

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Saúde da Criança e do Adolescente

Ailton Cezário Alves Júnior

**COMPREENDENDO MELHOR A DOENÇA DE SEGAWA
A PARTIR DOS SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DO SONO**

Belo Horizonte

2017

Ailton Cezário Alves Júnior

**COMPREENDENDO MELHOR A DOENÇA DE SEGAWA
A PARTIR DOS SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DO SONO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof. Dra. Eugênia Ribeiro Valadares

Coorientador: Prof. Dr. Maurício Viotti Daker

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Belo Horizonte

2017

Alves Júnior, Ailton Cezário.
AL474c Compreendendo melhor a Doença de Segawa a partir dos
sintomas neuropsiquiátricos e do sono [manuscrito]. / Ailton Cezário
Alves Júnior. -- Belo Horizonte: 2017.

144f.: il.

Orientador (a): Eugênia Ribeiro Valadares.

Coorientador (a): Maurício Viotti Daker.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Distúrbios Distônicos. 2. Transtornos do Sono-Vigília. 3.
Transtornos Mentais. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Valadares,
Eugênia Ribeiro. II. Daker, Maurício Viotti. III. Universidade Federal de
Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WL 390

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

A Deus, fonte de toda a sabedoria e oportunidade, à minha esposa pela dedicação e paciência, à minha filha, minha florzinha de jabuticaba, e a todos os que, ao redor do mundo, não têm voz...

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Medicina da UFMG, por meio de seus professores, funcionários e exemplos, que em meio à globalidade dos meus campos, sempre foi meu porto de conhecimento.

A minha orientadora, Profa. Eugênia Ribeiro Valadares, que com o mesmo carinho e dom demonstrados em minha graduação há 20 anos, continua fazendo parte dos trilhos de minha vida, me auxiliando a buscar o caminho da excelência.

Ao meu coorientador Prof. Dr. Maurício Viotti Daker e aos Drs. Prof. Alexei M.C. Machado e Dirceu C. Valadares Neto, que não pouparam esforços e talentos para qualificarem a construção desse conhecimento.

Ao psicólogo Alan Saiter Luna, por agregar valor e esforços na prática compreensão da integralidade do ser.

Ao bibliotecário Gesner Xavier, extensivo aos demais funcionários da Biblioteca do Campus Saúde da UFMG, por sistematizarem caminhos para a busca da informação e os produtos do conhecimento adquirido, disponibilizando-os a tantos quanto os procuram.

A Câmara Municipal de B., por meio do Sr. Presidente da Câmara, por nos “abrigar” com tanta hospitalidade e presteza, fazendo-nos sentir parte desse gostoso cantinho mineiro.

E por fim, de forma especial, a toda família N. (e variantes), que, como um livro aberto, nos ensina que compartilhar a vida, suas dificuldades e fortalezas, é compartilhar a mais nobre das experiências.

RESUMO

Esta dissertação trata das manifestações não motoras da Doença de Segawa (*DYT5a*), ou distonia responsiva à dopamina (DRD) clássica, enfermidade rara que na maioria dos casos se manifesta inicialmente na infância. Mediante o limitado número de estudos afins na literatura internacional e a variabilidade de seus resultados, este trabalho objetiva aprimorar o conhecimento sobre a sintomatologia da *DYT5a*, contribuindo para uma possível redefinição dos percentuais de sua expressividade variável e penetrância incompleta. A partir de uma paciente com sintomas de diplegia espástica desde 1 ano de idade, somente diagnosticada com *DYT5a* aos 13 anos, foram identificadas em estudo anterior 19 pessoas da família da probanda com mutação IVS5+3insT no gene *GCH1*, dentre 63 familiares estudados. No presente estudo transversal comparativo propôs-se avaliar sintomas não motores de todos os casos dessa família identificados com a mutação, tendo como controle um grupo intrafamiliar de pessoas sem *DYT5a*. A avaliação dos grupos pelo Inventário de Depressão de Beck - II, Teste de Matrizes de Viena 2, Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh não trouxe evidências estatisticamente significantes de diferenças de prevalências das condições pesquisadas entre os grupos, quando aplicados os testes estatísticos. Entretanto, a aplicação do M.I.N.I./M.I.N.I. PLUS e do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde evidenciou que uma possível discussão sobre percentuais de expressividade variável e da penetrância incompleta da *DYT5a* seja pertinente em função de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na prevalência de alguns sintomas não motores, encontrando-se nos indivíduos com *DYT5a*: pior percepção sobre o quão seguro se sentem em suas vidas diárias, menor grau de satisfação consigo mesmos e com suas relações pessoais, e mais elevada prevalência de passado de episódio depressivo maior. Paradoxalmente, mais altas prevalências de transtorno de ansiedade generalizada (23,81%, $p=0,0500$) e de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância (28,57%, $p=0,0241$) foram observadas no grupo controle, com ocorrência dessas condições apenas em indivíduos sem DRD, sugerindo possivelmente mais resiliência para esses transtornos no grupo com *DYT5a*, ou viés pelo maior uso de psicofármacos e de L-Dopa nessa população. Por fim, alguns achados sugerem possíveis associações entre o grupo Segawa e algumas outras condições, tais como maior prevalência na utilização de medicamentos crônicos (94,12%) e psicotrópicos (52,94%, excetuando-se a L-Dopa) e elevadas prevalências de sintomas de quadro depressivo atual (41,18%), sonolência excessiva diurna (47,06%) e qualidade de sono pobre (58,82%) nesse grupo, embora para

essas altas taxas não se possa afastar a hipótese de fator desconhecido intrafamiliar. Ainda que essas últimas associações não sejam específicas ou acompanhadas de diferenças estatísticas entre os grupos, elas precisam ser consideradas para o manejo clínico dos pacientes investigados.

Palavras-chave: Distúrbios distônicos. Transtornos do sono-vigília. Transtornos mentais.

ABSTRACT

This work addresses the non-motor manifestations of Segawa's Disease (*DYT5a*), or classical dopa-responsive dystonia (DRD), a rare disease that in most cases manifests initially in childhood. Due to the limited number of related studies in the international literature and the variability of its results, this study aims to improve knowledge about the *DYT5a* symptomatology, contributing to a possible redefinition of variable expressivity and incomplete penetrance rates of this illness. Starting from a patient with symptoms of spastic diplegia since 1 year old, only diagnosed as *DYT5a* at age 13, a previous study identified 19 people from the proband family with IVS5 + 3insT mutation in the *GCH1* gene, among 63 individuals studied. At the present comparative cross-sectional study it was proposed to evaluate the non-motor symptoms of all the family cases identified with the mutation, having as control an intrafamilial group of people without the *DYT5a*. The assessment of the groups by the Beck Depression Inventory - II, the Wiener Matrizen Test 2, the Epworth Sleepiness Scale and the Pittsburgh Sleep Quality Index did not bring statistically significant evidence of differences in the prevalence of the surveyed conditions between the groups, when statistical tests were applied. However, the application of the M.I.N.I./M.I.N.I. PLUS and the World Health Organization Quality of Life – BREF instrument evidenced that a possible discussion about the percentages of variable expressiveness and incomplete penetrance of *DYT5a* is relevant due to statistically significant differences between the groups in the prevalence of some disorders or non-motor symptoms, being found in individuals with *DYT5a*: worse perception about how safe they feel in their daily lives, less satisfaction with themselves and their personal relationships, and higher prevalence of past major depressive episodes. Paradoxically, higher prevalence of generalized anxiety disorder (23.81%, $p=0.0500$) and attention deficit hyperactivity disorder in childhood (28.57%, $p=0.0241$) were observed in the control group, with occurrence of these conditions only in individuals without DRD, suggesting probably more resilience to these disorders in the group with *DYT5a*, or bias due to the greater use of psychotropic drugs and L-Dopa by this population. Finally, some findings suggest possible associations between the Segawa group and some other conditions, such as bigger prevalence of use of chronic medications (94.12%) and psychotropic medicines (52.94%, excluding L-Dopa) and high prevalence of current depressive symptoms (41.18%), excessive daytime sleepiness (47.06%) and poor sleep quality (58.82%) in this group, although for these high rates the hypothesis of an unknown intrafamilial factor cannot be ruled out. Even that these latter associations are not specific or accompanied by statistical

differences between the groups, they need to be considered for the clinical management of the investigated patients.

Keywords: Dystonic disorders. Sleep wake disorders. Mental disorders.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Localização cromossômica do gene da guanosina trifosfato ciclodrolase 1	20
FIGURA 2 - Conformação biológica da enzima guanosina trifosfato ciclodrolase I	21
FIGURA 3 - Via da pteridina	22

LISTA DE FOTOS

FOTO 1 - Segundo encontro presencial para entrevista e aplicação dos instrumentos de avaliação neuropsiquiátrica e do sono na Câmara Municipal de B., MG.	34
FOTO 2 - Aplicação da entrevista M.I.N.I. por um dos profissionais da saúde mental.	38
FOTO 3 - Aplicação do Teste Matrizes de Viena 2 em participantes de B., MG	42

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Categorização da intensidade de possível depressão a partir da pontuação total obtida no Inventário de Depressão de Beck - II	40
QUADRO 2 - Classificação do desempenho cognitivo a partir do escore percentílico no Teste de Matrizes de Viena 2	43
QUADRO 3 - Categorização do nível de sonolência diurna a partir do escore total da Escala de Sonolência de Epworth	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização dos grupos estudados e da amostra total na aplicação do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS por sexo (frequência e percentual) e idade (em anos).....	57
Tabela 2 - Médias dos grupos estudados para as variáveis do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS, cujos valores comparativos de p foram estatisticamente significantes no teste de Wilcoxon ajustado por idade e sexo	60
Tabela 3 - Caracterização dos resultados dos domínios psicológico, relacionamentos sociais e ambiental do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS aplicado, por grupo estudado, em escala 0-100	60
Tabela 4 - Caracterização dos grupos estudados e da amostra total na aplicação dos testes M.I.N.I., Inventário de Depressão de Beck – II, Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, por sexo (frequência e percentual) e idade (em anos).....	61
Tabela 5 - Frequência e prevalência de diagnósticos de distúrbios neuropsiquiátricos sugeridos pelo M.I.N.I. / M.I.N.I. PLUS nos grupos estudados, com respectivos valores de p comparativos estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$)	61
Tabela 6 - Distribuição de frequência e percentual dos participantes dos grupos estudados a partir do escore bruto obtido e categorização utilizada no teste Inventário de Depressão de Beck – II	62
Tabela 7 - Caracterização dos grupos estudados e da amostra total na aplicação do Teste Matrizes de Viena 2, por sexo (frequência e percentual) e idade (em anos).....	63
Tabela 8 - Distribuição de frequência e percentual dos participantes dos grupos estudados a partir do escore total obtido e classificação utilizada na Escala de Sonolência de Epworth....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI	Inventário de Depressão de Beck
BDI-II	Inventário de Depressão de Beck - II
BH4	Tetrahidrobiopterina
BH ₄ 4a-carb	Tetrahidrobiopterina-4a-Carbinolamina
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Décima Revisão
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DHPR	Dihidropteridina Reductase
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio Padrão
DRD	Distonia Responsiva à Dopamina
DYT5a	Doença de Segawa
DSM-III-R	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 3ª edição revisada
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
GCH1	Gene da Guanosina Trifosfato Ciclohidrolase 1
GFRP GTP	Proteína Regulatória do Feedback da GTP Ciclohidrolase I
GTP	Guanosina Trifosfato
GTPCH I	Enzima Guanosina Trifosfato Ciclohidrolase I
5-HTTP ou 5 OHT	5-hidroxitriptofano
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MG	Minas Gerais
M.I.N.I.	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
M.I.N.I. PLUS	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview Plus</i>
NH2TP	Dihidroneopterina Trifosfato
5OHT	5-OH-Triptofano
OMIM®	<i>Online Mendelian Inheritance in Man®</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAH	Fenilalanina Hidroxilase
PCBD	Pterina-4a Carbinolamina Dehidratase

Phe	Fenilalanina
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
6-PTH4P	6-Piruvil Tetrahydropterina
6-PTS	6-Piruvil Tetrahydropterina Sintase
qBH2	Quinóide Dihidrobiopterina
QI	Quociente Intelectual
SR	Sepiapterina Redutase
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TH	Tirosina Hidroxilase
Trp	Triptofano
TRPH	Triptofano Hidroxilase
Tyr	Tirosina
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
WHOQOL-BREF	Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS
WHOQOL-100	Instrumento de Avaliação Ampliado de Qualidade de Vida da OMS
WMT-2	Teste de Matrizes de Viena 2

LISTA DE SÍMBOLOS

L-Dopa	Levodopa
#	Número
L-Tirosina	Levotirosina
et al.	e colaboradores

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Genética	20
2.2 Diagnóstico	22
2.3 Produção científica relevante relacionada à sintomatologia da Síndrome de Segawa	23
2.3.1 Sintomas não motores	24
2.3.1.1 Em distonias	24
2.3.1.2 Em Doença de Segawa	25
2.3.1.2.1 Nos últimos 10 anos	25
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral.....	31
3.2 Objetivos secundários	31
4 MÉTODOS.....	33
4.1 População e amostras do estudo.....	33
4.2 Os instrumentos de avaliação utilizados.....	35
4.2.1 O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde	35
4.2.2 O Mini International Neuropsychiatric Interview	37
4.2.3 O Inventário de Depressão de Beck	39
4.2.4 O Teste de Matrizes de Viena 2	41
4.2.5 Avaliação subjetiva dos distúrbios do sono	43
4.2.5.1 Escala de Sonolência de Epworth	43
4.2.5.2 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	45
4.3 Análise estatística.....	46
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO (Artigo original – Avaliação neuropsiquiátrica e do sono em uma família brasileira acometida pela Doença de Segawa).....	49
6 CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS	93
APÊNDICES	98
ANEXOS	109

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Segawa (*DYT5a*), também conhecida como distonia responsiva à dopamina (DRD) clássica ou, inicialmente, distonia progressiva hereditária com variação diurna, foi descrita pela primeira vez por Segawa e colaboradores, apenas no início da década de 70.¹ A caracterização clínica do seu conjunto de sinais e sintomas, a qual lhe qualificou também a ser chamada de Síndrome de Segawa, é fundamentada classicamente pelo aparecimento na infância ou adolescência de distúrbios de postura e locomoção motora com acentuada variação durante o dia, ocorrência simultânea ou tardia de parkinsonismo e por uma resposta excelente ao tratamento com baixas doses de levodopa (L-Dopa).²

Na maioria dos casos, as manifestações clínicas têm início na infância com distonia, mais freqüentemente nos membros inferiores.³ Em cerca de 75% dos casos, ocorre um agravamento dos sintomas no transcorrer do dia. Apesar de menos comum, o surgimento da doença pode ocorrer até mesmo na fase adulta. Em geral, os sinais e sintomas são menos graves em pacientes nos quais a doença surge tardiamente.⁴ Durante a infância, a *DYT5a* pode se apresentar com um fenótipo semelhante ao de uma paralisia cerebral atípica e, por isso, cerca de 24% dos pacientes com DRD são erroneamente diagnosticados como portadores de paralisia cerebral; já na idade adulta, parkinsonismo pode ser o principal ou o único sintoma.⁵

A Doença de Segawa é uma doença rara e sua prevalência é de cerca de 1-9 casos em cada 1 milhão de indivíduos.⁶ No entanto, essa taxa ainda é provavelmente subestimada por ao menos duas razões: primeiro, a doença tem sido mais reconhecida somente nos últimos anos e ainda não é corretamente diagnosticada; segundo, muitos sinais e sintomas não são graves o bastante para que os pacientes procurem assistência médica.⁷

O curso natural da doença é progressivo nos primeiros anos até um determinado momento, quando então, se estabiliza.⁸ Há que se destacar que o tratamento com ingestão oral de doses relativamente baixas de L-Dopa/carbidopa (60 mg/dia) ocasiona uma melhora significativa ou a resolução, na grande maioria dos pacientes e em um período de poucas semanas, dos sintomas motores, com manutenção dos benefícios ao longo do tempo.

