócitos autorreativos não são capazes de sair para a circulação periférica e atravessar a barreira hematoencefálica [99]. De acordo com esse mecanismo, nossos resultados demonstram uma diminuição significativa na produção de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos linfócitos Th1 (IFN- γ e Citocinas IL-2), Th17 (IL17) e Th2 (IL-4 e IL-10). A expressão de IDO é reduzida em pacientes com EM tratados com Fingolimode, em contraste com aqueles tratados com IFN- β . Embora as células mielóides expressem receptores S1P [100], nossos experimentos demonstraram diminuição de citocinas

derivadas de linfócitos T, enquanto as citocinas produzidas por monócitos aumentam, sugerindo que células mielóides imaturas podem permanecer no sangue periférico de pacientes com EM + D/A tratados com Fingolimode. As citocinas produzidas pelas células a partir da resposta imune inata, como TNF- α e IL-6, aumentaram significativamente em relação aos indivíduos saudáveis. Estudos recentes em depressão sugeriram que citocinas como IL-6 são fatores de risco causais para depressão. [101] Presume-se que citocinas pró-inflamatórias afetam a síntese e a recaptção de serotonina no sistema nervoso central. [102] Citocinas anti-inflamatórias regulam a intensidade e a duração da doença comportamento, provavelmente inibindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e atenuando a sinalização de citocinas pró-inflamatórias. [34,103] Nossos dados demonstraram uma redução significativa da expressão de IL-10 em pacientes com EM + D / A tratados com Fingolimode, embora os níveis de TGF- β sejam comparáveis para indivíduo saudável. Estes resultados sugeriram que a produção normal de TGF- β era insuficiente para reduzir os níveis crescentes de TNF- α e IL-6.

O mecanismo de ação dos fármacos usados no tratamento da EM pode influenciar nos resultados das citocinas estudadas. No caso do Fingolimode, por exemplo, foi estudada a expressão de IDO e citocinas no sangue periférico. Obtivemos níveis normais de IFN γ e TNF- α mas deve-se considerar que grande parte dos linfócitos autorreativos ficam retidos nos linfonodos pela ação do tratamento, o que pode modificar os resultados obtidos. No entanto, nossos dados mostram que o fato de as células autorreativas estarem retidas nos linfonodos não impediu que as citocinas pró-inflamatórias e células produtoras de IDO deixem de circular.

Toda esta via é modulada em seus ramos principais pela IDO. Estudos

também consideram que a menor taxa de serotonina e melatonina foram associadas à depressão em EM e a melatonina diminuída é conhecida por correlacionar-se ao aumento do risco de surto da EM, ademais a restrição da disponibilidade de triptofano causada pela ativação da via da kinureína, pode desempenhar um papel importante na manutenção da depressão em EM. [23,102]

6.3. Limitações

Entre as limitações desta pesquisa elencamos que nossos resultados são conclusivos de um estudo transversal, devendo ser realizado posteriormente estudo de coorte para sua confirmação. Este tipo de estudo poderia fornecer dados quanto ao grupo de pacientes EM antes do início do uso de tratamentos imunomoduladores e imunossupressores.

Assim como, não investigamos os transtornos do sono e todos aspectos da influência do exercício físico na depressão e na ansiedade como a dosagem de BDNF, da melatonina e de outros metabólitos da via da kinureína que não foram considerados para avaliação laboratorial e podem ser fatores confundidores importantes.

7. Conclusões e Perspectivas

7.1. Conclusões

7.1.1. Pacientes com esclerose múltipla e depressão e/ou ansiedade apresentaram aumento significativo de IDO e de citocinas pró-inflamatórias.

7.1.2. Mecanismos inflamatórios responsáveis pela manutenção da depressão e/ou ansiedade em pacientes com EM dependem do tratamento recebido. Pacientes com esclerose múltipla e depressão e/ou ansiedade tratados com Interferon-beta apresentaram aumento significativo de IDO, enquanto aqueles tratados com Fingolimode apresentaram aumento significativo de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6.

7.1.3. A presença de sintomas depressivos em nossa amostra de 132 pacientes sugere que a depressão é muito prevalente e tem influência direta no risco de suicídio em pacientes com EM como foi confirmado com nosso modelo de regressão.

7.2. Perspectivas

Nossos resultados revelam um aspecto interessante e não reconhecido na literatura do que pode ocorrer na via da kinureína-triptofano em pacientes com EM tratados quando comparados com indivíduos saudáveis.

Desta observação da via da kinureína-triptofano que é quem mantém o equilíbrio em estados inflamatórios e é reconhecida por demonstrar a participação do sistema imune nos transtornos do humor, este estudo mostra que os níveis de citocinas pró inflamatórias como $TNF\alpha$ e $IFN\beta$ estão normais e que elas podem ativar a produção de IDO e conseqüentemente modificar o estado de humor. Portanto sugerimos que no estado de funcionamento normal do sistema imune as citocinas, como o $IFN\gamma$ e $TNF\alpha$ estimulam a IDO a degradar o triptofano em serotonina e outros metabólitos entre outras funções em um padrão de reação e modulação inclusive na tentativa de melhora do estado de humor. Não temos informação sobre a quantidade de citocinas pro-inflamatórias suficientes para ativar a IDO e degradar o Trp em kinureína, mas fica a hipótese que nas doenças inflamatórias crônicas como a EM, mesmo os níveis normais de citocinas possam causar uma ruptura na autoregulação de aspectos da resposta inflamatória causando a redução da produção de serotonina, que pode levar a um estado depressivo persistente. Isto pode ser contornado clinicamente com a associação de antidepressivos ao tratamento.

Outra perspectiva de nosso estudo é a possibilidade de estabelecer a via da kinureína – triptofano como o elo entre os transtornos do humor e o sistema imune. A via da kinureína-triptofano também é promissora para a descoberta de novos agentes para prevenir e tratar doenças [99], além de explicar sob aspectos moleculares da ligação da atividade inflamatória da EM com sua natureza neurodegenerativa. [39] Para isto podemos eleger novamente a IDO e talvez o triptofano ou outras enzimas [103] em estudo como alvos para biomarcadores ou ainda a dosagem de neurofilamentos no líquido cefalorraqueano. [104]

Neurofilamentos de cadeia leve (Nf-L)

Por fim, um complemento deste estudo poderia vir analisar os neurofilamentos de cadeia leve, que são os biomarcadores mais promissores para a neurodegeneração na EM . Os neurofilamentos são partes importantes da estrutura celular cito-axonal, pois constituem um componente importante do axoesqueleto. [105,106] Há evidências crescentes de que os neurofilamentos podem ser considerados biomarcadores de dano neuro-axonal, pois a destruição axonal resulta na desintegração do axônio, membrana, quebra de neurofilamentos e subsequente liberação no líquido cefalorraquidiano (LCR), onde pode ser quantificado. Os neurofilamentos são subdivididos em cadeias leve, média e pesada de acordo com o tamanho da proteína. [107] Portanto, níveis elevados dessas proteínas foram interpretados como um reflexo de dano axonal e morte neuronal na EM, doença de Alzheimer, demência frontotemporal e doenças dos neurônios motores. [108] Na EM, o neurofilamento pode ser considerado um potencial biomarcador para a

atividade da doença no LCR. O Nf-L tem sido considerada como um possível marcador prognóstico da incapacidade crônica. O Nf-L no LCR pode prever a atividade da doença após o primeiro evento desmielinizante sugestivo de MS. [109] No entanto, a relação entre os níveis de Nf-L no LCR e progressão da doença a longo prazo ainda não foi extensivamente examinada.

Os estudos atuais correlacionam os níveis de NfL com o risco de conversão para EM após neurite óptica e a resposta ao tratamento com drogas imunomoduladoras, como fingolimod e natalizumab. Essas correlações mostram a redução do dano axonal em pacientes que mudam de medicamentos modificadores de doença de primeira linha (DMDs) para fingolimod ou natalizumabe. [110,111]

Estudos recentes igualmente sugerem que a concentração média de Nf-L é elevada em pacientes com transtornos bipolares e outros transtornos psiquiátricos, em comparação com controles saudáveis [112,113]. Além disso, a resistência ao tratamento na depressão maior foi correlacionada com o aumento dos níveis plasmáticos de proteína leve do neurofilamento, refletindo os danos axonais.

Como marcador de dano axonal, os níveis de Nf-L são elevados precocemente em muitos distúrbios neuropsiquiátricos. Isso se correlaciona com a progressão da doença e atrofia cerebral na Doença de Alzheimer, EM, Demência Fronto-Temporal e Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), entre outras. [108 - 113]

8. Referências bibliográficas

1. Ascherio A & Munger K. Multiple Sclerosis. In: Nelson LM, Tanner CM, Eeden VD, et al. Neuroepidemiology: From principles to practice. Neuroepidemiology: From Principles to Practice. New York: Oxford University Press; 2004. p.188-222
2. Benito-León J. Multiple sclerosis: is prevalence rising and if so why? Neuroepidemiology. 2011;37(3-4):236-237. DOI:10.1159/000334606
3. Buzzard K, Chan WH, Kilpatrick T, et al. Neurodegenerative Diseases [Internet]. Vol. 15. 2017. 211-252 p. DOI: 10.1007/978-3-319-57193-5
4. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol.2011;69(2):292–302.
5. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet [Internet]. 2017;389(10076):1336–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30959-X
6. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand*. 2010;122(1):1–8. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01221.x
7. Charcot JM. Sclerose en plaques. In: Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux: faites a la Salpêtrière. Vol II: Paris;1877. (Reimpressão em inglês) Cambridge: Cambridge University Press; 2011. p. 293-294.
8. Mancuso R, Hernis A, Agostini S, et al. Indoleamine 2,3 dioxygenase (IDO) expression and activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. PLoS One. 2015;10(6):1–9.

9. Kallaur AP, Lopes J, Oliveira SR, et al. Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Stress Biomarkers of Depression Symptoms in Subjects with Multiple Sclerosis: Increased Peripheral Inflammation but Less Acute Neuroinflammation. *Mol Neurobiol.* 2016;53(8):5191–202.
10. Finger S. *Origins of Neuroscience : a history of explorations into brain function.* New York: Oxford University Press; 1994.
11. Bogousslavsky J. *Following Charcot: a forgotten history of neurology and psychiatry.* (Frontiers of Neurology and Neuroscience; Vol.29). Basel: Karger; 2011.
12. Broillet PA. *Painting. Une leçon clinique sur l’hystérie a la Salpêtrière:Imagemod.Scale.1887* [cited 2018 June22] [https:// pt.wikipedia.org/wiki / Charcot_La Salpêtrière](https://pt.wikipedia.org/wiki/Charcot_La_Salpêtrière)
13. Murray TJ. *Multiple sclerosis: the history of a disease.* New York: Demos Medical; 2005. Chapter 4: The steps toward a discovery: the early medical reports; p. 61-95.
14. Murray TJ. *Multiple sclerosis: the history of a disease.* New York: Demos Medical; 2005.Chapter 5: The building blocks of discovery; p. 95-103.
15. Murray TJ. *Multiple sclerosis: the history of a disease.* New York: Demos Medical; 2005.Chapter 6: The Contribution of J.M.Charcot – 1868; p.103-39.
16. Lyons AS, Petrucelli RJ. *Medicine an illustrated history.* New York: Harry N. Abrams.; 1987.
17. Wetsman N. Inflammatory illness: Why the next wave of antidepressants may target the immune system. *Nat Med* [Internet]. 2017;23(9):1009–11. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm0917-1009>

18. Vogel, G. Malaria as Lifesaving Therapy. *Science*. 2013 Nov;342(6159):686. DOI:10.1126/science.342.6159.686
19. Cottrell SS, Wilson SA. The affective symptomatology of disseminated sclerosis: a study of 100 cases. *J Neurol Psychopathol*. 1926 Jul;7(25):1-30. DOI:10.1136/jnnp.s1-7.25.1
19. Marrie RA, Walld R, Bolton JM, et al. Increased incidence of psychiatric disorders in immune-mediated inflammatory disease. *J Psychosom Res* [Internet]. 2017;101:17–23. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.07.015
20. Simpson S Jr, Tan H, Otahal P, et al. Anxiety, depression and fatigue at 5-year review following CNS demyelination. *Acta Neurol Scand*. 2016 Dec;134(6):403-13. DOI: 10.1111/ane.12554
21. World Health Organization (WHO). Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030 [Internet]. World Health Organization (WHO). 2013. www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/
22. Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A, et al. The neuropsychiatry of multiple sclerosis: Focus on disorders of mood, affect and behaviour. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2010;22(1):14–21. DOI: 10.3109/09540261003589323
23. Meier TB, Drevets WC, Wurfel BE, et al. Relationship between neurotoxic kynurenine metabolites and reductions in right medial prefrontal cortical thickness in major depressive disorder, *Brain, Behavior, and Immunity* (2015), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.11.003>
24. Bottaccioli AG, Bottaccioli F and Minelli A. Stress and the psyche–brain–immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2018) 1–12. DOI: 10.1111/nyas.13728

25. Bauer ME & Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? Review. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 0 (2018) 1–11. 2018. DOI: 10.1111/nyas.13712
26. Araújo LP, Maricato JT, Guereshi MG, et al. The Sympathetic nervous system mitigates CNS autoimmunity via β_2 -Adrenergic receptor signaling in immune cells *Cell Reports*, September 17, 2019; 28 , 3120–3130. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.08.042
27. Xanthos DN & Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nature Reviews Neuroscience* Jan 2014; Vol 15: 43-53
28. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, et al. Treatment of depression is associated with suppression of nonspecific and antigen-specific T(H)1 responses in multiple sclerosis. *Arch Neurol* [Internet]. 2001;58(7):1081–6. DOI: 11448297
29. Foley P, Lawler A, Chandran S, et al. Potential disease-modifying effects of selective serotonin reuptake inhibitors in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):709–10.
30. Caron MG, Gether U. Structural biology: Antidepressants at work. *Nature*[Internet]. 2016; 532(7599) : 320-1. DOI:10.1038/nature17883
31. Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, et al. Immunomodulatory effects mediated by serotonin. Vol. 2015, *Journal of Immunology Research*. 2015. *J Immunol Res*. 2015;2015:1-21. DOI:10.1155/2015/354957
32. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al.; Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer I reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. 1995 *Neurology*. 2001 Dec;57(12 Suppl 5): S16-24.
33. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for

- disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) *Annl Neurol* 1996 Mar;39(3):285-94.
34. Sindic CJ, Seeldrayers P, Vande Gaer L, et al. Long-term follow up of glatiramer acetate compassionate use in Belgium. *Acat Neurol Belgica*. 2005;105(2):81-5.
 35. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Neurology*. 1998 May; 50 (5):1266-72.
 36. Rizvi SA, Cahill JF, Coyle PK. Multiple Sclerosis and Related Disorders. In: *Clinical Neuroimmunology*. Second edition. Geneva, Switzerland. Humana Press, 2020. (e-book)
 37. Choi JS, Kim W, Sohn BK, et al. Association of Changes in Mood Status and Psychosocial Well-Being with Depression During Interferon-Based Treatment for Hepatitis C. *Psychiatry Investig*. 2017 May;14(3):314-324.
 38. Myint AM, Schwarz MJ, Steinbusch HWM, et al. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis*. 2009;24(1):55-68. DOI:10.1007/s11011-008-9114-5
 39. Carlin JM, Borden EC, Sondel PM, et al. Interferon-induced indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human mononuclear phagocytes. *J Leukoc Biol* [Internet]. 1989;45(1):29–34. DOI: 45/1/29
 40. Guillemin GJ, Kerr SJ, Pemberton LA, et al. IFN-beta(1b) induces kynurenine pathway metabolism in human macrophages: Potential implications for multiple sclerosis treatment. *J Interf Cytokine Res*. 2001;21(12):1097–101.
 41. Eynard N, Flachaire E, Lestra C, et al. Platelet serotonin content and free and total

- plasma tryptophan in healthy volunteers during 24 hours. Vol. 39, *Clinical Chemistry*. 1993. p. 2337–40.
42. Braidy N, Grant R. Kynurenine pathway metabolism and neuroinflammatory disease. *Neural Regen Res*. 2017;12(1):39–42.
 43. Yuwiler A, Oldendorf WH, Geller E BL. Effect of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain. *J Neurochem*. 1977;28(5):1015–18.
 44. Lim CK, Bilgin A, Lovejoy DB, et al. Kynurenine pathway metabolomics predicts and provides mechanistic insight into multiple sclerosis progression. *Sci Rep*. 2017;7 (1) (Dec. 2016) :41473. DOI:10.1038/srep41473
 45. Deac OM, Mills JL, Gardiner CM, et al. Serum Immune System Biomarkers Neopterin and Interleukin-10 Are Strongly Related to Tryptophan Metabolism in Healthy Young Adults. *J Nutr [Internet]*. 2016;146(9):1801–6. DOI:146/9/1801.
 46. Strasser B, Becker K, Fuchs D, et al. Kynurenine pathway metabolism and immune activation: Peripheral measurements in psychiatric and co-morbid conditions. Vol. 112, *Neuropharmacology*. 2017. p. 286–96.
 47. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991 Aug;35(4):298-306. DOI: 10.1016/0306-9877(91)90272-Z
 48. Kwidzinski E, Bechmann I. IDO expression in the brain: a double-edged sword. *J Mol Med (Berl)*. 2007 Dec;85(12):1351-9. DOI: 10.1007/s00109-007-0229-7
 49. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, et al. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine [Internet]*. 1997;9(11):853–8. DOI: S1043466697902386
 50. De Jong H, Kingwell E, Shirani A, et al. PO behalf of the BCMSCN. Evaluating

the safety of β -interferons in MS. *Neurology*. 2017;88:24.