Entretanto, ainda que o papel do metabolismo alterado da dopamina na patogênese da disfunção motora na DRD seja conhecido e essa revertida com a reposição terapêutica dessa substância, as consequências das possíveis deficiências de síntese desse e de outros neurotransmissores envolvidos (serotonina e noradrenalina) na patogênese de distúrbios não motores na *DYT5a* têm recebido menos atenção.⁹

A partir do exposto, esta dissertação preocupa-se em detalhar não os sintomas motores, foco principal das publicações até o momento; o principal objetivo deste documento é ampliar os conhecimentos sobre os sintomas não motores da Doença de Segawa.

A motivação para tal nasce da ainda existente lacuna da ciência em responder perguntas baseadas em percepções clínicas e presunções biológicas, cujas respostas ainda não estão claras e, uma vez trazidas à luz, serão capazes de beneficiar muitas famílias que, como portadoras de síndromes raras, carregam em comum uma história de desafios, descobertas, aprendizado e esperança. Inclusive, registre-se que comumente é atrás do rótulo de portadora de doença rara que se desenha a exclusão dessa criança ou adulto, quer por sua possível e notória limitação motora, ou pelas repercussões ainda menos conhecidas de seu universo “não motor”. A propósito, particularmente a exclusão de pessoas ao redor do mundo tem sido o objeto prioritário de dedicação do presente autor ao longo de sua trajetória profissional e fator contributivo para a seleção do tema aqui dissertado.

Esta dissertação estrutura-se inicialmente por meio de uma revisão da literatura com enfoque na *DYT5a* e seus sintomas não motores. Em seguida, se apresentam os objetivos do estudo proposto pela dissertação, baseados na hipótese da existência de diferenças estatisticamente significantes de prevalências de algumas condições neuropsiquiátricas e do sono entre indivíduos com a Doença de Segawa e pessoas não acometidas por essa enfermidade. Apresentam-se então a metodologia investigativa, com a casuística limitada pela baixa ocorrência dessa mutação genética, o desenho aplicado e os distintos instrumentos utilizados nesse estudo para as avaliações propostas. Os resultados e a discussão da dissertação apresentam-se na forma do artigo original “Avaliação neuropsiquiátrica e do sono em uma família brasileira acometida pela Doença de Segawa” a ser publicado proximamente, acompanhados da conclusão e considerações finais desse documento.

REFERÊNCIAS

- 1- Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood basal ganglia disease with marked response to L-Dopa: hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Shinryo*. 1972;24:667-72.
- 2- Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev*. 2000; 22 (Suppl 1):S65-80.

- 3- Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G, Legius E, Theys P, Wevers R et al. Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):18-23.
- 4- Müller U, Steinberger D, Topka H. Mutations of GCH1 in dopa-responsive dystonia. *J Neural Transm*. 2002;109:321-8.
- 5- Nygaard TG, Takahashi H, Heiman GA, Snow BJ, Fahn S, Calne DB. Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol*. 1992;32(5):603-8.
- 6- Orphanet: an online database of rare diseases and orphan drugs. INSERM. (2017). Autosomal dominant dopa-responsive dystonia. [publicação online]; 2017 [acesso em 27 nov 2017]. Disponível em [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13825&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Segawa-Disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&title=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13825&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Segawa-Disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&title=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&search=Disease_Search_Simple)
- 7- Bianca S, Bianca M. A new deletion in autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency gene - Segawa disease. *J. Neural Transm*. 2006;113:159-62.
- 8- Hwang WJ, Calne DB, Tsui JKC, de la Fuente-Fernández R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2001;8:1-5.
- 9- Segawa M, Nishiyama N, Nomura Y. DOPA-responsive dystonic parkinsonism – pathophysiologic considerations. *Adv Neurol*. 1999;80:389-400.

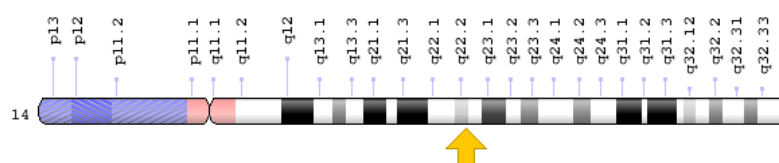
2 REVISÃO DA LITERATURA

A Doença de Segawa, atualmente também identificada como distonia *DYT5a*, é uma DRD que pode ser classificada como um distúrbio neurotransmissor pediátrico hereditário e atribuível a alterações da síntese de neurotransmissores.¹

2.1 Genética

As DRD, que apresentam por definição atual um amplo espectro, podem ser herdadas como uma característica autossômica dominante ou recessiva, dependendo de qual for o gene mutado (heterogeneidade de locus). A forma dominante (*Online Mendelian Inheritance in Man*® - OMIM® # 128230), conhecida como Doença de Segawa, é causada por mutações heterozigóticas dominantes no gene da guanosina trifosfato ciclodrolase 1 (*GCH1*), localizado no cromossomo 14q22.1-q22.2 (Figura 1).²

Figura 1 - Localização cromossômica do gene da guanosina trifosfato ciclodrolase 1



Fonte: Genetics Home Reference.³

A forma recessiva (OMIM® # 605407) é causada por mutações homozigóticas ou em heterozigose composta no gene da tirosina hidroxilase, que é a monooxigenase, catalisadora da conversão tetrahydrobiopterina-dependente de L-Tirosina (levotirosina) em L-Dopa. Esse gene localiza-se no cromossomo 11p15.5.

A mutação dominante do *GCH1* é a causa mais comum de DRD de início precoce, envolvendo mais de 80% de todos os pacientes com DRD.^{2;4;5} Entretanto, centenas de alterações nesse gene foram relatadas até o momento.

A doença herdada de forma autossômica dominante possui baixa penetrância (percentual de indivíduos com determinado genótipo que expressam o fenótipo) e muito variável expressividade (o quanto determinado genótipo é expresso em um fenótipo); estima-se que mulheres são de 2 a 4 vezes mais afetadas do que os homens. A partir de estudos de

uma família numerosa, a penetrância da doença foi calculada em aproximadamente 30%, quando considerados os sintomas de maior expressão. Entretanto, se considerados também os sintomas de menor expressão, como a distonia periférica, essa penetrância passaria a ser de 42% a 62%, conforme estudos clínicos e moleculares em 5 famílias com DRD não relacionadas entre si.⁶⁻¹¹

O transcrito completo do *GCH1* codifica a enzima guanosina trifosfato ciclodrolase I (*GTPCH I*), cuja conformação biológica é apresentada na Figura 2.

Figura 2 - Conformação biológica da enzima guanosina trifosfato ciclodrolase I



Fonte: RCSB. PDB.¹²

A *GTPCH I* é uma das enzimas envolvidas na síntese de tetrahydrobiopterina (BH₄), que é um cofator essencial para as hidroxilases que convertem os aminoácidos fenilalanina, tirosina e triptofano em, respectivamente, tirosina, L-Dopa e serotonina (Figura 3).

Fonte: Müller et al.¹³ **Legenda:** *GTP* = Guanosina trifosfato, *GTPCH1* = GTP ciclohidrolase 1, *NH2TP* = Dihidroneopterina trifosfato, *6-PTS* = 6-piruvil tetrahidropterina sintase, *6-PTH4P* = 6-Piruvil tetrahidropterina, *SR*= Sepiapterina redutase, *BH4* = Tetrahidrobiopterina, *BH₄a-carb* = Tetrahidrobiopterina-4a-carbinolamina, *PCBD* = Pterina-4a carbinolamina desidratase, *qBH2* = Quinoide dihidrobiopterina, *DHPR* = Dihidropteridina reductase, *PAH* = Fenilalanina hidroxilase, *GFRP* *GTP* = proteína regulatória do feedback da GTP ciclohidrolase I, *TH* = Tirosina hidroxilase, *TRPH* = Triptofano hidroxilase, *Phe* = Fenilalanina, *Tyr* = Tirosina, *Trp* = Triptofano, *5OHT* = 5-OH-Triptofano

Especialmente na infância, fase em que, na maioria dos casos, têm início as manifestações clínicas como a distonia nos membros inferiores, deve-se ressaltar que o diagnóstico dos pacientes sintomáticos é ainda essencialmente clínico e baseado na remissão da distonia com uso de L-Dopa.

O teste de sobrecarga com fenilalanina pode ajudar na identificação de pessoas com a mutação, inclusive crianças.¹⁵ Dosagens sanguíneas de fenilalanina e tirosina e da relação entre elas são realizadas com 1 e especialmente 2 horas após sobrecarga oral de fenilalanina, podendo também ser acompanhadas nesses intervalos regulares subsequentes. Assim, pacientes que são heterozigotos para uma mutação do *GCH1*, embora com níveis normais de fenilalanina no sangue em triagem de rotina, podem revelar o metabolismo anormal de fenilalanina se estressados pela administração oral de fenilalanina (100 mg/kg), aprimorando

o diagnóstico.¹⁵ Entretanto, sensibilidade e especificidade diagnósticas de até 100% para esse teste são demonstradas apenas se o valor da relação obtida entre a fenilalanina e a tirosina na segunda hora for combinada aos valores de biopterina sérica ou neopterina urinária.¹⁴ Como apontado, tal circunstância é fator limitante para a aplicabilidade dessa ferramenta diagnóstica da DRD no contexto brasileiro.

Corroborando o diagnóstico, as deficiências citadas repercutirão em defeitos na síntese dos neurotransmissores dopamina, serotonina, norepinefrina e epinefrina (os quais podem apresentar níveis séricos reduzidos) ou na disponibilidade de tetrahydrobiopterina, um importante cofator para síntese de monoamina.¹⁶ Como consequência, achados consistentes de dopamina reduzida em coloração histoquímica nos terminais do neurônio dopaminérgico nigroestriatal de pacientes com DRD autopsiados têm sido relatados.^{17;18}

Já em adultos jovens, o diagnóstico diferencial da DRD com o parkinsonismo torna-se mais complexo porque a forma clássica da DRD, um defeito bioquímico não degenerativo, e a Doença de Parkinson de início nessa fase apresentam manifestações clínicas semelhantes e, inicialmente, ambos respondem favoravelmente à L-Dopa.¹⁹ Assim, além das observações clínicas, ferramentas diagnósticas múltiplas são necessárias especialmente no início dessa fase, agregando testes clínicos, genéticos, bioquímicos e de imagens cerebrais.¹⁹ A simples presença isolada de uma mutação no *GCH1* não é suficiente para a confirmação do diagnóstico de DRD porque essa é uma síndrome que abrange uma série de distúrbios clinicamente e geneticamente heterogêneos, não sendo a alteração exclusiva da Doença de Segawa.²⁰ Evidências recentes sugerem que mutações raras no *GCH1* também podem levar a um fenótipo de Doença de Parkinson, o qual está associado a uma imagem dopaminérgica pré-sináptica anormal.²¹ Essas variantes específicas apontam para uma doença de etiologia degenerativa nesses pacientes com fenótipo de Doença de Parkinson. Esses achados também contribuem para atestar que a Doença de Segawa possui uma fisiopatologia completamente diferente do que a da Doença de Parkinson.¹⁸

2.3 Produção científica relevante relacionada à sintomatologia da Síndrome de Segawa

Sucessivas revisões de literatura realizadas (a última em 27/11/2017), especialmente a partir do motor de busca de livre acesso Pubmed, o qual compreende mais de 27 milhões de citações para literatura biomédica da base *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), revistas de ciências naturais e livros on-line, permitiram observar a restrita disponibilidade de produção científica relacionada à Síndrome de Segawa.

Usando os termos de entrada “*Dystonia, progressive, with diurnal variation*”, “*Dystonia-Parkinsonism with diurnal fluctuation*”, “*Hereditary Progressive Dystonia with Marked Diurnal Fluctuation*”, “*Dystonia, Dopa-responsive, autosomal dominant*”, “*Dopa-responsive dystonia, autosomal dominant*”, “*Dopa-Responsive Dystonia*”, “*Dystonia 5*”, “*Segawa syndrome, autosomal dominant*” sugeridos pelo próprio buscador, foram encontrados 66 artigos, sendo 59 em língua inglesa. Registre-se que o termo “*Dystonia Dopa-responsive*” foi introduzido nessa plataforma apenas em 2010. Uma análise dos resumos publicados demonstrou que aproximadamente 40% desses artigos referiam-se a estudos de casos especialmente familiares com ênfase nas mutações genéticas mapeadas; 25% referiam-se a uma abordagem mais generalizada das DRD; 10% referiam-se à relação Doença de Segawa / Doença de Parkinson ou parkinsonismo e outros 10% referiam-se ao manejo clínico da *DYT5a*; 5% dos artigos abordavam o fenótipo ou espectro clínico especialmente motor da *DYT5a*; outros 5% tratavam de aspectos diagnósticos e, por fim, esse mesmo percentual se referia a artigos que abordavam sintomas não motores da DRD clássica.²²

2.3.1 Sintomas não motores

2.3.1.1 Em distonias

Ampliando-se o escopo para identificar artigos publicados sobre sintomas não motores em cada uma das distonias geneticamente determinadas (e não apenas na DRD clássica), Peall KJ et al. realizou uma recente busca sistemática e concluiu que esses formam um componente integral do fenótipo de distonia, que tradicionalmente é considerada um distúrbio hipercinético do movimento puro, com um foco quase exclusivo em sinais motores.²³ Dentre os 95 artigos por ele identificados, a maior parte referia-se a histórias clínicas relatadas (n=42), relatos de casos e séries menores de casos (n=12), séries maiores de casos (n=23) e coortes de casos e controles (n=18). Os sintomas psiquiátricos foram os mais comumente pesquisados, sendo a ansiedade, a depressão e o transtorno obsessivo-compulsivo os mais frequentes. A deficiência cognitiva envolveu déficits globais ou dificuldades isoladas em domínios específicos. Os distúrbios do sono foram mais comuns nas distonias sensíveis à dopamina.²³

Outra revisão recente de literatura publicada sobre o sono em pacientes com distonia primária, constando de 18 estudos e 708 pacientes diagnosticados com distonia focal, distonia

de torção e distonia dopa-responsiva, apontou que o distúrbio do sono está associado a sintomas depressivos.²⁴

2.3.1.2 Em Doença de Segawa

Alguns pesquisadores enfatizam que manifestações psiquiátricas e de distúrbios do sono associadas às alterações dos neurotransmissores na Doença de Segawa são subestimadas. Ainda que a diversidade de estudos sobre a própria DRD seja pequena, pois a despeito do impacto na qualidade de vida dos indivíduos, apenas recentemente o fenótipo clínico da Doença de Segawa foi expandido para incluir manifestações psiquiátricas, ampliando-se essa busca em fontes variadas a partir de referências citadas nos artigos encontrados no MEDLINE é possível encontrar colaborações como a de Hahn et al. do início da década passada, quando descreveu uma alta prevalência de depressão (4 de 11) e ansiedade (6 de 11) em estudo afim.²⁵

Van Hove et al. encontrou, 5 anos após, mais elevadas prevalências de transtorno depressivo maior, particularmente recorrente, e de transtorno obsessivo compulsivo em 3 famílias com deficiência provada de *GTPCH I* do que as observadas na população em geral.²⁶ Esses pacientes responderam bem à medicação serotoninérgica e à substituição de L-Dopa. Nesse grupo, transtornos do sono pareceram ocorrer com maior frequência, acometendo um pouco mais da metade desses pacientes, incluindo dificuldade do início e manutenção do sono, sonolência excessiva e pesadelos frequentes. Adicionalmente, Van Hove et al. registrou que pacientes com DRD e sintomas psiquiátricos às vezes cursavam com uma síndrome motora grave, mas comumente com uma apresentação atípica de início tardio.²⁶

2.3.1.2.1 Nos últimos 10 anos

No que se refere à DRD clássica nos últimos 10 anos, em estudo de longo prazo com 34 pacientes com Doença de Segawa, Trender-Gerhard et al. encontrou uma elevada frequência de episódios recorrentes de distúrbio depressivo, seja mudanças de humor não-reativas (35,29%) ou depressão maior (17,65%). Por outro lado, crises de pânico e transtorno obsessivo-compulsivo estavam presentes cada qual em apenas 1 (2,94%) dos 34 indivíduos, respectivamente.²⁷

Ademais de serem poucos os estudos sobre os sintomas não motores da Doença de Segawa, alguns vieses ainda são apontados.²⁸ Embora a ocorrência de distúrbio de depressão

maior esteja significativamente aumentada em grupos de indivíduos de alguns estudos, nesses, por exemplo, um incremento do risco devido a fatores genéticos intrafamiliares independentes da deficiência de *GTPCHI* não pode ser completamente excluído.

Em amostra de 14 indivíduos com DRD clássica (7 adultos e 7 menores de 2 diferentes famílias) submetidos a uma avaliação clínica estruturada com entrevistas baseadas no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição (DSM-IV) e aplicação do Inventário de Depressão de Beck (BDI), do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e de outros instrumentos para diagnóstico específicos, López-Laso et al. não encontrou diferentes prevalências de depressão, ansiedade e sintomas obsessivo-compulsivos em relação à população geral.²⁹ Deve-se registrar, entretanto, que mesmo os adultos apresentavam média de idade bastante jovial. Ainda assim, 7 adultos mostraram impulsividade em escala específica, 9 indivíduos tiveram um quociente intelectual (QI) no intervalo compreendido entre funcionamento intelectual limítrofe e deficiência mental leve, e distúrbios do sono foram encontrados em 4 indivíduos, especialmente insuficiência do sono em adultos e sonambulismo, sugerindo que comprometimento cognitivo e impulsividade em adultos podem estar associados à Doença de Segawa.²⁹

Brüggemann et al., por sua vez, concluiu em um ímpar estudo com grupo caso constituído de 23 pacientes com DRD e grupo controle com 26 indivíduos saudáveis que os resultados encontrados não confirmaram as impressões clínicas e presunções biologicamente plausíveis de uma frequência aumentada de sintomas não motores na DRD.³⁰ Nesse estudo, depressão e ansiedade não foram mais comuns entre os pacientes com DRD, assim como a qualidade média do sono e outros indicadores relacionados a esse foram semelhantes entre os grupos. Segundo Brüggemann et al., uma queda na qualidade de vida esteve associada apenas ao declínio da condição física dos indivíduos investigados e não a outros fatores. Similarmente, a insuficiência do sono e os sintomas depressivos, mas não ansiosos, foram associados à menor qualidade de vida.³⁰

Tadic et al., com co-autoria de Brüggemann, recentemente publicou um artigo de revisão a partir do banco de dados MEDLINE, resumizando resultados de 352 pacientes com DRD clinicamente típica e/ou mutações genéticas no *GCHI* e de uma coorte piloto de 23 pacientes ambulatoriais.³¹ As idades médias (desvio padrão) de início dos sintomas foram 11,6 (13,4) anos na literatura e 9,4 (7,7) anos no estudo piloto. Os atrasos médios (desvio padrão) no diagnóstico foram de 13,5 (13,3) anos na literatura e 15,5 (16,3) anos no piloto, caracterizando-se como longos. Apesar do tratamento, sinais motores residuais nos pacientes que receberam terapia foram encontrados em 28% (literatura) e 39% (estudo piloto).

Os sinais motores residuais na literatura incluíram sintomas distônicos (20%) e parkinsonianos (11%), bem como complicações como contraturas ou procedimentos cirúrgicos desnecessários. Dentre 70 pacientes cuja informação sobre sinais não motores foi obtida na literatura, 34% apresentaram depressão, 19% ansiedade e 9% transtorno obsessivo-compulsivo. No estudo de coorte piloto, 6 casos (32%) relataram 1 ou mais sinais não motores, incluindo depressão e enxaqueca.³¹

Há alguns anos uma família com diagnóstico de Doença de Segawa com mutação IVS5+3insT no *GCH1* foi avaliada em pesquisa de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).³² O caso índice dessa família foi uma adolescente que teve seu diagnóstico apenas aos 13 anos de idade, mas com sintomatologia de limitante espasticidade dos membros inferiores desde 1 ano de vida; infelizmente, esse registro evidencia a abordada subestimativa de casos em função do não reconhecimento precoce da *DYT5a* ainda na infância.³³

A análise molecular da família estudada identificou os indivíduos portadores da mutação, assintomáticos ou não do ponto de vista motor. De um total de 55 familiares investigados por ocasião do diagnóstico familiar inicial, 19 (34,5%) apresentavam a mutação IVS5+3insT no *GCH1*. Destes, 15 (78,9%) eram mulheres, sendo 9 delas sintomáticas (60,0%) e 6 assintomáticas (40,0%), e 4 eram do sexo masculino, sendo apenas 1 sintomático (25%) e 3 assintomáticos (75%).³² Nessa família, grande parte dos sintomáticos já havia sido submetida a tondectomia nos membros inferiores por falta de diagnóstico correto.

Dados preliminares da avaliação de 6 pacientes dessa família à época apoiavam a suspeição de mais elevadas taxas de prevalência de ansiedade, distímia, depressão e transtornos do sono nesse grupo, do que as esperadas na população em geral.

Mediante o limitado número de estudos afins publicados na literatura científica internacional e a importante variabilidade de seus resultados justificou-se a realização da pesquisa proposta e tema dessa dissertação, projetando que seus achados propiciem perspectivas de benefícios na abordagem clínica e terapêutica especialmente oportuna para esses e futuros pacientes acometidos pela doença. Registre-se, por fim, que a efetivação de uma abordagem integral e realmente oportuna será possivelmente determinante na melhoria da qualidade de vida das crianças, adolescentes e adultos acometidos por essa mutação, minimizando os seus sintomas motores e, conforme objeto desse estudo, sintomas não motores associados.

REFERÊNCIAS

- 1- Pearl PL, Wallis DD, Gibson KM. Pediatric neurotransmitter diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004 Mar;4(2):147-52
- 2- Hagenah J, Saunders-Pullman R, Hedrich K, Kabakci K, Habermann K, Wiegers K et al. High mutation rate in dopa-responsive dystonia: detection with comprehensive GCHI screening. *Neurology.* 2005;64:908-11.
- 3- Genetics Home Reference. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. (2017). GCH1 gene - GTP cyclohydrolase 1. [publicação online]; 2017 [acesso em 02 nov 2017]. Disponível em <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/GCH1#location>
- 4- Clot F, Grabli D, Cazeneuve C et al. Exhaustive analysis of BH4 and dopamine biosynthesis genes in patients with dopa-responsive dystonia. *Brain.* 2009;132:1753-63.
- 5- Furukawa Y. Update on dopa-responsive dystonia: locus heterogeneity and biochemical features. *Adv Neurol.* 2004;94:127-38.
- 6- Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood basal ganglia disease with marked response to L-Dopa: hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Shinryo.* 1972;24:667-72.
- 7- Hirano M, Ueno S. Mutant GTP cyclohydrolase I in autosomal dominant dystonia and recessive hyperphenylalaninemia. *Neurology.* 1999;52:182-4.
- 8- Ichinose H, Ohye T, Matsuda Y, Hori T, Blau N, Burlina A. Characterization of mouse and human GTP cyclohydrolase I genes: mutations in patients with GTP cyclohydrolase I deficiency. *J Biol Chem.* 1995;270(17):10062-71.
- 9- Jan MM. Misdiagnoses in children with dopa-responsive dystonia. *Pediatr Neurol.* 2004;31(4):298-303.
- 10- Lüdecke B, Dworniczak B, Bartholomé K. A point mutation in the tyrosine hydroxylase gene associated with Segawa's syndrome. *Hum Genet.* 1995;95(1):123-5.
- 11- Nishiyama N, Yukishita S, Hagiwara H, Kakimoto S, Nomura Y, Segawa M. Gene mutation in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD), strictly defined dopa-responsive dystonia. *Brain Dev.* 2000;22:S102-6.
- 12- RCSB PDB – Protein Data Bank. Research Collaboratory for Structural Bioinformatics. (2011). 1FB1 – Crystal structure of human GTP Cyclohydrolase I. [publicação on line]; 2011 [acesso em 02 nov 2017]. Disponível em: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=1FB1>

- 13- Müller U, Steinberger D, Topka H. Mutations of GCH1 in dopa-responsive dystonia. *J Neural Transm.* 2002;109:321-8.
- 14- Leuzzi V, Carducci C, Chiarotti F, D'Agnano D, Giannini MT, Antonozzi I et al. Urinary neopterin and phenylalanine loading test as tools for the biochemical diagnosis of Segawa disease [research report]. *JIMD Rep.* 2013;7:67-75.
- 15- Opladen T, Okun JG, Burgard P, Blau N, Hoffmann GF. Phenylalanine loading in pediatric patients with dopa-responsive dystonia: revised test protocol and pediatric cut off values. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:697–703.
- 16- Pearl PL. Monoamine neurotransmitter deficiencies. Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, series editors. *Handbook of Clinical Neurology. Pediatric Neurology Part III.* Amsterdam: Elsevier B. V.; 2013;113. p. 1819-25.
- 17- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol.* 2003;54 (Suppl 6):S32-45.
- 18- Segawa M, Nomura Y, Hayashi M. Dopa-responsive dystonia is caused by particular impairment of nigrostriatal dopamine neurons different from those involved in Parkinson disease: evidence observed in studies on Segawa disease. *Neuropediatrics.* 2013;44:61-6.
- 19- Chenbhanich J, Sringean J, Bhidayasiri R. Beyond the classic Segawa disease, GCH1-associated neurodegenerative parkinsonism: practical considerations for physicians [letter to the editor]. *J Mov Disord.* 2017;10(2):102-4.
- 20- Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia – clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:414-24.
- 21- Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, Ganos C, Plagnol V, Polke JM et al. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. *Brain.* 2014;137(Pt 9):2480-92.
- 22- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. MEDLINE. [base de dados online]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine. 2017. [acesso em out 2017]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- 23- Peall KJ, Kuiper A, de Koning TJ, Tijssen MA. Non-motor symptoms in genetically defined dystonia: homogenous groups require systematic assessment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015 Sep;21(9):1031-40.
- 24- Hertenstein E, Tang NK, Bernstein CJ, Nissen C, Underwood MR, Sandhu HK. Sleep in patients with primary dystonia: a systematic review on the state of research and perspectives. *Sleep Med Rev.* 2016 Apr;26:95-107.

- 25- Hahn H, Trant MR, Brownstein MJ, Harper RA, Milstien S, Butler IJ. Neurologic and psychiatric manifestations in a family with a mutation in exon 2 of the guanosine triphosphate-cyclohydrolase gene. *Arch Neurol*. 2001;58(5):749-55.
- 26- Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G, Legius E, Theys P, Wevers R et al. Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):18-23.
- 27- Trender-Gerhard I, Sweeney MG, Schwingenschuh P, Mir P, Edwards MJ, Gerhard A et al. Autosomal-dominant GTPCH1-deficient DRD: clinical characteristics and long-term outcome of 34 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:839-45.
- 28- Lee WW, Jeon BS. Clinical spectrum of dopa-responsive dystonia and related disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:461-74.
- 29- López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA, Martínez-Gual E, Camino-León R, Mateos-González ME et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol*. 2011;258(12):2155-62.
- 30- Brüggemann N, Stiller S, Tadic V, Kasten M, Münchau A, Graf J et al. Non-motor phenotype of dopa-responsive dystonia and quality of life assessment. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(4):428-31.
- 31- Tadic V, Kasten M, Brüggemann N, Stiller S, Hagenah J, Klein C. Dopa-responsive dystonia revisited: diagnostic delay, residual signs, and non-motor signs. *Arch Neurol*. 2012;69(12):1558-62.
- 32- Souza CP, Valadares ER, Trindade AL, Rocha VL, Oliveira LR, Godard AL. Mutation in intron5 of GTP cyclohydrolase 1 gene causes dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome) in a Brazilian family. *Genet Mol Res*. 2008;7(3):687-94.
- 33- Bianca S, Bianca M. A new deletion in autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency gene - Segawa disease. *J. Neural Transm*. 2006;113:159-62.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Aprimorar o conhecimento sobre a sintomatologia da Doença de Segawa, contribuindo para possível redefinição dos percentuais de expressividade variável e da penetrância incompleta por meio de avaliação neuropsiquiátrica e dos distúrbios do sono.

3.2 Objetivos secundários

São os seguintes:

- a) revisar à luz das evidências atuais o conteúdo da literatura científica internacional a respeito das manifestações não motoras da Doença de Segawa;
- b) analisar os resultados consolidados, em um grupo de pacientes com Doença de Segawa de uma família com mutação já identificada IVS5+3insT no *GCH1*¹ e em um grupo controle intrafamiliar sabidamente não acometido pela DRD, da aplicação da entrevista diagnóstica de saúde mental *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) / *Mini International Neuropsychiatric Interview Plus* (M.I.N.I. PLUS), do Inventário de Depressão de Beck – II (BDI-II) e dos seguintes instrumentos de avaliação: Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-BREF), Teste de Matrizes de Viena 2 (WMT-2), Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e PSQI;
- c) apontar a existência de possíveis diferenças estatisticamente significantes de frequência (prevalência) de distúrbios neuropsiquiátricos e do sono entre o grupo caso e o grupo controle, contribuindo para responder à hipótese de que o grupo com Doença de Segawa cursa, mediante análise dos resultados das ferramentas aplicadas, com maior (ou diferente) chance de apresentar alguns sintomas ou distúrbios não motores do que o grupo controle;
- d) inferir sobre a existência de possíveis associações entre os resultados obtidos das intervenções propostas e os grupos caso e/ou controle;
- e) propor linhas diretrizes para melhorar a abordagem clínica e terapêutica oportuna dos pacientes com Doença de Segawa, com ênfase no manejo dos sintomas não motores

baseado em evidência, propiciando melhoria na qualidade de vida das crianças e adultos acometidos pela mutação.