51. Jürgens B, Hainz U, Fuchs D, et al. Interferon-gamma-triggered indoleamine 2,3-dioxygenase competence in human monocyte-derived dendritic cells induces regulatory activity in allogeneic T cells. *Blood* [Internet]. 2009;114(15):3235–43. DOI:19625705
52. Alberati-Giani D, Ricciardi-Castagnoli P, Köhler C, et al. Regulation of the kynurenine metabolic pathway by interferon-gamma in murine cloned macrophages and microglial cells. *J Neurochem*. 1996;66(3):996–1004.
53. Lovelace MD, Varney B, Sundaram G, et al. Current evidence for a role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2016;7(AUG).
54. Sundaram G, Brew BJ, Jones SP, et al. Quinolinic acid toxicity on oligodendroglial cells: relevance for multiple sclerosis and therapeutic strategies. *J Neuroinflammation*. 2014;11(1).
55. Jones SP, Franco NF, Varney B, et al. Expression of the kynurenine pathway in human peripheral blood mononuclear cells: Implications for inflammatory and neurodegenerative disease. *PLoS One*. 2015;10(6).
56. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science* 357,369 2017. (80-84). DOI: 10.1126/science:eaaf 9794.
57. Maria NI, van Helden-Meeuwsen CG, Brkic Z, et al. Association of Increased Treg Cell Levels With Elevated Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity and an Imbalanced Kynurenine Pathway in Interferon-Positive Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1688–99.
58. Dantzer R, Walker AK. Is there a role for glutamate-mediated excitotoxicity in

- inflammation-induced depression? *J Neural Transm.* 2014;121(8).
59. Heyes MP, Achim CL, Wiley CA, et al. Human microglia convert l-tryptophan into the neurotoxin quinolinic acid. *Biochem J* [Internet]. 1996;320 (Pt 2:595–7). DOI: 1217971
 60. Wichers MC, Koek GH, Robaey G, et al. IDO and interferon- α -induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2005;10(6):538–44. Available from: DOI: 10.1038/sj.mp.4001600
 61. Barbosa LF, De Medeiros MHG, Augusto O. Danos oxidativos e neurodegeneração: O que aprendemos com animais transgênicos e nocautes? *Quim Nova.* 2006;29(6):1352–60.
 62. Obrenovitch TP. Quinolinic acid accumulation during neuroinflammation. Does it imply excitotoxicity? *Ann N Y Acad Sci.* 2001;939(1):1–10.
 63. Shoki O, Nobuyoshi N, Hiroshi S, et al. 3-Hydroxykynurenine, an Endogenous Oxidative Stress Generator, Causes Neuronal Cell Death with Apoptotic Features and Region Selectivity. *J Neurochem* [Internet]. 1998;70(1):299–307. Available from: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.1998.70010299.x>
 64. Kerr SJ, Armati PJ, Guillemin GJ, et al. Chronic exposure of human neurons to quinolinic acid results in neuronal changes consistent with AIDS dementia complex. *AIDS* [Internet]. 1998;12(4):355–63. DOI: 9520164
 65. Saito K, Crowley JS, Markey SP, et al. A mechanism for increased quinolinic acid formation following acute systemic immune stimulation. *J Biol Chem* [Internet]. 1993;268(21):15496–503. DOI: 8340378
 66. Steiner J, Walter M, Gos T, et al. Severe depression is associated with increased

- microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: evidence for an immune-modulated glutamatergic/neurotransmission? *JNeuroinflammation*. 2013;10(1):34.
67. Guillemin GJ. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. Vol. 279, *FEBS Journal*. 2012. p. 1356–65.
 68. Myint AM. Kynurenines: From the perspective of major psychiatric disorders. Vol. 279, *FEBS Journal*. 2012. p. 1375–85.
 69. Myint AM, Schwarz MJ, Müller N. The role of the kynurenine metabolism in major depression. Vol. 119, *Journal of Neural Transmission*. 2012. p. 245–51.
 70. Gabbay V, Liebes L, Katz Y, et al. The kynurenine pathway in adolescent depression: preliminary findings from a proton MR spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 2010;34(1): 37–44. DOI: S0278584609003121
 71. Salvatore G, Nugent AC, Lemaitre H, et al. Prefrontal cortical abnormalities in currently depressed versus currently remitted patients with major depressive disorder. *Neuroimage*. 2011;54:2643–51.
 72. Ongür D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1998;95(22):13290–5.
 73. Cho HJ, Savitz J, Dantzer R, et al. Sleep disturbance and kynurenine metabolism in depression. *J Psychosom Res* [Internet]. 2017;99(May):1–7. DOI:10.1016/j.jpsychores.2017.05.016
 74. Rossi S, Studer V, Motta C, et al. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2017; 22:711.
 75. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded

- disability status scale (EDSS). *Neurology* [Internet]. 1983;33(11):1444–1444. DOI: 10.1212/WNL.33.11.1444
76. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* [Internet]. 1961;4:561–71. DOI: 13688369
 77. Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Neto FL, et al. Validation of the Brazilian Portuguese Version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2012;34(4):389–94. DOI: S1516444612000487
 78. Zigmond S, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale (HADS). *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1983;67(361–370):361–70.
 79. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, et al. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Heal Med*. 2007;12(2):225–37.
 80. Grytten N, Aarseth JH, Lunde HMB, et al. A 60-year follow-up of the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2015; jnnp-2014-309906. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309906
 81. Seyed Saadat SM, Hosseinezhad M, Bakhshayesh B, et al. Prevalence and predictors of depression in Iranian patients with multiple sclerosis: a population-based study. *Neurol Sci* [Internet]. 2014;35(5):735–40. DOI: 24322949
 82. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, et al.; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018 Apr;90(15):e1316-23. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005302
 83. Lewis VM, Williams K, KoKo C, et al. Disability, depression and suicide ideation in people with multiple sclerosis. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;208:662–9.

DOI:10.1016/j.jad.2016.08.038

84. Altura KC, Patten SB, Fiest KM, et al. Suicidal ideation in persons with neurological conditions: prevalence, associations and validation of the PHQ-9 for suicidal ideation. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2016;42:22–6. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2016.06.006
85. De Cerqueira AC, Andrade PS, Godoy-Barreiros JM, et al. Risk factors for suicide in multiple sclerosis: A case-control study. *J Bras Psiquiatr* [Internet]. 2015;64(4):303–6.
86. Murphy R, O'Donoghue S, Counihan T, McDonald C, Calabresi PA, Ahmed M A S, et al. Neuropsychiatric syndromes of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):697-708. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315367
87. Fragoso YD, Frota ER, Lopes JS, et al. Severe depression, suicide attempts, and ideation during the use of interferon beta by patients with multiple sclerosis [serial online]. *Clin Neuropharmacol*. 2010 Nov-Dec;33(6):312-6. DOI:10.1097/WNF.0b013e3181f8d513
88. Bayas A, Schuh K, Baier M, et al.; REGAIN Study Group. Combination treatment of fingolimod with antidepressants in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with depression: a multicentre, open-label study - REGAIN. *Ther Adv Neurol Disorder*. 2016 Sep;9(5):378-88. DOI: 10.1177/1756285616651197
89. Fox E, Edwards K, Burch G, et al. Outcomes of switching directly to oral fingolimod from injectable therapies: Results of the randomized, open-label, multicenter, Evaluate Patient Outcomes (EPOC) study in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(5):607–19.

90. Mirsky MM, Marrie RA, Rae-Grant A. Antidepressant drug treatment in association with multiple sclerosis disease-modifying therapy: Using explorys in the MS population. *Int J MS Care*. 2016;18(6):305–10.
91. Di Bitonto L, Longato N, Jung B, et al. Moindre réactivité émotionnelle aux stimuli négatifs dans la sclérose en plaques, résultats préliminaires. *Rev Neurol (Paris)*. 2011;167(11):820–6.
92. Fragoso YD, Adoni T, Anacleto A, da Gama PD, et al. Recommendations on diagnosis and treatment of depression in patients with multiple sclerosis. *Pract Neurol [Internet]*. 2014;14(4):206–9. DOI: 10.1136/practneurol-2013-000735
93. Chalah MA, Ayache SS. Psychiatric event in multiple sclerosis: could it be the tip of the iceberg? *Rev Bras Psiquiatr [Internet]*. 2017;(ahead):0–0. DOI : S1516-44462017005007105
94. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O’Neil A, Pasco JA, Moylan S, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med [Internet]*. 2013;11(1):200. DOI: 10.1186/1741-7015-11-200
95. Pokryszko-Dragan A, Frydecka I, Kosmaczewska A, et al. Stimulated peripheral production of interferon-gamma is related to fatigue and depression in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114(8):1153-1158. DOI:10.1016/j.clineuro.2012.02.048
96. Filiano AJ, Xu Y, Tustison NJ, et al. Unexpected role of interferon- γ in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature*. 2016;535(7612):425-429. DOI:10.1038/nature18626
97. Mohr DC, Goodkin DE, Islar J, Hauser SL, Genain CP. Treatment of Depression Is Associated With Suppression of Nonspecific and Antigen-Specific TH1 Responses in Multiple Sclerosis. *Arch Neurol*. 2001;58(7):1081. DOI:10.1001/archneur.58.7.1081

98. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(11):883-897. DOI:10.1038/nrd3248
99. Alvarez SE, Milstien S, Spiegel S. Autocrine and paracrine roles of sphingosine-1-phosphate. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(8):300-307. DOI:10.1016/j.tem.2007.07.005
100. Schwarcz R, Stone TW. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises. Vol. 112, *Neuropharmacology.* 2017.
101. Khandaker GM, Zuber V, Rees JMB, et al. Shared mechanisms between coronary heart disease and depression: findings from a large UK general population-based cohort. *Mol Psychiatry.* March 2019. DOI:10.1038/s41380-019-0395-3
102. Maes M, Nowak G, Caso JR, Leza JC, Song C, Kubera M, et al. Toward Omics-Based, Systems Biomedicine, and Path and Drug Discovery Methodologies for Depression-Inflammation Research. *Mol Neurobiol.* 2016;53(5):2927–35.
103. Dubuisson N, Puentes F, Giovannoni G, Gnanapavan S. Science is 1% inspiration and 99% biomarkers. *Multiple Sclerosis Journal.* 2017; DOI:10.1177/1352458517709362.
104. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol.* 2018 Oct;14(10):577-589.
105. Bhan A, Jacobsen C, Myhr KM, Neurofilaments and 10-year follow-up in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2018 Sep; 24(10):1301-1307.
106. Gaetani L, Eusebi P, Mancini A, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain predicts disease activity after the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. *Mult. Scler. and Relat. Disord.* (2019). DOI:10.1016/j.msard.2019.07.025 Disanto, G et al. Serum Neurofilament Light: A

- Biomarker of Neuronal Damage in Multiple Sclerosis. *Annals of Neurology* 81.6 (2017): 857–870.
107. Novakova L. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and degeneration as measures of fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Mult.Scler.l* 23.1 (2017): 62-71.
 108. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, Stites T, Chen Y, Dahlke F, Francis G, Shrinivasan A, Radue EW, Giovannoni G, Kappos L, Fingolimod and CSF Neurofilament Light Chain Levels in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurology* 84.16 (2015): 1639–1643.
 109. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ et al. Elevated Concentrations of Neurofilament Light Chain in the Cerebrospinal Fluid of Bipolar Disorder Patient. *Neuropsychopharmacology* (2014) 39, 2349–2356.
 110. Spanier S, Kilian HM, Meyer DM, Schlaepfer TE. Treatment resistance in major depression is correlated with increased plasma levels of neurofilament light protein reflecting axonal damage. *Medical Hypotheses*. Jun 2019, 159-161.
 111. Domingues RB, Fernandes GBP, Leite FBVM et al. Neurofilament light chain in the assessment of patients with multiple sclerosis. *Arq Neuro Psiquiatr* 2019. DOI: 10.1590/0004-282X20190060
 112. Rathbone E, Durant L, Kinsella J et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin light chain ratios predict disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018 Oct;89(10):1044-1049.
 113. Lleó A, Parnetti L, Belbin O et al. Has the time arrived for cerebrospinal fluid biomarkers in psychiatric disorders? *Clin Chim Acta*.2019 Apr;491:81-84. DOI: 10.1016/j.cca.2019.01.019

9. Anexos - Produção científica relacionada ao material da tese e de grupos colaborativos implantados para avaliação de aspectos da linha

9.1. Artigos Publicados

9.1.1.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20180036>

ARTICLE

Suicidal ideation, anxiety, and depression in patients with multiple sclerosis

Ideação suicida, ansiedade e depressão em pacientes com esclerose múltipla

Carlos Bernardo Tauil^{1,2,5}, Talyta Cortez Grippe^{1,5}, Ronaldo Maciel Dias¹, Rafael Paternò Castello Dias-Carneiro³, Narel Moita Carneiro¹, Ana Carolina Rodrigues Aguiar¹, Flávia Martins da Silva¹, Felipe Bezerra², Leonardo Kenzo de Almeida², Vitoria Lana Massarente³, Elaine de Carvalho Giovannelli³, Charles Peter Tilbery³, Carlos Otávio Brandão⁴, Leonilda Maria B Santos⁴, Leopoldo dos Santos-Neto⁵

ABSTRACT

Psychiatric disorders frequently occur in patients with multiple sclerosis (MS); however, limited reports are available on these comorbidities. We aimed to investigate the relationships among MS, anxiety, depression, and suicidal ideation. **Methods:** One hundred and thirty-two patients with relapsing-remitting MS were evaluated using the Expanded Disability Status Scale, Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Beck Scale for Suicide Ideation (BSI), and Hospital Anxiety and Depression Scale. **Results:** A hierarchical regression analysis was performed to evaluate the variables. The regression equation significantly predicted the BSI score ($R^2 = 0.306$; adjusted $R^2 = 0.273$; $F(9, 125) = 9.18$; $p < 0.0005$), and the BDI-II score was the only variable that contributed significantly to this model ($p < 0.0005$). **Conclusions:** A high prevalence of depression and anxiety, and a higher rate of suicidal ideation were identified in MS patients compared to the general population. The presence of depressive symptoms appeared to have a direct influence on the risk of suicide.

Keywords: multiple sclerosis; suicidal ideation; anxiety; depression; risk factors; signs and symptoms.

RESUMO

Transtornos psiquiátricos frequentemente ocorrem em pacientes com esclerose múltipla (EM). No entanto, os artigos sobre estas comorbidades são limitados. Pretendemos investigar as relações entre EM, ansiedade, depressão e ideação suicida. **Métodos:** Cento e trinta e dois pacientes com EM remittente-recorrente foram avaliados usando a Escala de Estado de Incapacidade Expandida, Inventário de Depressão de Beck-II (IDB-II), Escala de Beck para Ideação de Suicídio (BSI) e Escala de Ansiedade e Depressão. **Resultados:** Uma análise de regressão hierárquica foi realizada para avaliar as variáveis. A equação de regressão previu significativamente o escore BSI ($R^2 = 0,306$; R^2 ajustado = $0,273$; $F(9, 125) = 9,18$; $p < 0,0005$) e o escore no IDB-II foi a única variável que contribuiu significativamente para este modelo ($p < 0,0005$). **Conclusões:** Uma alta prevalência de depressão e ansiedade e uma maior taxa de ideação suicida foram identificadas em pacientes com EM em comparação com a população em geral. A presença de sintomas depressivos pareceu ter uma influência direta no risco de suicídio.

Palavras-chave: esclerose múltipla; ideação suicida; ansiedade; depressão; fatores de risco; sinais e sintomas.

9.1.2.

Mult Scler Relat Disord. 2018 Feb;20:181-185. doi: 10.1016/j.msard.2018.01.024. Epub 2018 Feb 2.

Knee flexor strength and balance control impairment may explain declines during prolonged walking in women with mild multiple sclerosis.

Ramari C¹, Moraes AG², Tauil CB³, von Glehn F⁴, Motl R⁵, de David AC⁶.

Author information

- 1 Faculty of Physical Education, University of Brasilia, DF, Brazil. Electronic address: cintiaramari@yahoo.com.br.
- 2 Faculty of Physical Education, University of Brasilia, DF, Brazil. Electronic address: andrea fisiunb@gmail.com.
- 3 Base Hospital, Department of Neurology, Brasilia, DF, Brazil; Faculty of Medicine, University of Brasilia, DF, Brazil. Electronic address: cbtauil@gmail.com.
- 4 Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. Electronic address: fvonglehn@bwh.harvard.edu.
- 5 Department of Physical Therapy, University of Alabama at Birmingham, AL, United States. Electronic address: robmotl@uab.edu.
- 6 Faculty of Physical Education, University of Brasilia, DF, Brazil. Electronic address: anac david@unb.br.

Abstract

BACKGROUND: Physiological factors such as muscle weakness and balance could explain declines in walking distance by multiple sclerosis (MS) patients. The purpose of this study was to characterize levels and examine associations among decline in walking distance, balance and muscular strength in women with mild MS.

METHODS: Participants included 28 women with mild relapsing-remitting MS and 21 women without MS. We executed the 6-min walk test (6MWT) to verify declines in walking distance. Isokinetic knee flexion (KF) and extension (KE) muscle strength was measured using a dynamometer. Balance was quantified using a force platform, with eyes open and closed, on a rigid and foam surface.

RESULTS: The MS patients presented declines in walking, lower KF muscle strength, and worse balance than controls. KF strength and balance correlated with walking in the MS group. The KF strength explained differences between groups in walking. The KF strength and balance presented as predictors of walking slowing down in the 6MWT, in mild MS.

CONCLUSION: Women with mild MS have strength impairment of knee flexor muscles and balance control impairment that may explain walking related motor fatigability during prolonged walking.

Copyright © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

KEYWORDS: Balance; Distance-walked-index; Multiple sclerosis; Relapsing-remitting; Six-minute walking; Strength

9.1.3.

Mult Scler Relat Disord. 2019 May;30:208-214. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.022. Epub 2019 Feb 22.

Validation of the Brazilian version of the patient-determined disease steps scale in persons with multiple sclerosis.

de David AC¹, Sasaki JE², Ramari C³, Tauil CB⁴, Moraes AG³, Martins F⁵, von Glehn F⁶, Moll RW⁷.