REFERÊNCIAS

- 1- Souza CP, Valadares ER, Trindade AL, Rocha VL, Oliveira LR, Godard AL. Mutation in intron5 of GTP cyclohydrolase 1 gene causes dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome) in a Brazilian family. Genet Mol Res. 2008; 7(3):687-94.

4 MÉTODOS

Para responder a hipótese da existência de diferenças estatisticamente significantes entre as prevalências de algumas condições neuropsiquiátricas e do sono entre indivíduos com a DYT5a e pessoas sem a doença, realizou-se um estudo transversal quantitativo, comparativo, com grupo caso e grupo controle, efetivado entre o período de março de 2016 a novembro de 2017.

4.1 População e amostras do estudo

Os grupos foram constituídos dentre os 63 indivíduos da família citada, em sua maioria residente na cidade de B., Minas Gerais (MG), avaliados em pesquisa de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG quanto à ocorrência da mutação genética até o início do presente estudo.¹

Dentre esses 63 familiares, 19 (30,16%) eram portadores da mutação analisada, sendo 15 (78,95%) do sexo feminino e 4 (21,05%) do sexo masculino, e 44 eram (69,84%) não portadores do gene mutado.

Por ocasião da efetivação desse trabalho, 4 indivíduos (6,35%) haviam falecido, sendo 2 (50%) portadores da mutação – 1 mulher e 1 homem – e 2 (50%) não portadores. Adicionalmente, por questões operacionais, foram excluídos outros 3 (4,76%) indivíduos que se mudaram de MG, sendo todos esses últimos não portadores, o que resultou, em uma exclusão automática de 7 (11,11%) dos 63 possíveis participantes da pesquisa.

Após convite realizado por meio presencial, telefônico e/ou por email (APÊNDICE A) aos 56 indivíduos investigados que atualmente residem no Estado (17 portadores da mutação e 39 não portadores) e encontro na cidade de B., o grupo caso foi formado inicialmente pela totalidade desses 17 pacientes que, portanto, cumpriam os seguintes critérios: ter o diagnóstico genético confirmado de Doença de Segawa por mutação IVS5+3insT no *GCH1*, residir em MG e aceitar expressamente participar da pesquisa. Esses 17 indivíduos, incluindo 1 adolescente de 15 anos, foram a base desse grupo em todas as avaliações realizadas: da inicial, que constou da aplicação do WHOQOL-BREF, às demais citadas nos objetivos específicos dessa dissertação e que serão detalhadas a seguir. A exceção se deu com o WMT-2, para o qual há restrições de faixa etária participante, o que culminou com a constituição de 14 indivíduos do grupo caso.

Já o grupo controle foi constituído em um primeiro momento, referente à sensibilização dos possíveis participantes e à aplicação do questionário de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (OMS), por 34 (87,18%) dos 39 familiares não portadores da mutação. Em comum, esses 34 indivíduos, incluindo 2 adolescentes do sexo feminino (11 e 16 anos) e 2 adolescentes do sexo masculino (13 e 17 anos), haviam cumprido inicialmente os seguintes requisitos: ter realizado a pesquisa genética específica para a mutação do gene familiar e essa haver sido negativa e, similarmente ao grupo caso, residir em MG e aceitar expressamente participar da pesquisa.

Após um momento inicial, que contou com a extensão de convite para participar das demais avaliações, 21 (61,76%) dos 34 indivíduos não portadores da mutação aceitaram participar das intervenções subsequentes propostas, constituindo-se esses o grupo controle para a maioria das avaliações realizadas. Dentre esses 21, 2 eram adolescentes (1 menino de 13 e outro de 17 anos de idade). Novamente, a exceção ocorreu com o WMT-2, para o qual as restrições para a faixa etária participante resultaram na efetivação de 17 indivíduos nesse grupo.

Essas avaliações subsequentes dos grupos caso e controle tiveram lugar nos municípios de Belo Horizonte e B., por meio de um novo momento presencial, quando foram aplicados mediante horário previamente agendado a entrevista de saúde mental e os demais questionários de avaliação neuropsiquiátrica e subjetiva do sono (Foto 1).

Foto 1 - Segundo encontro presencial para entrevista e aplicação dos instrumentos de avaliação neuropsiquiátrica e do sono na Câmara Municipal de B., MG.



Fonte: Fotografia do autor.

Deve-se ressaltar que a inserção dos participantes no projeto somente ocorreu mediante a autorização obtida com a assinatura dos devidos “Termos de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE) e/ou “Termos de Assentimento Livre e Esclarecido” (TALE), apresentados no APÊNDICE B, submetidos ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e aprovados, assim como o referente projeto de pesquisa (CAAE: 06803312.8.0000.5149), cujo registro fotográfico encontra-se no ANEXO A.

4.2 Os instrumentos de avaliação utilizados

Para a seleção dos instrumentos de avaliação dos indivíduos de ambos os grupos, se observou como critério a opção por ferramentas que fossem de ampla utilização na comunidade científica e obrigatoriamente validadas com versões traduzidas para o português. Torna-se importante registrar que todas as intervenções propostas apresentavam nenhum ou baixo risco de complicações para as pessoas a elas submetidas, riscos esses apresentados no TCLE e TALE. Os instrumentos aplicados apresentam-se a seguir.

4.2.1 O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde

É consenso nos dias de hoje que a sistematização de avaliações da qualidade de vida pressupõe uma abordagem focada nos elementos humanísticos que compõem o conceito multidimensional de cuidado à saúde, observando o conceito holístico da OMS de saúde como um bem-estar físico, mental e social, e não meramente a ausência de doenças e enfermidade.

Objetivando o desenvolvimento de uma ferramenta aplicável transculturalmente que pudesse avaliar de forma padronizada a qualidade de vida, em meados da década de 90, um questionário conhecido como “Instrumento de Avaliação Ampliado de Qualidade de Vida da OMS” (WHOQOL-100) foi desenvolvido por um grupo específico da organização com 15 centros colaboradores internacionais.²⁻⁴

Assim, o WHOQOL-100 avalia por meio de 100 perguntas a qualidade de vida, ou seja, a percepção (subjetiva) das pessoas sobre suas posições na vida no contexto da cultura e do sistema de valores nos quais essas pessoas vivem e em relação às suas metas, expectativas e preocupações, conforme definição do termo pela OMS.⁵

Posteriormente, um “Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS” (WHOQOL-BREF) foi elaborado pela organização com o objetivo de alcançar uma versão de aplicação mais rápida, conveniente e com boa acurácia.

O WHOQOL-BREF apresenta um total de 26 questões, sendo as perguntas agrupadas por formato de resposta.

Quatro pontuações de domínio são obtidas por meio desse questionário – domínio físico (7 perguntas), domínio psicológico (6 perguntas), domínio relacionamentos sociais (3 perguntas) e domínio ambiental (8 perguntas) – e elevadas correlações entre os escores dos domínios do WHOQOL-100 e do WHOQOL-BREF são encontradas, além de boa consistência interna para cada domínio.⁵ Outros 2 itens adicionais são examinados separadamente: a pergunta 1, sobre a percepção geral de qualidade de vida, e a pergunta 2, sobre a percepção geral de uma pessoa sobre sua saúde.

As pontuações do domínio são escalonadas numa direção positiva (isto é, as pontuações mais elevadas denotam uma maior qualidade de vida) e avaliam facetas como a dor, energia e sono (domínio físico); sentimentos positivos, pensamento, autoestima, imagem corporal e sentimentos negativos (domínio psicológico); relacionamentos pessoais, apoio social e atividade sexual (relacionamentos sociais) e, por último, segurança, ambiente do lar, recursos financeiros, cuidados sociais e em saúde, recreação, lazer e outros (domínio ambiental).

O escore médio de itens dentro de cada domínio é usado para calcular a pontuação do domínio. A fim de tornar as pontuações de domínio comparáveis com as pontuações utilizadas no WHOQOL-100, os escores médios são multiplicados por 4 e transformados em uma escala de 0-100.

No estudo referente a esta dissertação, observando condições operacionais, se aplicou o WHOQOL-BREF, versão em português (cujos escores finais também foram disponibilizados para a escala de 0-100), por entender que muitas variáveis abordadas por esse instrumento podem interferir, entre outros, nos transtornos de humor (ANEXO B).⁶

Como todos os participantes desta pesquisa apresentavam capacidade de leitura suficiente, o questionário foi autoadministrado, registrando-se que a sua utilização somente ocorreu mediante a permissão expressa da OMS.

4.2.2 O Mini International Neuropsychiatric Interview

A avaliação psiquiátrica foi efetivada, entre outros, por meio de aplicação em ambos os grupos da entrevista M.I.N.I. (ANEXO C).⁷

O M.I.N.I. é um questionário diagnóstico mais simples e breve (15-30 minutos) do que grande parte dos instrumentos diagnósticos padronizados amplamente utilizados em psiquiatria (seu tempo de aplicação é cerca de 50% menor que o dos demais questionários). Por essa razão e por sua confiabilidade e validade globalmente satisfatórias, a sua aplicabilidade é bastante considerável na prática clínica, apresentando sensibilidade e especificidade bastante qualificadas.⁷

Com qualidades psicométricas comparáveis às de outros questionários diagnósticos padronizados mais longos e complexos, o M.I.N.I. mostrou-se globalmente hiperinclusivo para gerar diagnósticos, especialmente no que se refere aos transtornos psicóticos, o que, entretanto, não configurava um objeto principal nesse estudo.

O M.I.N.I. é compatível com os critérios do Manuais Diagnósticos e Estatísticos de Transtornos Mentais – 3ª edição revisada e 4ª edição (DSM-III-R e DSM-IV) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – Décima Revisão (CID-10) (versões distintas) e pode ser utilizado por clínicos após um treinamento rápido (de 1h a 3h).⁸⁻¹⁰ No presente estudo, esse instrumento da versão mais atual (5.0) traduzida para o Brasil foi aplicado por 2 profissionais com especificidade de atuação na área de saúde mental, após alinhamento operacional prévio. Ambos desconheciam a condição inicial dos entrevistados no que se refere a serem portadores ou não da mutação genética e não puderam selecionar quais indivíduos seriam por eles entrevistados, se dando a aplicação da entrevista de forma aleatória, individual e em local tranquilo (Foto 2).

Foto 2 - Aplicação da entrevista M.I.N.I. por um dos profissionais da saúde mental.



Fonte: Fotografia do autor.

O M.I.N.I. é organizado em 19 módulos diagnósticos distintos que compreendem 17 transtornos do eixo I do DSM-IV, o risco de suicídio e o transtorno da personalidade antissocial. Tais módulos incrementam a sensibilidade do instrumento, sendo o M.I.N.I. utilizado em cuidados primários, ensaios clínicos, estudos investigativos iniciais que poderão ser seguidos de outros que busquem maior especificidade e estudos em que ele estará associado a outras ferramentas de caráter similar.

Sua prioridade é a exploração dos transtornos atuais e, exceto para a seção transtornos psicóticos, para todas as demais, uma ou duas questões de entrada que exploram critérios obrigatórios permitem excluir o diagnóstico em caso de respostas negativas, utilizando-se de algoritmos integrados à estrutura do questionário. Nesta pesquisa, uma ressalva a essa prática foi registrada especialmente na abordagem do preenchimento de critérios para episódio depressivo maior, na qual, pela sua importância, se explorou não apenas o período das 2 últimas semanas, mas também o período passado na busca de quadro anterior ou recorrente.

Outro aditivo à aplicação do M.I.N.I. se deu a partir da constatação por López-Laso et al. de que todos os 7 adultos com DRD clássica de sua amostra apresentaram impulsividade em escala específica, sugerindo que impulsividade nessa idade pudesse estar associada à Doença de Segawa.¹¹ Assim, se reconheceu no atual trabalho a relevância em se aprofundar a pesquisa diagnóstica do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (crianças/adolescentes e/ou adulto) nos grupos caso e controle, se adicionando a essa entrevista o módulo W do M.I.N.I. PLUS 5.0.0 (Junho, 2001), conforme ANEXO D.

Registre-se que o M.I.N.I. PLUS está destinado à avaliação mais aprofundada dos transtornos mentais ao longo da vida e na pesquisa em psiquiatria, por explorar sistematicamente todos os critérios de inclusão e de exclusão e a cronologia de 23 categorias

diagnósticas do DSM-IV, com maior ênfase especialmente no módulo transtorno psicótico, o que, conforme exposto anteriormente, não configurava o enfoque desta pesquisa. Por sua maior especificidade, esse instrumento requer maior tempo de aplicação e, mediante a possibilidade prevista de utilizar apenas algum ou alguns de seu(s) módulo(s) para um diagnóstico mais detalhado, como o selecionado (módulo W), associado aos demais módulos do M.I.N.I., essa opção configurou-se bastante eficiente.

4.2.3 O Inventário de Depressão de Beck

O BDI, criado por Aaron Beck e colaboradores em 1961, consiste em um questionário autoadministrado com 21 itens de múltipla escolha, apresentados em escala de Likert. Atualmente, o BDI é um dos instrumentos mais utilizados para detectar sintomas depressivos e medir a severidade de episódios depressivos em todo o mundo por profissionais de saúde e pesquisadores, em uma variedade de contextos clínicos e de pesquisa.¹²

Seu desenvolvimento representou um marco entre os profissionais de saúde mental que passaram a entender as cognições depressivas, ou seja, os próprios pensamentos dos pacientes, como as alterações psicopatológicas mais importantes para a mensuração do quadro clínico de depressão.¹³

O BDI avalia a depressão em indivíduos de 13 a 80 anos, a partir de sintomas que poderiam ter ocorrido nos últimos 15 dias e, com uma duração média de administração de 10 minutos, resulta em bastante eficiência.

Existem três versões da escala: a versão do BDI original, publicada em 1961 e revisada em 1978; a versão 1A e o BDI-II, publicado em 1996 e aplicado neste estudo, conforme ANEXO E.

A versão II do BDI foi reformulada por Beck e colaboradores para incluir os principais critérios clínicos para diagnosticar um episódio depressivo maior, de acordo com DSM-IV da Associação Psiquiátrica Americana (1994). Entretanto, deve-se ressaltar que esse instrumento não serve para fazer diagnóstico psiquiátrico por não envolver avaliação clínica, embora, conforme citado, seja valioso para documentar a presença de sintomas depressivos e avaliar a sua gravidade, tanto em indivíduos da população geral quanto nos pacientes deprimidos diagnosticados clinicamente.¹⁴

O BDI-II reflete a abordagem bifatorial da depressão, considerando-a como tendo dois componentes: o afetivo (humor) e o físico ou "somático" (por exemplo, perda de apetite).

Assim, o BDI-II pode ser dividido em 2 sub-escalas, que podem contribuir para determinar a causa primária da depressão do paciente.

A sub-escala afetiva contém 8 itens: pessimismo, fracasso passado, sentimentos de culpa, sentimentos de punição, autoestima, autocrítica, pensamentos ou desejos suicidas e desvalorização. A sub-escala somática consiste de 13 itens: tristeza, alterações de apetite, perda do prazer, choro, agitação, perda do interesse, cansaço ou fadiga, indecisão, perda de energia, alterações no padrão de sono, irritabilidade, dificuldade de concentração e perda de interesse por sexo.¹⁴ As duas sub-escalas são moderadamente correlacionadas a 0,57, o que sugere que os aspectos físicos e psicológicos da depressão são relacionados ao invés de completamente distintos.

O BDI-II é pontuado mediante a soma das respostas para os 21 itens. Cada item é avaliado segundo uma escala de 4 pontos que varia de 0 a 3, sendo a pontuação máxima de 63 pontos.

Como esse instrumento foi utilizado com o objetivo principal de rastrear possíveis casos de depressão, detectando assim o maior número de pessoas com esse transtorno do humor, o limiar para o ponto de corte rebaixado foi selecionado, a fim de minimizar os falsos-negativos, ou seja, aumentar a sensibilidade do teste, conforme sugestão do próprio manual.¹⁴ Assim, as categorias de intensidade de uma possível depressão foram relacionadas à pontuação total, conforme Quadro 1.

Quadro 1 - Categorização da intensidade de possível depressão a partir da pontuação total obtida no Inventário de Depressão de Beck - II

Pontuação total	Intensidade de possível depressão
0-13	Sem depressão/Mínima
14-19	Leve
20-28	Moderada
29-63	Grave

Fonte: Elaborado pelo autor com adaptações do Manual do Inventário de Depressão de Beck - II.¹⁴

Embora desenhado como um instrumento de rastreio e não como ferramenta diagnóstica, o BDI pode ser ocasionalmente utilizado por profissionais de saúde para se obter um rápido diagnóstico.

4.2.4 O Teste de Matrizes de Viena 2

O WMT-2, em sua versão brasileira, foi utilizado para a avaliação intelectual dos indivíduos dos grupos estudados.¹⁵ Trata-se de um teste de inteligência não verbal, construído segundo o modelo de inteligência proposto por Raven e seu “Teste de Matrizes Progressivas”, de acordo com o qual a capacidade de resolver problemas abstratos e perceber logicamente padrões geométricos é um aspecto do comportamento inteligente, independente de influências culturais.¹⁶ Assim, o WMT-2, o qual consiste de 18 itens, estando o exemplo introdutório replicado no ANEXO F, é capaz de realizar de forma precisa e eficiente a avaliação do raciocínio lógico, permitindo-se ter uma impressão do nível de desempenho intelectual geral individual ou coletivo por não conter itens de elevado grau de dificuldade; consequentemente, faixas de desempenho elevado não são tão bem discriminadas pela aplicação desse instrumento. O resultante do teste pode se expressar em uma eficiente medida de QI.

Deve-se registrar que, conforme força tarefa realizada por 52 renomados pesquisadores na área, a inteligência foi definida como “uma capacidade mental muito geral que, entre outras coisas, envolve a habilidade de raciocinar, planejar, resolver problemas, pensar abstratamente, compreender ideias complexas, aprender rapidamente e aprender a partir da experiência”.¹⁷ Assim, o teste permite observar a sua implicação em mais de 60 fenômenos sociais, entre eles rendimento acadêmico, saúde e nível socioeconômico alcançado.¹⁸

Nos grupos estudados a aplicação do WMT-2 foi feita em ambiente tranquilo, sem limitação de tempo, conforme registro da Foto 3.

Foto 3 - Aplicação do Teste Matrizes de Viena 2 em participantes de B., MG



Fonte: Fotografia editada do autor.

Conforme destacado, registra-se que para o WMT-2 foi observada a restrição para a faixa etária participante, o que culminou com a exclusão da análise de dados de 3 participantes do grupo Segawa (2 mulheres de 70 anos e 1 homem de 72 anos) e 4 participantes do grupo Não Segawa (2 mulheres - 71 e 72 anos - e 2 homens, sendo 1 de 72 anos e o outro 1 adolescente com 13 anos de idade).

Já que o objetivo era comparar o desempenho de sujeitos oriundos de grupos etários ou educacionais distintos, foi escolhida uma tabela normativa para a interpretação de resultados abrangente (Tabela de Normas para 14-69 anos, tempo livre, independente da escolaridade) de forma que os escores fossem passíveis de comparação. Para a interpretação do resultado bruto selecionou-se a classificação do percentil, por apresentar um grande número de níveis de liberdade para se tratar a mesma informação, sendo a média 50 e o desvio padrão (DP) 25, e trazer uma preconcepção menor por parte da população do que o habitual escore em QI. O desempenho do participante em relação à amostra de referência (N=288) pode ser determinado por meio de uma curva normal (Gauss) e também expresso no Quadro 2 a seguir.

Quadro 2 - Classificação do desempenho cognitivo a partir do escore percentílico no Teste de Matrizes de Viena 2

Percentil	Classificação do desempenho (descrição qualitativa)
Maior ou igual a 95	I – Muito superior
Entre 90 a 94	II(+) – Superior
Entre 76 e 89	II – Acima da média
Entre 51 e 75	III(+) – Médio superior
50	III – Médio
Entre 26 e 49	III(-) – Médio inferior
Entre 11 e 25	IV – Abaixo da média
Menor ou igual a 10	IV(-) – Extremamente baixa

Fonte: Waldherr K, Formann AK, Piswanger K.¹⁵

4.2.5 Avaliação subjetiva dos distúrbios do sono

Efetivou-se nos grupos caso e controle a aplicação da ESE e do PSQI, por serem ambos validados em Português para uso no Brasil.¹⁹⁻²¹

4.2.5.1 Escala de Sonolência de Epworth

A sonolência diurna excessiva tem se configurado um tema relevante na clínica do sono atualmente. O excesso de sonolência durante o dia pode comprometer o desempenho de atividades produtivas e trazer risco de acidentes em vários contextos, sendo observado em diversas doenças e condições, tais como a apneia obstrutiva do sono e narcolepsia, trabalhadores em esquema de plantão noturno e pessoas com privação parcial e crônica de sono.^{22;23}

Desenvolvido em 1991 por Murray, a ESE é um questionário autoaplicável simples, rápido (pode ser finalizado entre 2 a 3 minutos pela maioria das pessoas) e capaz de determinar uma medida geral do grau de sonolência diurna em adultos, a partir de respostas referentes à probabilidade de cochilar em 8 situações cotidianas.²⁴

A ESE sugere a possibilidade de algum distúrbio do sono tal como insônia, sonambulismo e apneia obstrutiva do sono, o qual durante a noite pode impedir o paciente de ter um sono tranquilo, reparador e consequentemente provocar sonolência durante o dia, prejudicando suas atividades. Aliás, na apneia obstrutiva do sono a sonolência diurna é um

sintoma frequente, embora muitas vezes não reconhecido, sendo essa escala o método mais utilizado para a avaliação subjetiva da gravidade da sonolência.

A ESE solicita que o avaliado classifique, em uma escala de 4 pontos (0 - 3), suas chances habituais de cochilar em cada uma das situações apresentadas recentemente. Isso requer com certa subjetividade um julgamento mental que, ao que parece, a maioria das pessoas é capaz de fazer de forma significativa. O escore total da ESE é a soma da pontuação dos 8 itens, podendo variar entre 0 e 24 pontos. Quanto maior a pontuação, maior o nível de sonolência diurna da pessoa, sendo que os escores acima de 10 sugerem o diagnóstico da sonolência diurna excessiva.²⁵ Já escores acima de 16, conforme o estudo original, foram encontrados apenas em indivíduos com narcolepsia, síndrome da apneia obstrutiva do sono moderada a grave e hipersonia idiopática.²⁴

Uma classificação propositiva do nível de sonolência diurna a partir dos escores obtidos na ESE apresenta-se no Quadro 3.

Quadro 3 - Categorização do nível de sonolência diurna a partir do escore total da Escala de Sonolência de Epworth

Escore total	Categorização da sonolência diurna
0-5	Sonolência diurna normal mais baixa
6-10	Sonolência diurna normal mais alta
11-12	Sonolência diurna excessiva leve
13-15	Sonolência diurna excessiva moderada
16-24	Sonolência diurna excessiva grave

Fonte: Johns MW.²⁶

O escore total da ESE fornece uma estimativa do nível médio de sonolência da pessoa no seu cotidiano, sem distinguir fatores influenciadores particulares para o seu resultado. Assim, ainda que esse instrumento não se configure em uma ferramenta diagnóstica específica em si, ele apresenta em seu propósito bastante consistência interna, sustentada por forte evidência científica. A esse respeito, a consistência interna, medida pelo alfa de Cronbach, foi de 0,79 e 0,76, respectivamente, para a ESE original e para a ESE versão brasileira utilizada, apresentada no ANEXO G.¹⁹

4.2.5.2 Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

A avaliação da qualidade do sono está embasada em parâmetros quantitativos, como a duração do sono, latência do sono e número de despertares, e parâmetros qualitativos subjetivos.

Objetivando sistematizar a complexa tarefa de avaliar a qualidade do sono de um indivíduo, que inclusive pode cursar com condições clínicas como distúrbios psiquiátricos e do sono, Buysse desenvolveu em 1989 um questionário padronizado autoaplicável, denominado Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, o qual estratifica esse indivíduo como “bom dormidor” ou “mau dormidor”, a partir de análise referente ao intervalo do último mês.²¹

O PSQI consiste em 19 perguntas autoavaliadas e outras 5 opcionais que devem ser respondidas por companheiros de quarto, agregando essas últimas apenas informações para o manejo clínico. As 19 questões, avaliadas cada qual em uma pontuação de 0-3, referem-se a 7 componentes: qualidade subjetiva do sono (C1), latência do sono (C2), duração do sono (C3), eficiência habitual do sono (C4), distúrbios do sono (C5), uso de medicação para dormir (C6) e disfunção diurna (C7). Uma pontuação global, que varia de 0-21, em que a maior pontuação indica a pior qualidade do sono, será obtida da soma das pontuações para esses 7 componentes. Pontuação global superior a 5 nesse índice indica grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes, qualificando esse indivíduo como “mau dormidor”.²¹

Em estudo de validação da versão brasileira do PSQI, a consistência interna do PSQI brasileiro e do original, medido pelo coeficiente alfa de Cronbach, totalizou 0,73 e 0,75, respectivamente, o que significa que cada um dos 7 componentes do questionário avaliou um aspecto particular da qualidade do sono.²⁰ Adicionalmente, uma boa permutabilidade linguística entre os questionários original e traduzido foi observada. As propriedades psicométricas adequadas da versão brasileira contribuíram para a sua utilização em grupos de indivíduos como os abordados nessa dissertação, uma vez que o próprio estudo de validação incluía a participação de pacientes deprimidos, com insônia e apneia obstrutiva do sono.²⁰ O ANEXO H apresenta o formulário utilizado no presente estudo.

4.3 Análise estatística

Para o gerenciamento e análise dos dados clínicos criou-se um banco de dados por meio do software estatístico R versão 3.3.3.

As seguintes análises estatísticas paramétricas foram aplicadas para avaliar a similaridade entre os valores das variáveis dos grupos caso e controle: teste t para a média, com cálculo do tamanho do efeito e do poder estatístico e teste t para a média ajustado por idade e sexo. No que se refere à comparação entre os grupos por meio de análises não paramétricas, foram realizados o teste de Wilcoxon (teste dos postos sinalizados, quando não se pressupõe a normalidade na distribuição das amostras), o teste de Wilcoxon ajustado por idade e sexo e o teste exato de Fisher para dados categóricos.

O teste exato de Fisher, capaz de fornecer valores exatos de significância, foi utilizado apenas na análise dos resultados do M.I.N.I., para verificar a semelhança entre pequenas amostras de variáveis classificadas em múltiplas categorias.

Em todos os testes, um nível de significância $\alpha=0,05$ foi considerado.

REFERÊNCIAS

- 1- Souza CP, Valadares ER, Trindade AL, Rocha VL, Oliveira LR, Godard AL. Mutation in intron5 of GTP cyclohydrolase 1 gene causes dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome) in a Brazilian family. *Genet Mol Res.* 2008; 7(3):687-94.
- 2- The WHOQOL Group. Development of the WHOQOL: rationale and current status. *Int J Ment Health.* 1994;23(3):24-56.
- 3- The WHOQOL Group. The development of the World Health Organization quality of life assessment instrument (the WHOQOL). In J. Orley and W. Kuyken (Eds) *Quality of Life Assessment: International Perspectives.* Heidelberg: Springer Verlag; 1994.
- 4- The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc. Sci. Med.* 1995;41:1403.
- 5- World Health Organization. Programme on Mental Health. Division of Mental Health and Prevention of Substance Abuse. WHOQOL user manual. Geneva; 1998.
- 6- Organização Mundial da Saúde. Programa de Saúde Mental da Organização Mundial da Saúde. WHOQOL - Abreviado. Versão em Português. Genebra; 1998.

- 7- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(3):106-15.
- 8- American Psychiatric Association [APA]. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. Revised (DSM-III-R). Washington (DC): APA; 1987.
- 9- American Psychiatric Association [APA]. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. (DSM-IV). Washington (DC): APA; 1994.
- 10- World Health Organization. *The International Classification of Diseases and Related Health Problems*. 10th Revision. Geneva: WHO; 1992.
- 11- López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA, Martínez-Gual E, Camino-León R, Mateos-González ME et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol.* 2011;258(12):2155-62.
- 12- Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YF. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(4):389-94.
- 13- Beck AT, Shaw B, Rush AJ, Emery G. *Terapia cognitiva da depressão*. Ribeiro V, tradutor. Rio de Janeiro: Zahar, 1982.
- 14- Gorenstein C, Wang YP, Argimon I, Werlang B. *Inventário de Depressão de Beck – BDI-II: manual; adaptação brasileira*. São Paulo: Casapsi Livraria e Editora Ltda, 2011.
- 15- Waldherr K, Formann AK, Piswanger K. *WMT-2: Teste de Matrizes de Viena: teste de inteligência não verbal escalonado segundo o modelo Rasch: manual*. Welter GMR, tradutor. São Paulo: Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia; 2014.
- 16- Carroll JB. *Human cognitive abilities: a survey of factor-analytic studies*. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 1993.
- 17- Gottfredson LS. Mainstream science on intelligence: an editorial with 52 signatures, history, and bibliography. *Intelligence.* 1994;24(1):13-23.
- 18- Colom R. O que é inteligência. In C. Flores-Mendoza & R. Colom (Eds.). Porto Alegre: Artmed; 2006.
- 19- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.
- 20- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12:70-5.