Author information

- 1 Laboratory of Human Motion Analysis, Faculty of Physical Education, University of Brasilia, Via L4 Norte - Campus Darcy Ribeiro, Brasilia, DF, Brazil. Electronic address: acdavid@unb.br.
- 2 Department of Sport Sciences, Federal University of Triangulo Mineiro, Uberaba, MG, Brazil. Electronic address: jeffer.sasaki@uftm.edu.br.
- 3 Laboratory of Human Motion Analysis, Faculty of Physical Education, University of Brasilia, Via L4 Norte - Campus Darcy Ribeiro, Brasilia, DF, Brazil.
- 4 Department of Medical Sciences, University of Brasilia, DF, Brazil.
- 5 Department of Neurology, Brasilia District Hospital, Brasilia, DF, Brazil.
- 6 Department of Neuroimmunology, University of Campinas, SP, Brazil.
- 7 Department of Physical Therapy, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA. Electronic address: robmoll@uab.edu.

Abstract

OBJECTIVE: The present study translated and adapted the Brazilian version of the Patient-Determined Disease Steps (PDDS) scale and tested its validity and reproducibility in Brazilian persons with multiple sclerosis (MS).

METHODS: The PDDS underwent translation and back-translation procedures for producing a Brazilian Portuguese version of the PDDS (PDDS/BR). Sixty-three patients with MS (48 females) completed the PDDS/BR and underwent a neurological examination for generation of Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores. Participants further performed the following tests: Timed 25-Foot Walk (T25FW), Timed Up and Go (TUG), six-minute walk test (6MWT), Nine Hole Peg (9HPT), and Symbol Digit Modalities Test (SDMT). Construct validity of PDDS/BR scores was determined by Spearman correlation with EDSS, and comparison of correlations between PDDS/BR and EDSS with the functional tests. We examined overall correct classification of disability categories (i.e., mild, moderate, or severe disability) by the PDDS/BR in relation to the EDSS. Test-retest reproducibility of PDDS/BR scores was examined in a subsample of 31 participants after 15 days.

RESULTS: There was a strong relationship between the PDDS/BR and EDSS scores ($\rho = 0.723$, $p < 0.05$). The correlations with TUG, T25FW, 6MWT, and 9HPT were comparable for the PDDS/BR and EDSS scores. Overall correct classification of disability categories by the PDDS/BR was 79.3%. Results indicated excellent test-retest reproducibility for the PDDS/BR (Intraclass Correlation Coefficient= 0.911, 95% CI: 0.685-0.918).

CONCLUSION: The PDDS/BR scores provide a valid and reliable assessment of mobility disability and may be used by researchers and neurologists to assess disability status in Brazilians with MS.

Copyright © 2019. Published by Elsevier B.V.

KEYWORDS: Brazilian version; Disability; Multiple sclerosis; PDDS scale

9.1.4.

Dement Neuropsychol 2018 June;12(2):212-215

Original Article

<http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-020015>

High levels of alexithymia in patients with multiple sclerosis

Audred Cristina Biondo Eboni¹, Mariana Cardoso², Felipe Moreira Dias³, Paulo Diniz da Gama⁴, Sidney Gomes⁵, Marcus Vinicius Magno Goncalves¹, Suzana Costa Nunes Machado⁶, Aداucto Wanderley da Nobrega Jr⁶, Monica Fiuza Konke Parolin⁷, Sonia Castedo Paz², Heloisa Helena Ruocco⁸, Claudio Scorcine², Fabio Siquineli⁹, Caroline Vieira Spessotto², Carlos Bernardo Tauil³, Yara Dadalti Fragoso²

ABSTRACT. Alexithymia is a personality trait characterized by difficulties identifying and describing feelings. Some researchers describe high levels of alexithymia among patients with multiple sclerosis (MS) but literature data on this subject are scarce. **Objective:** The objective of the present study was to characterize findings of alexithymia in patients with MS. **Methods:** This cross-sectional case-control study included 180 patients with MS and a matched control group. Data for patients with MS included disease duration, number of demyelinating relapses and degree of neurological disability, as assessed by the Expanded Disability Scale Score (EDSS). In addition, the Hospital Anxiety and Depression (HAD) scale and the Toronto Alexithymia Scale (TAS) were used. **Results:** There were 126 women and 54 men in each group, with median age of 37 years and median education of 16 years. Patients with MS had higher degrees of depression ($p<0.01$), anxiety ($p=0.01$) and alexithymia ($p<0.01$) than did control subjects. For individuals with MS, depressive traits ($p<0.01$), anxious traits ($p=0.03$), higher age ($p=0.02$), lower education level ($p=0.02$), higher degree of disability ($p<0.01$) and not being actively employed ($p=0.03$) were associated with higher rates of alexithymia. **Conclusion:** Alexithymia was a relevant finding in patients with MS.

9.1.5.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X20190049>

HISTORICAL NOTE

From Charcot's descriptions to the current understanding of neuropsychiatric symptoms in multiple sclerosis

Das descrições de Charcot à compreensão atual dos sintomas neuropsiquiátricos na esclerose múltipla

Carlos B. TAUIL^{1,2}, Felipe VON GLEHN³, Raimundo NONATO-RODRIGUES¹, Jaqueline R.A.A. GOMES⁴, Carlos O. BRANDÃO³, Leonilda M.B. dos SANTOS³, Leopoldo L. dos SANTOS-NETO¹

ABSTRACT

Neuropsychiatric disorders in multiple sclerosis have been known since the original clinicopathological description by Charcot in the late nineteenth century. Charcot, in the last decades of his life, became involved in the field of neuropsychiatry. This produced a battle between rival schools in the era that still echoes to this day. Charcot's intuition, including the line of thought of Babinski, one of his most famous disciples, was that there was a connection between mood disorders and many of the diseases of the nervous system. Medicine's concern with establishing a relationship between mood disorders and disease stems from the ancient and middle ages with references found in the Hippocratic doctrine. However, it was only in the second half of the nineteenth and early twentieth century, with Charcot's discoveries, that this discussion was established in a structured way, laying the foundations of neuropsychiatry.

Keywords: Neuropsychiatry; multiple sclerosis; neurology, history.

RESUMO

Os distúrbios neuropsiquiátricos na esclerose múltipla são conhecidos desde a descrição clínico-patológica original de Charcot no final do século XIX. Charcot nas últimas décadas de sua vida se envolveu no campo da neuropsiquiatria. Isso produziu uma batalha de escolas rivais na época que ainda ecoa até hoje. A intuição de Charcot, incluindo a linha de pensamento de Babinski, um de seus discípulos mais famosos, foi a teoria correta da conexão entre os transtornos do humor e muitas das doenças do sistema nervoso. A preocupação da Medicina em estabelecer uma relação entre transtornos do humor e doenças vem das idades antiga e média, com referências encontradas na doutrina hipocrática. No entanto, foi apenas na segunda metade do século XIX e início do século XX que, com as descobertas de Charcot essa discussão foi realizada de maneira estruturada, estabelecendo os fundamentos da neuropsiquiatria.

Palavras-chave: Neuropsiquiatria; esclerose múltipla; neurologia, história.

9.2. Artigos Submetidos

9.2.1. Depression and anxiety in patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta or fingolimod: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and pro-inflammatory cytokines

9.2.2. Depression and anxiety disorders in patients with multiple sclerosis: Association with neurodegeneration and neurofilaments

9.2.3. Relationship between motor function and depression in multiple sclerosis

9.3. Apresentações em Congressos

9.3.1.

Buenos Aires, 2016



World Congress on Brain, Behavior and Emotions
12 x 15 Oct
Buenos Aires
2016 Argentina



NEUROLOGIA
HOSPITAL DE BASE DO DISTRITO FEDERAL

Depression, Anxiety and Suicide Risk in Patients with Multiple Sclerosis in Brasília/DF (Brazil)

Bezerra, FR¹, Almeida, LKT², Aguilar, ACR¹, Grippe, TC¹, Silva, FM¹, Tauil, CB¹

1. Unidade de Neurologia, Hospital de Base do Distrito Federal 2. Universidade Católica de Brasília



1070 x 1000px

INTRODUCTION:

Multiple sclerosis (MS) is the most common inflammatory autoimmune demyelinating disease of the central nervous system. A series of symptoms comprise clinical presentation and psychological impairment are sometimes neglected, as they are not part of the established MS evaluation scales.

OBJETIVE:

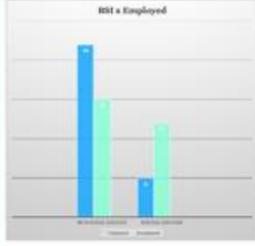
This work aims to evaluate the influence of in mental health of patients, in particular, the occurrence and severity of disorders such as anxiety, depression, and especially suicidal ideation.