- 21- Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Bernam SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Res.* 1989;28(2):193-213.
- 22- Martikainen K, Hasan J, Urponen H, Vuori I, Partinen M. Daytime sleepiness: a risk factor in community life. *Acta Neurol Scand.* 1992;86(4):337-41.
- 23- Rizzo GN. Drowsy driving in the South of Brazil. *Sleep.* 1999;22 (Suppl 1): 304.
- 24- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
- 25- Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.* 2000;9(1):5-11.
- 26- Johns MW. (2017). Epworth Sleepiness Scale. [publicação online]; 2017 [acesso em 14 nov 2017]. Disponível em: <http://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO (Artigo original – Avaliação neuropsiquiátrica e do sono em uma família brasileira acometida pela Doença de Segawa)

RESUMO

Este artigo trata das manifestações não motoras da Doença de Segawa (*DYT5a*), ou distonia responsiva à dopamina (DRD) clássica, enfermidade rara que na maioria dos casos se manifesta inicialmente na infância. Mediante o limitado número de estudos afins na literatura internacional e a variabilidade de seus resultados, este trabalho objetiva aprimorar o conhecimento sobre a sintomatologia da *DYT5a*, contribuindo para uma possível redefinição dos percentuais de sua expressividade variável e penetrância incompleta. A partir de uma paciente com sintomas de diplegia espástica desde 1 ano de idade, somente diagnosticada com *DYT5a* aos 13 anos, foram identificadas em estudo anterior 19 pessoas da família da probanda com mutação IVS5+3insT no gene *GCH1*, dentre 63 familiares estudados. No presente estudo transversal comparativo propôs-se avaliar sintomas não motores de todos os casos dessa família identificados com a mutação, tendo como controle um grupo intrafamiliar de pessoas sem *DYT5a*. A avaliação dos grupos pelo Inventário de Depressão de Beck - II, Teste de Matrizes de Viena 2, Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh não trouxe evidências estatisticamente significantes de diferenças de prevalências das condições pesquisadas entre os grupos, quando aplicados os testes estatísticos. Entretanto, a aplicação do M.I.N.I./M.I.N.I. PLUS e do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde evidenciou que uma possível discussão sobre percentuais de expressividade variável e da penetrância incompleta da *DYT5a* seja pertinente em função de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na prevalência de alguns distúrbios ou sintomas não motores, encontrando-se nos indivíduos com *DYT5a*: pior percepção sobre o quão seguro se sentem em suas vidas diárias, menor grau de satisfação consigo mesmos e com suas relações pessoais, e mais elevada prevalência de passado de episódio depressivo maior. Paradoxalmente, mais altas prevalências de transtorno de ansiedade generalizada (23,81%, $p=0,0500$) e de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância (28,57%, $p=0,0241$) foram observadas no grupo controle, com ocorrência dessas condições apenas em indivíduos sem DRD, sugerindo possivelmente mais resiliência para esses transtornos no grupo com *DYT5a*, ou viés pelo maior uso de psicofármacos e de L-Dopa nessa população. Por fim, alguns achados sugerem possíveis associações entre o grupo Segawa e algumas outras condições, tais como maior prevalência

na utilização de medicamentos crônicos (94,12%) e psicotrópicos (52,94%, excetuando-se a L-Dopa) e elevadas prevalências de sintomas de quadro depressivo atual (41,18%), sonolência excessiva diurna (47,06%) e qualidade de sono pobre (58,82%) nesse grupo, embora para essas altas taxas não se possa afastar a hipótese de fator desconhecido intrafamiliar. Ainda que essas últimas associações não sejam específicas ou acompanhadas de diferenças estatísticas entre os grupos, elas precisam ser consideradas para o manejo clínico dos pacientes investigados.

Palavras-chave: Distúrbios distônicos. Transtornos do sono-vigília. Transtornos mentais.

ABSTRACT

This work addresses the non-motor manifestations of Segawa's Disease (*DYT5a*), or classical dopa-responsive dystonia (DRD), a rare disease that in most cases manifests initially in childhood. Due to the limited number of related studies in the international literature and the variability of its results, this study aims to improve knowledge about the *DYT5a* symptomatology, contributing to a possible redefinition of variable expressivity and incomplete penetrance rates of this illness. Starting from a patient with symptoms of spastic diplegia since 1 year old, only diagnosed as *DYT5a* at age 13, a previous study identified 19 people from the proband family with IVS5 + 3insT mutation in the *GCH1* gene, among 63 individuals studied. At the present comparative cross-sectional study it was proposed to evaluate the non-motor symptoms of all the family cases identified with the mutation, having as control an intrafamilial group of people without the *DYT5a*. The assessment of the groups by the Beck Depression Inventory - II, the Wiener Matrizen Test 2, the Epworth Sleepiness Scale and the Pittsburgh Sleep Quality Index did not bring statistically significant evidence of differences in the prevalence of the surveyed conditions between the groups, when statistical tests were applied. However, the application of the M.I.N.I./M.I.N.I. PLUS and the World Health Organization Quality of Life – BREF instrument evidenced that a possible discussion about the percentages of variable expressiveness and incomplete penetrance of *DYT5a* is relevant due to statistically significant differences between the groups in the prevalence of some disorders or non-motor symptoms, being found in individuals with *DYT5a*: worse perception about how safe they feel in their daily lives, less satisfaction with themselves and their personal relationships, and higher prevalence of past major depressive episodes. Paradoxically, higher prevalence of generalized anxiety disorder (23.81%, $p=0.0500$) and

attention deficit hyperactivity disorder in childhood (28.57%, $p=0.0241$) were observed in the control group, with occurrence of these conditions only in individuals without DRD, suggesting probably more resilience to these disorders in the group with *DYT5a*, or bias due to the greater use of psychotropic drugs and L-Dopa by this population. Finally, some findings suggest possible associations between the Segawa group and some other conditions, such as bigger prevalence of use of chronic medications (94.12%) and psychotropic medicines (52.94%, excluding L-Dopa) and high prevalence of current depressive symptoms (41.18%), excessive daytime sleepiness (47.06%) and poor sleep quality (58.82%) in this group, although for these high rates the hypothesis of an unknown intrafamilial factor cannot be ruled out. Even that these latter associations are not specific or accompanied by statistical differences between the groups, they need to be considered for the clinical management of the investigated patients.

Keywords: Dystonic disorders. Sleep wake disorders. Mental disorders.

Introdução

A Doença de Segawa, conhecida como distonia responsiva à dopamina (DRD) clássica ou, inicialmente, distonia progressiva hereditária com variação diurna, foi descrita pela primeira vez por Segawa e colaboradores, no início da década de 70.¹ A caracterização clínica do seu conjunto de sinais e sintomas, a qual lhe qualificou a ser chamada de Síndrome de Segawa é fundamentada classicamente pelo aparecimento na infância ou adolescência de distúrbios de postura e locomoção motora com acentuada variação durante o dia, ocorrência simultânea ou tardia de parkinsonismo e por uma resposta excelente ao tratamento com baixas doses de L-Dopa.²

Na maioria dos casos, as manifestações clínicas têm início na infância com distonia, mais frequentemente nos membros inferiores.³ Em cerca de 75% dos casos, ocorre um agravamento dos sintomas no transcorrer do dia. Apesar de menos comum, o surgimento da doença pode ocorrer até mesmo na fase adulta. Em geral, os sinais e sintomas são menos graves em pacientes nos quais a doença surge tardiamente.⁴ Durante a infância, a Doença de Segawa pode se apresentar com um fenótipo semelhante ao de uma paralisia cerebral atípica e, por isso, cerca de 24% dos pacientes com DRD são erroneamente diagnosticados como portadores de paralisia cerebral; já na idade adulta, parkinsonismo pode ser o principal ou o único sintoma.⁵

A Doença de Segawa é uma doença rara e sua prevalência é de cerca de 1-9 casos em cada 1 milhão de indivíduos.⁶ No entanto, essa taxa provavelmente ainda é subestimada por ao menos duas razões: primeiro, a doença tem sido mais reconhecida somente nos últimos anos e ainda não é corretamente diagnosticada; segundo, muitos sinais e sintomas não são graves o bastante para que os pacientes procurem assistência médica.⁷

O curso natural da doença é progressivo nos primeiros anos até um determinado momento, quando então, se estabiliza.⁸ O tratamento com ingestão oral de doses relativamente baixas de L-Dopa/carbidopa (60 mg/dia) ocasiona uma melhora significativa ou a resolução, na grande maioria dos pacientes com a Doença de Segawa e em um período de poucas semanas, dos sintomas motores, com manutenção dos benefícios ao longo do tempo.

Entretanto, ainda que o papel do metabolismo alterado da dopamina na patogênese da disfunção motora na DRD seja conhecido e essa revertida com a reposição terapêutica dessa substância, as consequências das possíveis deficiências de síntese desse e de outros neurotransmissores envolvidos (serotonina e noradrenalina) na patogênese de distúrbios não motores na *DYT5a* têm recebido menos atenção.

Este estudo objetiva aprimorar o conhecimento sobre a sintomatologia da Doença de Segawa, atualmente conhecida como Distonia 5a ou *DYT5a*, detalhando não os seus sintomas motores, foco principal das publicações desde a década de 70, mas sim os aspectos não motores dessa enfermidade. Por meio dos resultados da aplicação de entrevista e questionários para uma avaliação neuropsiquiátrica e dos distúrbios do sono, espera-se responder à hipótese da existência de diferenças estatisticamente significantes de prevalências de algumas condições neuropsiquiátricas e do sono entre indivíduos com a Doença de Segawa e pessoas não acometidas por essa enfermidade, contribuindo para as discussões sobre uma possível redefinição dos percentuais de expressividade variável e da penetrância incompleta da *DYT5a*.

Metodologia

Trata-se de um estudo transversal quantitativo, comparativo, com grupo caso e grupo controle, realizado entre o período de março de 2016 a novembro de 2017.

Amostras do estudo / critérios de inclusão

Os grupos foram constituídos dentre os 63 indivíduos de uma família acometida pela Doença de Segawa, com mutação IVS5+3insT no *GCH1*, avaliada anteriormente em pesquisa

de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Genética do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).⁹

Dos 63 familiares investigados, 19 (30,16%) eram portadores da mutação analisada, sendo 15 (78,95%) do sexo feminino e 4 (21,05%) do sexo masculino, e 44 (69,84%) não portadores do gene mutado.

Por ocasião da efetivação desse trabalho, 4 indivíduos (6,35%) haviam falecido, sendo 2 (50%) portadores da mutação – 1 mulher e 1 homem – e 2 (50%) não portadores. Adicionalmente, por questões operacionais, foram excluídos outros 3 (4,76%) indivíduos que se mudaram do Estado de Minas Gerais (MG), sendo todos esses últimos não portadores, o que resultou, em uma exclusão automática de 7 (11,11%) dos 63 possíveis participantes da pesquisa.

Após convite aos 56 indivíduos investigados que residiam em MG (17 portadores da mutação e 39 não portadores), o grupo caso foi formado inicialmente pela totalidade desses 17 pacientes que cumpriam os seguintes critérios: ter o diagnóstico genético confirmado de Síndrome de Segawa por mutação IVS5+3insT no *GCH1*, residir em MG e aceitar expressamente participar da pesquisa. Esses 17 indivíduos foram a base desse grupo em todas as avaliações realizadas: desde a inicial, que constou da aplicação do questionário de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (OMS), até as demais, detalhadas a seguir, e que ocorreram cerca de 30 dias após a primeira. A exceção se deu com o Teste de Matrizes de Viena 2, para o qual há restrições de faixa etária participante, o que culminou com a constituição de 14 indivíduos do grupo caso.

Já o grupo controle foi constituído em um primeiro momento, referente à sensibilização dos possíveis participantes e à aplicação do questionário de qualidade de vida, por 34 (87,18%) dos 39 familiares não portadores da mutação. Em comum, esses 34 indivíduos haviam cumprido os seguintes requisitos: ter realizado a pesquisa genética específica para a mutação do gene familiar e essa haver sido negativa, e, como no grupo anterior, residir em MG e aceitar expressamente a participação na pesquisa.

Após momento inicial, que contou com a extensão de convite para participar das demais intervenções, 21 (61,76%) dos 34 indivíduos não portadores da mutação aceitaram participar das avaliações subsequentes, constituindo-se esses o grupo controle para a maioria das avaliações realizadas. Novamente, a exceção ocorreu com o Teste de Matrizes de Viena 2, para o qual as restrições de faixa etária participante resultaram na constituição desse grupo com 17 indivíduos.

Deve-se ressaltar que a inserção dos participantes na pesquisa ocorreu mediante a autorização obtida com a assinatura dos devidos “Termos de Consentimento Livre e Esclarecido” (TCLE) e/ou “Termos de Assentimento Livre e Esclarecido” (TALE), submetidos ao parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e aprovados, assim como o referente projeto de pesquisa.

Os instrumentos de avaliação utilizados

Observando condições operacionais, para se sistematizar a análise referente à qualidade de vida dos participantes, se aplicou o Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS (WHOQOL-BREF), versão em Português, cujos escores finais também foram disponibilizados para a escala de 0-100, por entender que muitas variáveis por ele abordadas podem interferir, entre outros, nos transtornos de humor.¹⁰

A avaliação neuropsiquiátrica foi efetivada, entre outros, por meio de aplicação em ambos os grupos da entrevista M.I.N.I. (*Mini International Neuropsychiatric Interview*), versão 5.0, validada em Português, a qual considera o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição (DSM-IV).¹¹ Por ser um questionário diagnóstico mais simples e breve do que grande parte dos instrumentos diagnósticos padronizados utilizados em psiquiatria, com confiabilidade e validade globalmente satisfatórias, além de sensibilidade e especificidade bastante qualificadas, no presente estudo, esse instrumento foi selecionado para aplicação realizada por 2 profissionais da área de saúde mental, após alinhamentos operacionais prévios. Ambos desconheciam a condição inicial dos entrevistados no que se referia a esses serem portadores ou não da mutação genética e não puderam selecionar quais indivíduos seriam por eles entrevistados, se dando a aplicação do questionário de forma aleatória.

Como a prioridade do M.I.N.I. é a exploração dos transtornos atuais, especialmente na abordagem do preenchimento de critérios para episódio depressivo maior, pela sua importância, se explorou não apenas o período das 2 últimas semanas, mas também o período passado na busca de quadro anterior ou recorrente.

Outro aditivo à aplicação do M.I.N.I. se deu a partir do estudo de López-Laso et al. que encontrou que os 7 adultos (100% de sua amostra dessa faixa etária) com DRD clássica mostraram impulsividade em escala específica, sugerindo que impulsividade nessa idade pudesse estar associada à Doença de Segawa.¹² Assim, se reconheceu no atual trabalho a relevância em se aprofundar a pesquisa diagnóstica do transtorno de déficit de

atenção/hiperatividade (crianças/adolescentes e/ou adulto) nos grupos caso e controle, se adicionando a essa entrevista o módulo W do M.I.N.I. PLUS 5.0.0 (Junho, 2001). Essa configuração mista dos instrumentos M.I.N.I. e módulo W do M.I.N.I. PLUS mostrou-se bastante eficiente, especialmente no quesito tempo de aplicação.

O Inventário de Depressão de Beck (BDI), criado por Aaron Beck e colaboradores em 1961, foi a base para o instrumento selecionado para detectar sintomas depressivos e medir a severidade desses episódios nos grupos estudados, conforme ampla prática em todo o mundo. Consistindo em um questionário autoadministrado, validado em Português, em sua terceira versão, o Inventário de Depressão de Beck – II (BDI-II) com 21 itens de múltipla escolha, apresentados em escala de Likert, foi aplicado em ambos os grupos.¹³

Como esse instrumento foi utilizado com o objetivo de rastrear possíveis casos de depressão, detectando assim o maior número de pessoas com esse transtorno do humor, o limiar para o ponto de corte rebaixado foi selecionado, a fim de minimizar os falsos-negativos, ou seja, aumentar a sensibilidade do teste, conforme sugestão do próprio manual.¹⁴

O Teste de Matrizes de Viena 2 (WMT-2), em sua versão brasileira, foi utilizado para a avaliação intelectual dos indivíduos dos grupos estudados.¹⁵ Trata-se de um teste de inteligência não verbal, construído segundo o modelo de inteligência proposto por Raven e seu “Teste de Matrizes Progressivas”, de acordo com o qual a capacidade de resolver problemas abstratos e perceber logicamente padrões geométricos é um aspecto do comportamento inteligente, independente de influências culturais.¹⁶ Já que o objetivo era comparar o desempenho de sujeitos oriundos de grupos etários ou educacionais distintos, foi escolhida uma tabela normativa para a interpretação de resultados abrangente (Tabela de Normas para 14-69 anos, tempo livre, independente da escolaridade) de forma que os escores fossem passíveis de comparação. Para a interpretação do resultado bruto selecionou-se a classificação do percentil, por apresentar um grande número de níveis de liberdade para se tratar a mesma informação, sendo a média 50 e o desvio padrão (DP) 25, e trazer uma preconcepção menor por parte da população do que o habitual escore em quociente intelectual (QI).

Para a avaliação subjetiva dos distúrbios do sono, se efetivou nos grupos caso e controle a aplicação da Escala de Sonolência Epworth (ESE) e do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), também por serem ambos validados em português para uso no Brasil.¹⁷⁻¹⁹

Desenvolvido em 1991 por Murray, a ESE é um questionário autoaplicável simples, rápido e capaz de determinar uma medida geral do grau de sonolência diurna em adultos, a partir de respostas referentes à probabilidade de cochilar em 8 situações cotidianas.²⁰

A ESE sugere a possibilidade de ocorrência de algum distúrbio do sono que durante a noite pode impedir o paciente de ter um sono tranquilo, reparador e consequentemente provocar sonolência durante o dia, prejudicando suas atividades. Para tal, a ESE solicita que o avaliado classifique, em uma escala de 0-3, suas chances habituais de cochilar em cada uma das situações apresentadas recentemente. O escore total da ESE é a soma da pontuação dos 8 itens, podendo variar entre 0-24 pontos. Quanto maior a pontuação, maior o nível de sonolência diurna da pessoa, sendo que os escores acima de 10 sugerem o diagnóstico da sonolência diurna excessiva.²¹

Objetivando sistematizar a complexa tarefa de avaliar a qualidade do sono de um indivíduo, que inclusive pode cursar com condições clínicas como distúrbios psiquiátricos e do sono, Buysse desenvolveu em 1989 o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), um questionário padronizado autoaplicável, também validado em português, o qual estratifica esse indivíduo como “bom” ou “mau dormidor”, a partir de análise referente ao intervalo do último mês.¹⁹

No PSQI, uma pontuação global, que varia de 0-21 e na qual a maior pontuação indica a pior qualidade do sono, é obtida da soma das pontuações de 7 componentes avaliados. Pontuação global superior a 5 nesse índice indica grandes dificuldades em pelo menos 2 componentes ou dificuldades moderadas em mais de 3 componentes, qualificando esse indivíduo como “mau dormidor”.¹⁹

As propriedades psicométricas adequadas da versão brasileira contribuíram para a utilização do PSQI em grupos de indivíduos como os abordados nesse estudo, uma vez que o próprio estudo de validação nacional incluía a participação de pacientes deprimidos, com insônia e com apneia obstrutiva do sono.¹⁸

Análise estatística

Para o gerenciamento e análise dos dados clínicos criou-se um banco de dados por meio do software estatístico R versão 3.3.3.

As seguintes análises estatísticas paramétricas foram aplicadas para avaliar a similaridade entre os valores das variáveis dos grupos caso e controle: teste t para a média, com cálculo do tamanho do efeito e do poder estatístico e teste t para a média ajustado por

idade e sexo. No que se refere à comparação entre os grupos por meio de análises não paramétricas, foram realizados o teste de Wilcoxon (testes dos postos sinalizados, quando não se pressupõe a normalidade na distribuição das amostras), o teste de Wilcoxon ajustado por idade e sexo e o teste exato de Fisher para dados categóricos.

O teste exato de Fisher, capaz de fornecer valores exatos de significância, foi utilizado na análise dos resultados do M.I.N.I., para verificar a semelhança entre pequenas amostras de variáveis classificadas em múltiplas categorias.

Em todos os testes, um nível de significância $\alpha=0,05$ foi considerado.

Resultados

No que diz respeito à estatística descritiva, os resultados de algumas variáveis já foram apresentados no item Amostra do estudo / critérios de inclusão.

Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS

A constituição dos grupos Não Segawa (n=34) e Segawa (n=17) na execução do WHOQOL-BREF apresentou média para idade da amostra total de 43,63 anos, com DP dessa amostra de 18,06 anos e variações descritivas entre os grupos conforme Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização dos grupos estudados e da amostra total na aplicação do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS por sexo (frequência e percentual) e idade (em anos)

Caracterização	Amostra (n)		
	Grupo Não Segawa (34)	Grupo Segawa (17)	Total (51)
Sexo feminino	23 (67,65%)	14 (82,35%)	37
Sexo masculino	11 (32,35%)	3 (17,65%)	14
Média para a idade	40,97	48,94	43,63
Desvio padrão para a idade	17,54	18,43	18,06

Fonte: elaborada pelo autor.

Em uma escala de 0-5, na análise conjunta dos grupos, os resultados dos indivíduos avaliados apresentaram para a questão 1 “Como você avaliaria a sua qualidade de vida?” uma média pontual de 3,84 e uma mediana de 4,00, o que significa uma qualidade de vida

classificada como “nem ruim nem boa” a “boa” para a média e “boa” para a mediana. Por sua vez, a questão 2, que aborda “O quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?”, apontou para a totalidade dos indivíduos pesquisados uma média de 3,55 pontos, com a mesma mediana da questão 1, o que significaria um nível de satisfação de “nem satisfeito nem insatisfeito” a “satisfeito” para a média e “satisfeito” para a mediana, patamar comparável ao da questão 1.

Com uma média de 2,69 pontos e mediana de 3,00, os resultados conjuntos dos grupos para a pergunta 4 “Nas 2 últimas semanas o quanto você precisa de um tratamento médico para levar a sua vida diária?” estavam compreendidos entre as classificações referentes às respostas de “muito pouco” (2) a “mais ou menos”(3).

Uma vez que classicamente os sintomas motores são os mais destacados na DRD, chamam atenção as respostas conjuntas para os grupos referentes à questão 15 “Quão bem você é capaz de se locomover?” cuja média e mediana foram altas, respectivamente 4,35 e 5,00 pontos, o que classificaria esses resultados minimamente como bom para a média e muito bom para a sua mediana.

Outro destaque deve ser dado à pergunta 16 “O quão satisfeito(a) você está com o seu sono?”, cujas respostas corresponderam a uma média de 3,35 e mediana de 3,00, valores esses com classificação mais próxima ou exata ao do estrato “nem satisfeito nem insatisfeito”. Igual importância deve ser dada aos resultados da questão 26 “Nas 2 últimas semanas, com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade e depressão?”, cuja média encontrada foi de 2,82, com mediana de 3,00, representando respostas conjuntas para os grupos como “algumas vezes” a “frequentemente”.

Dentre os 4 domínios do teste WHOQOL-BREF (físico, psicológico, relacionamentos sociais e ambiental) destacaram-se na análise conjunta dos resultados dos grupos, em uma escala de 0-100, valores de média e mediana similares, variando respectivamente de 62,14 a 68,20 e 67,00 a 69,00.

Por último, a qualidade de vida geral dos indivíduos pesquisados, expressa em um escore de 0-20, apresentou valores conjuntos de média e de mediana para a amostra total dos entrevistados dos grupos, de 14,78 e 16,00, respectivamente, com ênfase em resultados similares para as questões prioritárias da avaliação já citadas, questões 1 e 2, com médias respectivas de 71,08 e 63,73 e ambas as medianas de 75,00 na escala de 0-100. Para essas últimas variáveis (questões 1 e 2), as médias e DP entre os grupos tiveram pequena variação.

Aplicando o teste t, valores de $p \leq 0,05$ no estudo comparativo entre os grupos foram encontrados para as seguintes variáveis: a) questão 4 ($p=0,0098$), referente à pergunta “O quanto você precisa de algum tratamento médico em sua vida diária nas 2 últimas semanas?”,

com média maior no grupo Segawa do que no grupo Não Segawa (3,24 – classificação mais próxima da resposta referente a “mais ou menos” versus 2,41 – classificação mais próxima à resposta referente a “muito pouco”); b) questão 8 ($p=0,0397$), referente à pergunta “O quão seguro(a) você se sente em sua vida diária nas 2 últimas semanas?”, com média maior no grupo Não Segawa do que no grupo Segawa (3,68 - classificação mais próxima da resposta referente a “bastante” versus 3,06 - classificação mais próxima da resposta referente a “mais ou menos”); c) questão 19 ($p= 0,0454$), referente à pergunta “O quão satisfeito(a) você está consigo mesmo(a) nas 2 últimas semanas?”, com média maior no grupo Não Segawa (3,68 - classificação mais próxima da resposta referente a “satisfeito” - versus 3,12 - classificação mais próxima da resposta referente a “nem satisfeito nem insatisfeito”) e d) domínio físico ($p=0,0371$ para a escala 0-100, com resultado similar encontrado para a escala 0-20), com média maior no grupo Não Segawa (68,47 versus 59,24). Para os 4 valores de p citados os tamanhos dos efeitos foram respectivamente 0,7909, 0,7120, 0,6543 e 0,6092 e os valores do poder estatístico para o teste t foram respectivamente 0,7422, 0,6516, 0,5790 e 0,5203.

O teste t ajustado por idade e sexo traz as mesmas variáveis referentes às questões 4, 8 e 19, além do domínio físico, com diferenças estatísticas significantes e valores de p respectivos de 0,0222, 0,0431, 0,0445 e 0,0478.

No teste de Wilcoxon, valores de p estatisticamente significantes foram encontrados para as mesmas questões 4, 8 e 19 (respectivamente 0,0086, 0,0161 e 0,0215) e também para a questão 20 ($p=0,0292$), referente à pergunta “O quão satisfeito(a) você está com as suas relações pessoais?”, com média maior no grupo Não Segawa (3,91 - classificação mais próxima da resposta referente a “satisfeito” - versus 3,53 do grupo Segawa – com classificação relativamente mais próxima da resposta referente a “nem satisfeito nem insatisfeito” que a classificação da média anterior). Como encontrado nos testes estatísticos anteriores, um valor de $p \leq 0,05$ foi alcançado por meio dessa análise para o domínio físico na escala de 0-100 ($p=0,0314$).

Finalmente, o mesmo teste de Wilcoxon, agora ajustado por idade e sexo, apresentou valores de $p \leq 0,05$ para as variáveis referentes às mesmas questões 4, 8 e 19 e adicionalmente também para a questão 3, referente à pergunta “Nas 2 últimas semanas em que medida você acha que a sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?”, com média maior no grupo Não Segawa do que no grupo Segawa, embora ambas se aproximem do valor referente à mesma classificação “muito pouco”. Similarmente aos resultados dos outros testes, também se observou valor de $p \leq 0,05$ para o domínio físico na escala de 0-100 no teste de Wilcoxon ajustado por idade e sexo, conforme Tabela 2.

Tabela 2 - Médias dos grupos estudados para as variáveis do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS, cujos valores comparativos de p foram estatisticamente significantes no teste de Wilcoxon ajustado por idade e sexo

Variáveis	Média Grupo Não Segawa	Média Grupo Segawa	Valor de p
Questão 3	2,32	1,88	0,0455
Questão 4	2,41	3,24	0,0219
Questão 8	3,68	3,06	0,0345
Questão 19	3,68	3,12	0,0489
Domínio físico (0-100)	68,47	59,24	0,0363

Fonte: elaborada pelo autor.

Os demais domínios do WHOQOL-BREF não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos pesquisados, conforme Tabela 3.

Tabela 3 - Caracterização dos resultados dos domínios psicológico, relacionamentos sociais e ambiental do Instrumento de Avaliação Abreviado de Qualidade de Vida da OMS aplicado, por grupo estudado, em escala 0-100

Domínio	Grupo Não Segawa		Grupo Segawa		Valor de p
	Média	DP	Média	DP	
Psicológico	64,41	17,09	57,59	15,12	0,1547
Relacionamentos sociais	67,85	17,18	61,82	12,81	0,1665
Ambiental	68,59	11,00	67,41	12,87	0,7494

Fonte: elaborada pelo autor. Legenda: DP = Desvio padrão.

Mini International Neuropsychiatric Interview

Para os resultados que se seguem, à exceção do teste de avaliação intelectual WMT-2, na execução do M.I.N.I., do BDI-II e dos testes de avaliação subjetiva do sono ESE e PSQI, a constituição dos grupos Não Segawa e Segawa, apresentando os mesmos indivíduos e tamanho amostral, obteve média e DP para idade da amostra total de 45,76 e 18,95 anos respectivamente, com as caracterizações dos grupos conforme a Tabela 4.

Tabela 4 - Caracterização dos grupos estudados e da amostra total na aplicação dos testes M.I.N.I., Inventário de Depressão de Beck – II, Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh, por sexo (frequência e percentual) e idade (em anos)

Caracterização	Amostra (n)		
	Grupo Não Segawa (21)	Grupo Segawa (17)	Total (38)
Sexo feminino	12 (57,14%)	14 (82,35%)	26
Sexo masculino	9 (42,86%)	3 (17,65%)	12
Média para a idade	43,19	48,94	45,76
Desvio padrão para a idade	19,41	18,43	18,95

Fonte: elaborada pelo autor.

O teste exato de Fisher demonstrou que o estudo comparativo das seguintes variáveis entre os grupos apresentava valor de $p \leq 0,05$, configurando uma probabilidade pequena das diferenças terem sido encontradas ao acaso: episódio depressivo maior passado ($p=0,0458$), com 10 diagnósticos realizados em 17 indivíduos do grupo Segawa (prevalência de 58,82% nos indivíduos desse grupo) e 5 diagnósticos em 21 indivíduos do grupo Não Segawa investigados (prevalência de 23,81% nos indivíduos Não Segawa); transtorno de ansiedade generalizada ($p=0,0500$) com todos os 5 casos diagnosticados somente nos indivíduos do grupo Não Segawa (prevalência de 23,81% nesse grupo) e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade na infância ($p=0,0241$) com todos os 6 casos diagnosticados apenas em indivíduos do grupo Não Segawa (prevalência de 28,57%), conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Frequência e prevalência de diagnósticos de distúrbios neuropsiquiátricos sugeridos pelo M.I.N.I. / M.I.N.I. PLUS nos grupos estudados, com respectivos valores de p comparativos estatisticamente significantes ($p \leq 0,05$)

Variáveis	Grupo Não Segawa (n=21)	Grupo Segawa (n=17)	Valor de p
EDM PASS	5 (23,81%)	10 (58,82%)	0,0458
TAG	5 (23,81%)	0 (0%)	0,0500
TDAH INF	6 (28,57%)	0 (0%)	0,0241

Fonte: elaborada pelo autor. Legenda: EDM PASS = Episódio depressivo maior passado; TAG = Transtorno de ansiedade generalizado e TDAH INF = Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade na infância.

Inventário de Depressão de Beck

Ao compararmos as médias das variáveis do teste BDI-II “componente afetivo”, “componente físico” e “escore bruto” entre os grupos Segawa e Não Segawa, bastante homogeneidade foi encontrada. Por exemplo, os escores brutos dos grupos Segawa e Não Segawa foram respectivamente 13,24 e 13,52, o que significaria em ambos os grupos, valores limítrofes entre possível “sem depressão/depressão mínima” (0-13) e possível “depressão leve” (14-19), de acordo com as classificações e ponto de corte utilizados. A distribuição percentual dos escores brutos dos participantes de cada grupo, conforme as classificações utilizadas no BDI-II nesse estudo estão expressas na Tabela 6.