METHODS:

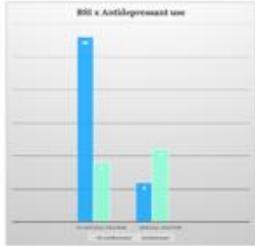
We assessed 54 patients with relapsing-remitting MS type from a convenience sample in specialized public and private health units clinics. Were applied 3 assessment scale: Beck Depression Inventory (BDI-II),

Statistical analysis using the Spearman test showed significant correlations between the Beck's scale and age ($r = 0.35$; $p = 0.009$), occupational status ($r = 0.32$, $p = 0.02$) and the EDSS scale ($r = 0.4$; $p = 0.003$); between the A-HADS and duration of disease ($r = 0.3$; $p = 0.03$). The B-HADS and age ($r = 0.27$, $p = 0.04$) and the BSI with the occupational status ($r = 0.3$; $p = 0.05$) and antidepressant use ($r = 0.38$; $p = 0.005$).

BDI x Employed



BDI x Antidepressant use



9.3.2.

São Paulo, 2016



MULTIPLE SCLEROSIS AND DEPRESSION



Tauli, CT, Carneiro, NM¹, Aguiar, ACR¹, Grippe, TC¹, Bezerra, P¹, Almeida, LK², Glehn, FV³, Brandão, CO³, Santos, LM⁴, Neto, LS⁴, Farias, AS⁴.

1. Unidade de Neurologia, Hospital de Base do Distrito Federal 2 Universidade Católica de Brasília 3. Universidade Estadual de Campinas 4. Hospital Universitário de Brasília



TABLE 1: HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HDA)

ESCALE	NUMBER OF PATIENTS
ANXIETY	12 (22,2%)
DEPRESSION	2(5,5%)
BOTH	10(18,5%)
WITHOUT CHANGES	29(53,7%)
TOTAL	54(100%)

9.3.3.



Londres, 2016

ECTRIMS 32nd CONGRESS OF THE EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS
14-17 SEPTEMBER 2016, LONDON, UNITED KINGDOM



Suicide and MS
Are we aware enough to avoid it?

C. Tsuijil, T. Grippe, A.C. Aguilar
Hospital de Base do Distrito Federal, Brasilia



9.3.4.

São Paulo, 2017



BCTRIMS

BRASILIAN COMMISSION FOR THE TREATMENT AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

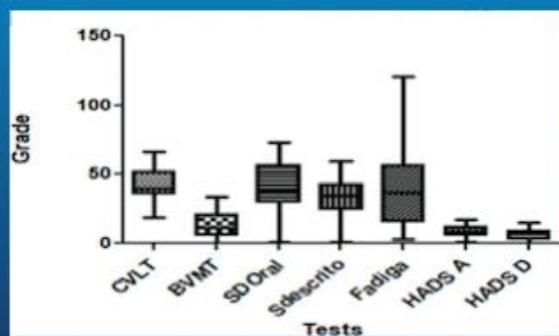
18th ANNUAL MEETING

XVIII Congresso Brasileiro de
Esclerose Múltipla e Neuromielite Óptica

August 23 - 26, 2017 | São Paulo | Brazil

Study of cognitive impairment, anxiety, fatigue and depression in patients with Multiple Sclerosis of Brasília, DF

RODRIGUES, Iago Barbosa Pinto; MARQUES, Helena Gemayel; SPEDO, Carina Tellaroli; SILVA, Flavia Martins; TAUIL, Carlos Bernardo;



9.3.5.

Brasília, 2017

**IV Encontro de
Investigadores Brasileiros
em Neuroimunologia**

Departamento Realização






The influence of depression and anxiety on a worse clinical course of multiple sclerosis





Carlos Bernardo Tsaiil^{1,2,5}, Ana Carolina Aguiar¹, Ronaldo Maciel Dias¹, Rafael Paternó Castello Dias-Carneiro³, Talyla Grippe^{4,5}, Felipe Bezerra⁶, Leonardo Kenzo de Almeida⁴, Vitória Lana Massarente⁶, Elaine Giovaneli¹, Charles Peter Tilbery⁶, Carlos Otávio Brandão⁴, Leonilda Maria B Santos⁴ and Leopoldo dos Santos-Neto⁵



¹ Department of Neurology, Brasília District Hospital, Brasília, Brazil. ² Department of Neurology, Catholic University of Brasília, Brasília, Brazil. ³ Multiple Sclerosis Care Center - CATEM, Santa Casa de São Paulo, Brazil. ⁴ Department of Neuroimmunology - University of Campinas, Brazil. ⁵ Department of Internal Medicine - Immunology, University of Brasília, Brasília, Brazil

OBJETIVE:

Evaluate the mental health of patients with MS, exploring the prevalence and severity of suicidal ideation, anxiety and depression.

9.3.6.

Paris, 2017



MSPARIS2017

7TH JOINT ECTRIMS – ACTRIMS MEETING
25–28 OCTOBER 2017, PARIS, FRANCE

EP1810

Knee flexor muscle strength is related to gait performance in women with multiple sclerosis but not for healthy women

C. Ramari, A.G. Moraes, C.B. Tauil, A.C. de David

University of Brasilia, Brasilia, Brazil

Background: Motor impairment in people with Multiple Sclerosis (MS) may result in reduced mobility and physical activity level, which can culminate in further disabilities. Changes in balance control, loss of muscle strength and gait disorders are frequent in MS patients. The measurement of these parameters are important in turn to change the way to manage exercise programs for people with MS.

Objectives: The purpose of this study is to compare knee muscles strength between women with MS and controls without MS. In addition, to investigate the correlation between muscle strength, balance and gait parameters in our sample.

Methods: 15 women with relapsing-remitting MS, EDSS (1-3), age=29.2(±4) y, weight=59.5(±10) kg and height=161.4(±5) cm. The control group was composed of 11 paired women without MS, age=29.1(±5.7) y, weight=60(±10.5) kg and height=161.5(±5.1) cm. The peak torque was measured by isokinetic dynamometry (Biodex System 3) in four trials for each angular speed (60°.s⁻¹, 90°.s⁻¹ and 180°.s⁻¹), for both legs. The balance control was evaluated with a force platform (AMTI Inc) on upright position using a foam. The 6 minute walk test was performed and total distance was calculated.

Results: Regarding knee muscles strength, MS women did not differ from control group. The correlation between muscle strength and balance was not significant. The control group showed strong correlation ($p < 0.05$) between distance and knee extensors (KE) strength, for all angular speeds: 60°.s⁻¹($r=0.87$), 90°.s⁻¹($r=0.84$), 180°.s⁻¹($r=0.82$). For the MS group, not only KE strength revealed correlation with distance, 60°.s⁻¹

SAGE Recommends

9.3.7.

Paris, 2017

ECTRIMS
EUROPEAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

actrims
AMERICAN COMMITTEE FOR TREATMENT
AND RESEARCH IN MULTIPLE SCLEROSIS

MSPARIS2017
7TH JOINT ECTRIMS – ACTRIMS MEETING
25–28 OCTOBER 2017, PARIS, FRANCE

P1250

Evaluation of postural balance in women with multiple sclerosis in different sensory conditions using force platform

A.G. Moraes, C. Ramati, C.B. Tauil, A. David, Laboratory of Analysis of Human Movement - UnB

Universidade de Brasília, Brasília, Brazil

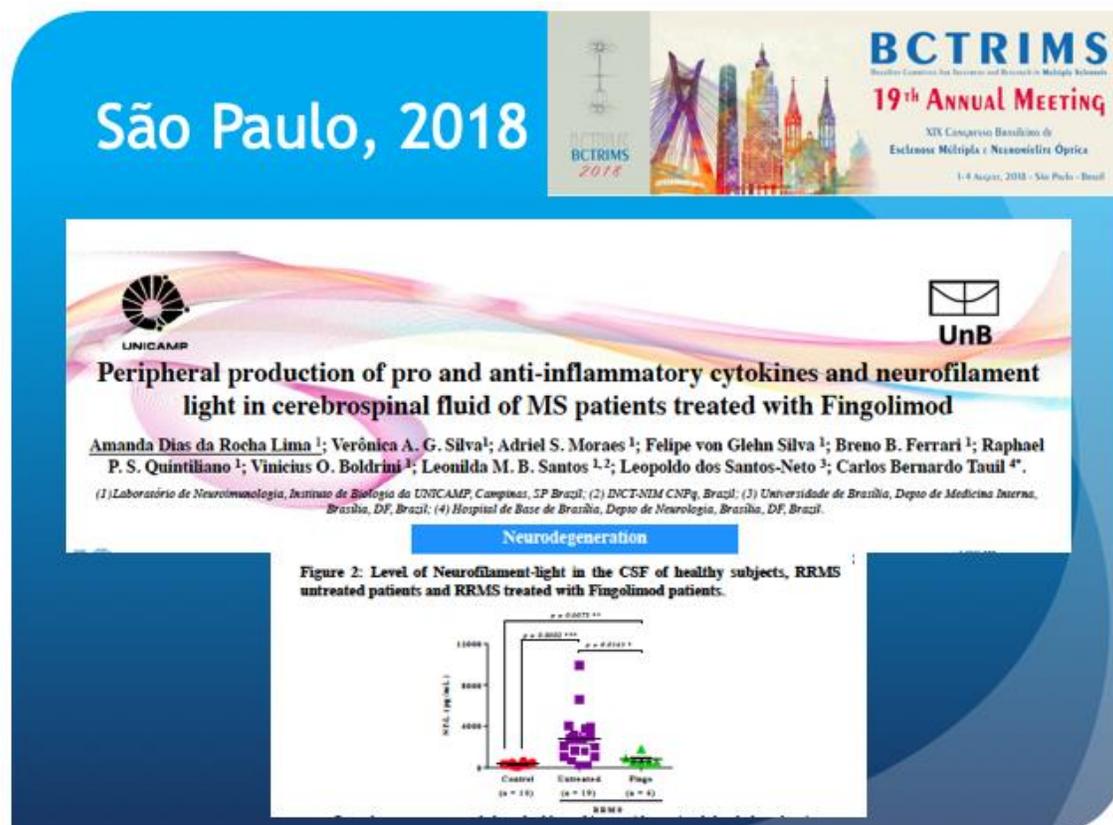
Introduction: People with multiple sclerosis (MS) present symptoms as muscle weakness, fatigue, visual deficit which may cause changes in the postural balance and influence their daily lives. Thus, the purpose of the study was to analyze the postural balance of patients with MS compared to the control without MS using force platform. It may be useful in order to evaluate in an objective way the motor control and the effectiveness of rehabilitation treatments in MS patients.

Methods: 17 women with relapsing-remitting MS, EDSS (1-5) were included in this study (age: 29.27 ± 4.10 y; body weight: 59.52 ± 10.08 kg; height: 161.4 ± 5.03 cm) and 13 women without MS (age: 29.18 ± 5.71 y; body weight: 60.0 ± 10.56 kg; height: 161.5 ± 5.13 cm). The postural balance was measured with a force platform AccuSway Plus (AMTI Inc) with the patient standing in a semi-static position in four different situations (eyes open and eyes closed on stable surface and unstable surface). The variable analyzed was the displacement velocity of the pressure center (COPVel).

Results: The results showed that in stable condition with open eyes there was no significant difference between the mean COPVel between MS group (1.08 ± 0.25 cm/s) and the control group without MS (0.94 ± 0.14 cm/s), $p=0.70$. However, there were significant differences for the all other conditions: closed eyes on a stable surface in MS (1.54 ± 0.50 cm/s) and the control group (1.20 ± 0.18 cm/s), $p=0.017$; eyes open on unstable surface in MS (2.30 ± 0.64 cm/s) and control group (1.70 ± 0.29 cm/s) $p=0.002$; and eyes closed on unstable surface in MS (5.44 ± 1.23 cm/s) and control group (4.41 ± 1.19 cm/s) $p=0.028$.

SAGE Recommendations

9.3.8.



Apêndice 1 - TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido)

Projeto: PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NA MODULAÇÃO DOS TRANSTORNOS DO HUMOR

Pesquisador Responsável: Carlos Bernardo Tauil

Data: _____

Justificativa e Objetivos: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória auto-imune, que acomete adultos jovens. A incidência de tal doença em nosso meio vem aumentando, causando preocupação nos especialistas. Acredita-se atualmente que as lesões causadas pela Esclerose Múltipla sejam resultadas de uma agressão das nossas células de defesa contra o próprio organismo, gerando os surtos e a piora da doença. O fato de um indivíduo ter o diagnóstico de uma doença crônica dessa natureza, pode levar a algumas alterações psicológicas como depressão e ansiedade. Esse estudo, visa identificar essas alterações e correlaciona-las com algumas proteínas e/ou enzimas presentes no sangue. Os pacientes serão estudados em 3 momentos: no início do tratamento e 6 meses e 12 meses após, durante o acompanhamento normal que já realiza no ambulatório de EM.

Procedimentos: O paciente deverá, em data pré-determinada de retorno, se encaminhar ao ambulatório de neurologia da UNIDADE DE NEUROLOGIA / HBDF ser entrevistado e doar 10cc do sangue para os estudos. Não é necessário estar em jejum e nem interromper medicações utilizadas.

Risco e Desconforto: O material para a retirada do sangue é descartável e as agulhas atuais de excelente qualidade. Caso ocorra qualquer desconforto após o procedimento, o paciente deverá entrar em contato com a equipe de atendimento do e a equipe de pesquisa da UNIDADE DE NEUROLOGIA / HBDF, que orientarão as medidas a serem tomadas para aliviar os sintomas, sem nenhum custo.

Benefícios: Melhor entendimento dos aspectos psicológicos dos pacientes com Esclerose Múltipla para ajudar no diagnóstico precoce de alterações psicológicas e disponibilizar tratamento adequado. Existe benefício imediato para o paciente.

Esclarecimento : Todas as dúvidas e perguntas do paciente quanto aos assuntos relacionados com a pesquisa e o tratamento serão esclarecidas pelos pesquisadores.

Recusa ou descontinuação da participação: Durante o decorrer do estudo informaremos ao paciente o andamento da pesquisa, podendo este deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo no atendimento que recebe pela UNIDADE DE NEUROLOGIA / HBDF, caso decida não colaborar com a equipe, pois a participação do paciente é voluntária.

Sigilo: As informações recebidas durante e depois do estudo e a privacidade dos pacientes serão mantidas em sigilo. Os resultados serão sempre analisados em grupo, estatisticamente, não sendo possível identificar de forma individual qualquer paciente. **Caso tenha alguma dúvida deverá procurar a Dr. Carlos Bernardo Tauil fone: 61 92976707**

Gastos adicionais: Se houverem gastos adicionais (seringas, agulhas descartáveis, material de curativo...) estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Armazenamento de Material Biológico: Após o estudo realizado, geralmente sobra alguma quantidade de soro, que pode ser utilizado em novas pesquisas futuras, sem a necessidade de realizar procedimentos de punção. Eu autorizo não autorizo o estoque de meu material biológico para estudos futuros aprovados pelo Comitê de Ética da SES - DF.

Eu confirmo que **Carlos Bernardo Tauil** me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido e os riscos, desconforto e possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li, e/ou me foi explicado, assim como compreendi e recebi uma cópia deste formulário de consentimento e estou de pleno acordo em participar do estudo.

Paciente ou Responsável: _____ Idade: _____

RG: _____

Endereço: _____

Assinatura : _____

Responsabilidade do pesquisador. Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Carlos Bernardo Tauil
Email.: cbtail@gmail.com

CRM-DF: 12771

Outros Membros da Equipe:

Lígia Machado – fone 32725033

Apêndice 2 – Aprovação do Estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PARTICIPAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NA MODULAÇÃO DOS TRANSTORNOS DO HUMOR

Pesquisador: CARLOS BERNARDO TAUIL

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 22477313.9.0000.5553

Instituição Proponente: DISTRITO FEDERAL SECRETARIA DE SAUDE

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO
MINISTERIO DA EDUCACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 660.753

Data da Relatoria: 12/05/2014

Apresentação do Projeto:

Os transtornos psiquiátricos são heterogêneos, com as anormalidades ocorrendo tanto no cérebro, como no organismo como um todo. Esses transtornos resultam da interação da genética dos indivíduos com o meio ambiente, e normalmente não são somente um "estado da alma" ou resultado de dano cerebral, mas resultam da complexa interação entre vários sistemas biológicos. Os interferons ativam a síntese da enzima indoleamina 2, 3 dioxigenase (IDO) que tanto pode degradar o Trp, como estimular o controle negativo da resposta imune.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: estudar os aspectos imunológicos e expressão da IDO, assim como a detecção dos metabólitos do Trp e fatores neurotróficos em pacientes com depressão. Pretendemos ainda estudar esses parâmetros em pacientes com EM em tratamento com o Interferon beta.

Objetivo Secundário: 1. Estudar a resposta imune e os catabólitos do Trp nos pacientes com depressão tratados, não tratados e resistentes ao tratamento com antidepressivos. 2. Estudar a resposta imune e os catabólitos do Trp nos pacientes com esclerose múltipla em tratamento ou não com os interferons beta.

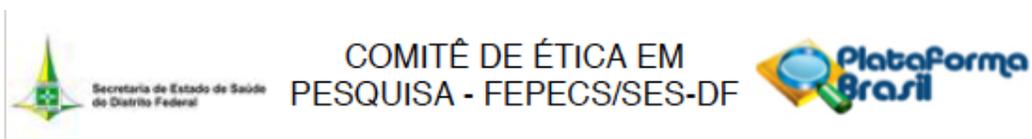
Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

UF: DF

Município: BRASILIA



Continuação do Parecer: 660.753

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequadamente avaliados, dispostos no projeto e no TCLE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo observacional longitudinal dos parâmetros clínicos, laboratoriais e de RNM dos pacientes com depressão. Participantes da pesquisa (120): 20 pacientes com diagnóstico de depressão não tratados; 20 pacientes com diagnóstico de depressão tratados e 20 pacientes com depressão refratária ao tratamento; 20 pacientes com EM-RR em tratamento com Interferon beta; 20 pacientes não tratado e acompanhados no ambulatório de Esclerose Múltipla da UNICAMP; 20 indivíduos normais com idade e sexo compatíveis com o grupo de pacientes estudados. Critérios de inclusão e de exclusão foram apresentados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram adequadamente apresentados.

Recomendações:

Conforme a Resolução CND 466/12 o TCLE deve ser redigido em duas cópias rubricadas pelo pesquisador e pelo convidado para a pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências resolvidas.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

Apêndice 3 – Escalas de Beck e HADS (Proibida a reprodução para reutilização)

ARC. 04.1.1

BDI-II

Inventário de Depressão de Beck

Folha de Aplicação/Respostas

Nome: _____

RG: _____ CPF: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Local de Nascimento: _____ Cidade _____ Estado _____ País _____

Sexo: _____ Sexo: W F Escolaridade: _____

Curso/Área: _____ Especialização: _____ Pós-graduação: _____

Trabalha: _____ Data de Aplicação: ____/____/____

Aplicador: _____

Autoriza a ser aplicado em português: _____

Assinatura

Instruções:

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Por favor, leia cada uma delas cuidadosamente. Depois, escolha uma frase de cada grupo, que melhor descreve o modo como você tem se sentido nas últimas semanas, incluindo o dia de hoje. Faça um círculo em volta do número (0, 1, 2 ou 3), correspondente à afirmação escolhida em cada grupo. Se mais de uma afirmação em um grupo lhe parecer igualmente apropriada, escolha a de número mais alto neste grupo. Verifique se não marcou mais de uma afirmação por grupo, incluindo a item 18 (alterações do padrão de sono) e o item 19 (alterações de apetite).

PEARSON



BDI-II Copyright © 1997 NCS Pearson, Inc.
 Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida ou transmitida em qualquer forma ou por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotocópia, gravação ou qualquer outro sistema de armazenamento e transmissão de informação sem a prévia autorização por escrito da NCS Pearson, Inc.

© 2017 Pearson Learning & Culture Ltda.
 Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida ou transmitida em qualquer forma ou por qualquer meio eletrônico, mecânico, fotocópia, gravação ou qualquer outro sistema de armazenamento e transmissão de informação sem a prévia autorização por escrito da Pearson Education, Inc.
 Rua Rio de Janeiro, 150 - Centro - CEP: 01048-000 - São Paulo - SP
 Caixa Postal: 11100-000 - CEP: 01048-000 - São Paulo - SP
 Tel: Fax: 11 3073 3048 - www.pearsonlearning.com.br

A presente Folha de Aplicação/Respostas é fornecida em caráter informativo. Não deve ser utilizada sem a autorização da Pearson Education, Inc.

<p>13. Indecisão</p> <p>0 Tomo minhas decisões tão bem quanto antes.</p> <p>1 Acho mais difícil tomar decisões agora do que antes.</p> <p>2 Tenho muito mais dificuldade em tomar decisões agora do que antes.</p> <p>3 Tenho dificuldade para tomar qualquer decisão.</p> <p>14. Desvalorização</p> <p>0 Não me sinto sem valor.</p> <p>1 Não me considero hoje tão útil ou não me valorizo como antes.</p> <p>2 Eu me sinto com menos valor quando me comparo com outras pessoas.</p> <p>3 Eu me sinto completamente sem valor.</p> <p>15. Falta de energia</p> <p>0 Tenho tanta energia hoje como sempre tive.</p> <p>1 Tenho menos energia do que costumava ter.</p> <p>2 Não tenho energia suficiente para fazer muita coisa.</p> <p>3 Não tenho energia suficiente para nada.</p> <p>16. Alterações no padrão de sono</p> <p>0 Não percebi nenhuma mudança no meu sono.</p> <p>1a Durmo um pouco mais do que o habitual.</p> <p>1b Durmo um pouco menos do que o habitual.</p> <p>2a Durmo muito mais do que o habitual.</p> <p>2b Durmo muito menos do que o habitual.</p> <p>3a Durmo a maior parte do dia.</p> <p>3b Acordo 1 ou 2 horas mais cedo e não consigo voltar a dormir.</p> <p>17. Irritabilidade</p> <p>0 Não estou mais irritado(a) do que o habitual.</p> <p>1 Estou mais irritado(a) do que o habitual.</p> <p>2 Estou muito mais irritado(a) do que o habitual.</p> <p>3 Fico irritado(a) o tempo todo.</p>	<p>18. Alterações de apetite</p> <p>0 Não percebi nenhuma mudança no meu apetite.</p> <p>1a Meu apetite está um pouco menor do que o habitual.</p> <p>1b Meu apetite está um pouco maior do que o habitual.</p> <p>2a Meu apetite está muito menor do que antes.</p> <p>2b Meu apetite está muito maior do que antes.</p> <p>3a Não tenho nenhum apetite.</p> <p>3b Quero comer o tempo todo.</p> <p>19. Dificuldade de concentração</p> <p>0 Posso me concentrar tão bem quanto antes.</p> <p>1 Não posso me concentrar tão bem como habitualmente.</p> <p>2 É muito difícil manter a concentração em alguma coisa por muito tempo.</p> <p>3 Eu acho que não consigo me concentrar em nada.</p> <p>20. Cansaço ou fadiga</p> <p>0 Não estou mais cansado(a) ou fatigado(a) do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado(a) ou fatigado(a) mais facilmente do que o habitual.</p> <p>2 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer muitas das coisas que costumava fazer.</p> <p>3 Eu me sinto muito cansado(a) ou fatigado(a) para fazer a maioria das coisas que costumava fazer.</p> <p>21. Perda de interesse por sexo</p> <p>0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava estar.</p> <p>2 Estou muito menos interessado(a) em sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
--	--

Subtotal da página 1 _____

Subtotal da página 2 _____

Subtotal da página 2 _____

Pontuação total _____

HAD				
1A Eu me sinto tensa ou contraída:	<input type="checkbox"/> A maior parte do tempo [3]	<input type="checkbox"/> Boa parte do tempo [2]	<input type="checkbox"/> De vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> Nunca [0]
2D Eu ainda sinto que gosto das mesmas coisas de antes:	<input type="checkbox"/> Sim, do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> Não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> Só um pouco [2]	<input type="checkbox"/> Já não consigo ter prazer em nada [3]
3A Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:	<input type="checkbox"/> Sim, de jeito muito forte [3]	<input type="checkbox"/> Sim, mas não tão forte [2]	<input type="checkbox"/> Um pouco, mas isso não me preocupa [1]	<input type="checkbox"/> Não sinto nada disso [0]
4D Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:	<input type="checkbox"/> Sim, do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> Atualmente um pouco menos [1]	<input type="checkbox"/> Atualmente bem menos [2]	<input type="checkbox"/> Não consigo mais [3]
5A Estou com a cabeça cheia de preocupações:	<input type="checkbox"/> A maior parte do tempo [3]	<input type="checkbox"/> Boa parte do tempo [2]	<input type="checkbox"/> De vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> Raramente [0]
6D Eu me sinto alegre:	<input type="checkbox"/> Nunca [3]	<input type="checkbox"/> Poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> Muitas vezes [1]	<input type="checkbox"/> A maior parte do tempo [0]
7A Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:	<input type="checkbox"/> Sim, quase sempre [0]	<input type="checkbox"/> Muitas vezes [1]	<input type="checkbox"/> Poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> Nunca [3]
8D Eu estou lenta para pensar e fazer as coisas:	<input type="checkbox"/> Quase sempre [3]	<input type="checkbox"/> Muitas vezes [2]	<input type="checkbox"/> Poucas vezes [1]	<input type="checkbox"/> Nunca [0]
9A Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:	<input type="checkbox"/> Nunca [0]	<input type="checkbox"/> De vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> Muitas vezes [2]	<input type="checkbox"/> Quase sempre [3]
10D Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:	<input type="checkbox"/> Completamente [3]	<input type="checkbox"/> Não estou mais me cuidando como eu deveria [2]	<input type="checkbox"/> Talvez não tanto quanto antes [1]	<input type="checkbox"/> Cuido-me do mesmo jeito que antes [0]
11A Eu me sinto inquieta, como se eu não pudesse ficar parada em lugar nenhum:	<input type="checkbox"/> Sim, demais [3]	<input type="checkbox"/> Bastante [2]	<input type="checkbox"/> Um pouco [1]	<input type="checkbox"/> Não me sinto assim [0]
12D Fico esperando animada as coisas boas que estão por vir:	<input type="checkbox"/> Do mesmo jeito que antes [0]	<input type="checkbox"/> Um pouco menos que antes [1]	<input type="checkbox"/> Bem menos do que antes [2]	<input type="checkbox"/> Quase nunca [3]
13A De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:	<input type="checkbox"/> A quase todo momento [3]	<input type="checkbox"/> Várias vezes [2]	<input type="checkbox"/> De vez em quando [1]	<input type="checkbox"/> Não senti isso [0]
14D Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:	<input type="checkbox"/> Quase sempre [0]	<input type="checkbox"/> Várias vezes [1]	<input type="checkbox"/> Poucas vezes [2]	<input type="checkbox"/> Quase nunca [3]