Tabela 6 - Distribuição de frequência e percentual dos participantes dos grupos estudados a partir do escore bruto obtido e categorização utilizada no teste Inventário de Depressão de Beck – II

Escore bruto e categorização de intensidade de possível depressão no BDI-II	Grupo Não Segawa (n=21)	Grupo Segawa (n=17)	Total (n=38)
0-13 (Sem depressão/Mínima)	12 (57,14%)	10 (58,82%)	22 (57,90%)
14-19 (Leve)	4 (19,05%)	2 (11,77%)	6 (15,79%)
20-28 (Moderada)	2 (9,52%)	5 (29,41%)	7 (18,42%)
29-63 (Grave)	3 (14,29%)	0 (0,00%)	3 (7,89%)

Fonte: Elaborada pelo autor. **Legenda:** BDI-II = Inventário de Depressão de Beck - II

A partir da Tabela 6, o BDI-II por meio dos pontos de corte utilizados, sugeriu uma prevalência de 41,18% de quadro depressivo (intensidade leve, moderada ou grave) no grupo Segawa, prevalência essa bem próxima da obtida no grupo Não Segawa, que foi de 42,86%.

O teste t não demonstrou p com significância estatística em nenhuma comparação entre as variáveis dos grupos estudados no BDI-II. O valor de p mais próximo de 0,05 ocorreu na questão 9 ($p=0,1635$), com o maior tamanho do efeito estatístico (0,5459) e o maior poder do teste (0,3704) baixos. Também no teste t ajustado por idade e sexo, a mesma situação sem significância foi encontrada, com o valor de p mais próximo de 0,05 ocorrendo na questão 7 ($p=0,1102$). Situação similar também foi encontrada nos testes Wilcoxon, com valores de p mais próximos de 0,05 nas questões 9 ($p=0,1935$) e 11 ($p=0,1353$), e Wilcoxon ajustado por idade e sexo, com o menor resultado de p encontrado na questão 12 ($p=0,1583$).

Teste Matrizes de Viena 2

Pelo critério de idade previsto na metodologia do teste (14-69 anos), 17 indivíduos do grupo Não Segawa e 14 do grupo Segawa tiveram sua participação avaliada. Como resultado, a constituição dos grupos na execução do WMT-2 apresentou média para idade da amostra total de 41,94 anos, com DP de 16,25 anos e caracterizações dos grupos conforme Tabela 7.

Tabela 7 - Caracterização dos grupos estudados e da amostra total na aplicação do Teste Matrizes de Viena 2, por sexo (frequência e percentual) e idade (em anos)

Caracterização	Amostra (n)		
	Grupo Não Segawa (17)	Grupo Segawa (14)	Total (31)
Sexo feminino	10 (58,82%)	12 (85,71%)	22
Sexo masculino	7 (41,18%)	2 (14,29%)	9
Média para a idade	39,94	44,36	41,94
Desvio padrão para a idade	15,83	17,01	16,25

Fonte: elaborada pelo autor.

Em uma escala de 0-18, o escore bruto médio da amostra total dos grupos para parâmetro do nível de desempenho intelectual geral foi de 10,81 e a mediana de 11,00, com 2 valores máximos alcançados, ambos no grupo Não Segawa, e o valor mínimo de 1,00, em um indivíduo do grupo Segawa.

A análise consolidada dos indivíduos dos grupos pesquisados permite observar que o grau de percentil médio do teste foi de 50,87, o que daria uma classificação de desempenho médio (III) a partir do escore percentílico proposto para o teste, com uma mediana encontrada de 49,00. Conforme essa estratificação, um quarto da amostra dos participantes alcançou grau percentílico superior ou igual a 80, o que classificaria o seu desempenho minimamente como acima da média (II) em relação à amostra de referência, e, em outro extremo, o primeiro quartil apresentou grau percentílico de até 29, com classificação de desempenho prioritariamente localizada abaixo da média ou extremamente baixa.

Comparando os grupos estudados, a média percentílica para a amostra Não Segawa foi de 52,71, com DP de 33,21; já para a amostra Segawa essa média foi pouco menor (48,64), assim como o seu DP (27,63). Nenhum valor de p estatisticamente significativo foi observado mediante análise das variáveis dessa avaliação por meio do teste t (com muito baixos tamanhos de efeito e poder estatístico para o teste) ou por meio do teste de Wilcoxon, inclusive ajustando-os por idade e sexo.

Uma análise de prevalência permite concluir que no grupo Não Segawa 29,41% dos pesquisados apresentaram classificação de desempenho no WMT-2 abaixo da média ou extremamente baixa (percentil $\leq$ 25), versus 14,29% dos participantes do grupo Segawa.

Escala de sonolência de Epworth

No resultado consolidado da amostra total dos participantes destaque deve ser dado às questões 2 e 5 (“Qual é a probabilidade de você cochilar vendo TV?” e “Qual é a probabilidade de cochilar deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem?”), respectivamente), cujas situações evocaram maior potencial de sonolência diurna e para as quais as médias das respostas foram, nessa ordem, 2,03 e 2,47, em uma escala de 0-3. Para a questão 2 a mediana foi 2 e o terceiro quartil 3; já para a questão 5 a mediana e terceiro quartil alcançaram o valor de 3 pontos.

Com valores individuais variando de 2 a 18, a média do escore bruto da amostra total dos grupos participantes foi de 10,08, com mediana 11,00, sendo esses valores encontrados considerados limítrofes para uma escala de sono anormal (>10). As médias e DP para as variáveis das amostras Não Segawa e Segawa tiveram pequena variação, incluindo o escore bruto (média de 10,29 e 9,82, respectivamente), merecendo destaque apenas o resultado da questão 8, que avalia a probabilidade de cochilar se o entrevistado estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso (0,43 versus 0,06 para a média, respectivamente).

As prevalências de escala de sono anormal evidenciando sonolência excessiva diurna no grupo Não Segawa e Segawa foram respectivamente de 57,14% e 47,06%, sendo os participantes dos grupos distribuídos a partir do nível de sonolência diurna conforme a Tabela 8.

Tabela 8 - Distribuição de frequência e percentual dos participantes dos grupos estudados a partir do escore total obtido e classificação utilizada na Escala de Sonolência de Epworth

Escore total obtido e classificação do nível de sonolência diurna	Grupo Não Segawa (n=21)	Grupo Segawa (n=17)	Total (n=38)
0-5 (SDNB)	5 (23,81%)	3 (17,65%)	8 (21,05%)
06-10 (SDNA)	4 (19,05%)	6 (35,29%)	10 (26,32%)
11-12 (SDEL)	7 (33,33%)	3 (17,65%)	10 (26,32%)
13-15 (SDEM)	2 (9,52%)	4 (23,53%)	6 (15,79%)
16-24 (SDEG)	3 (14,29%)	1 (5,88%)	4 (10,53%)

Fonte: Elaborada pelo autor. **Legenda:** SDNB = Sonolência diurna normal mais baixa, SDNA = Sonolência diurna normal mais alta, SDEL = Sonolência diurna excessiva leve, SDEM = Sonolência diurna excessiva moderada e SDEG = Sonolência diurna excessiva grave

Assim como na aplicação dos testes BDI-II e WMT-2, a aplicação do ESE não demonstrou em análise comparativa diferenças estatisticamente significantes entre os grupos Segawa e Não Segawa. No teste t, o valor de p encontrado mais próximo da significância estatística se deu na questão 8 ($p=0,0753$), com um maior tamanho do efeito (0,5683) e poder estatístico para o teste (0,3958) baixos. Ao ajustar esse teste por idade e sexo, essa questão alcançou resultado de p ainda maior ($p=0,1414$), assim como no teste de Wilcoxon ($p=0,1339$), acima de 0,05. A submissão dessa variável ao teste de Wilcoxon ajustado por idade também não demonstrou valor de p com significância estatística.

Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

No resultado consolidado da amostra total dos indivíduos, se destaca a princípio que o valor médio encontrado para a variável C1 (componente qualidade subjetiva do sono) foi de 1,11, com uma mediana 1, em uma escala de pontuação por componente que varia de 0-3 e direção negativa, ou seja, quanto maior o valor do componente, pior a avaliação referente. Esse valor classifica os indivíduos autoavaliados como portadores de uma qualidade subjetiva de sono bastante boa. Para a variável C2 (latência do sono) a média e a mediana obtidas no resultado dos grupos estratifica esse componente da avaliação em um escore 1 em uma escala de 0-3 pontos com análise semelhante.

Um estudo da variável C3 (duração do sono) para os indivíduos agrupados demonstrou que a média e a mediana aproximaram-se do escore 1, equivalendo a 6-7 horas de duração de sono por noite. No que concerne ao componente 4, a análise da média e mediana referentes

relacionou-se a uma eficiência de sono habitual superior a 85% nos indivíduos avaliados, considerada ideal.

Os distúrbios do sono nos indivíduos avaliados no último mês (componente 5) alcançaram um valor entre 1-2. O componente 6 (uso de medicação para o sono) apresentou um valor médio correspondente a frequência de menos de 1 vez de uso por semana. Já a média e mediana referentes ao componente C7 (disfunção diurna) resultaram em um escore 1 na escala de 0-3.

Finalmente, o escore global do PSQI para a totalidade dos indivíduos entrevistados alcançou um valor médio de 7,55 (7,67 no grupo Não Segawa e 7,41 no grupo Segawa – com um DP um pouco menor nesse último), com uma mediana 6,00 em uma escala de 0-21, o que significa que os entrevistados conjuntamente e também se consolidados por grupos se autoavaliaram como detentores de uma qualidade de sono pobre (escore global >5) no período referente ao mês anterior ao de sua avaliação.

Significância estatística no teste t comparativo entre os grupos Não Segawa e Segawa em variável de potencial interesse clínico foi encontrada apenas na variável 8 ($p=0,0354$), referente à pergunta “Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você não conseguiu respirar confortavelmente?”, a qual foi acompanhada do maior tamanho do efeito estatístico (0,6988) e também do maior poder estatístico para o teste (0,6202). Para essa pergunta, a média do valor da variável da amostra Não Segawa apresentou-se em 0,95, valor próximo do escore referente a “menos de 1 vez por semana” de frequência do evento questionado, diferentemente da média encontrada de 0,24 para a amostra Segawa, que é mais próxima do escore referente à nenhuma frequência no último mês.

No mesmo teste ajustado por idade e sexo, essa questão alcançou resultado semelhante ($p=0,0429$), assim como significância estatística no teste de Wilcoxon, sem pressupor a normalidade na distribuição das amostras, com $p=0,0483$; entretanto, essa significância não foi observada no teste de Wilcoxon ajustado por idade e sexo.

Caracterização adicional relevante dos indivíduos do grupo Segawa

Registre-se, por fim, que dentre os 17 indivíduos do grupo Segawa, 9 (52,94%) faziam uso de L-Dopa para tratamento dos sintomas motores identificados. Dos 8 (47,06%) indivíduos restantes que não apresentavam sintomas motores e, portanto, não tomavam L-Dopa, 4 (50%) usavam outros psicofármacos, sendo que 75% desses indivíduos usavam antidepressivos, 75% usavam ansiolíticos e 25% indutor do sono. Nos 4 outros indivíduos que

que não faziam uso de L-Dopa ou outros psicotrópicos, mediante os instrumentos de avaliação aplicados, se evidenciou que 100% deles apresentavam alguma condição neuropsiquiátrica ou do sono, sendo que 75% desses indivíduos apresentavam uma pobre qualidade de sono no PSQI, 50% deles cursaram com sintomas de depressão moderada no BDI-II, 50% com episódio depressivo maior (especialmente recorrente e passado) no M.I.N.I. e 50% com evidências de sonolência excessiva diurna no ESE.

Discussão

Inicialmente, torna-se importante destacar que todos os participantes apresentavam pesquisa genética prévia específica para a *DYT5a*. Entretanto, ainda que a mutação familiar tivesse sido detectada, critério necessário para a inserção no grupo caso, tal alteração não prediz a extensão dos sintomas clínicos, quer motores ou não.

Pacientes afetados com a mesma mutação, de uma mesma família, podem apresentar início dos sintomas da DRD ou apresentações atípicas tardiamente. Essa variabilidade indica que outros fatores, inclusive ambientais, poderiam modificar a atuação genética, influenciando a expressão dos sintomas.²² Como a caracterização dos agrupamentos dos indivíduos no quesito idade pode ser considerada relativamente homogênea nos testes aplicados (com a média de idade da amostra total dos indivíduos de 43,63 anos e DP de 18,06 para os 51 participantes e variações na média de idade entre os grupos de 40,97 anos para o grupo Não Segawa e 48,94 para o grupo Segawa, com DP similares), se pode aventar a possibilidade de que a relação entre o momento da manifestação de sintomas da DRD e as frequências desses sintomas estudados seja um fator cujo impacto foi reduzido ao se comparar as diferenças de resultados entre os grupos estudados. Esse impacto deve ser mais fortemente considerado ao se comparar as prevalências encontradas com as prevalências de outros estudos, populações ou mesmo da população geral, o que não é objetivo primário desse estudo.

Na publicação de Brüggemann et al. para estudo dos sintomas não motores na *DYT5a*, baseada em grupos caso e controle, a metodologia com pacientes de múltiplas famílias, segundo o autor, reduziu a influência de fatores intrafamiliares que pudessem afetar os resultados comparativos entre os grupos.²³ Adicionalmente essa metodologia torna-se interessante quando se prioriza comparar a prevalência dos eventos pesquisados entre uma amostra de indivíduos com a mutação e uma população externa, o que, conforme discutido, não foi objetivo primário desse estudo.

De fato, em alguns estudos de grupos de indivíduos familiares como o presente, um aumento do risco de ocorrência de determinado evento pesquisado devido a fatores genéticos intrafamiliares independentes da deficiência de *GTPCH I* não pode ser completamente excluído. Entretanto, no presente estudo, entendendo-se que os distúrbios neuropsiquiátricos e do sono são multifatoriais e inclusive podem ser determinados por fatores intrafamiliares (hereditários) ou do ambiente particular de cada família, os quais seriam capazes de aumentar o risco de ocorrência desses distúrbios, optou-se por observar metodologicamente um pareamento intrafamiliar dos grupos.

Assim, entendeu-se que, para efeito comparativo da frequência dos eventos a serem estudados entre os grupos com e sem a mutação, equacionando-se os fatores familiares e indiretamente parte dos ambientais entre os grupos com a seleção de indivíduos de uma mesma família (e também com uma mesma alteração genética), ao se detectar diferenças de prevalência dos eventos estudados entre os grupos, teoricamente a chance de essa diferença estar associada à alteração genética relacionada à *DYT5a* seria maior por essa opção metodológica, uma vez que a principal distinção oficial entre os grupos constituídos seria ter ou não a mutação confirmada.

Avaliação da qualidade de vida pelo WHOQOL-BREF

A aplicação do instrumento WHOQOL-BREF demonstrou que os indivíduos da amostra total se autoavaliaram como: a) detentores de uma qualidade de vida bem próxima do valor referente à classificação “boa” e b) com nível de satisfação com a sua saúde entre “nem satisfeito nem insatisfeito” e “satisfeito”. Em um escore de 0-20, a qualidade de vida geral da totalidade dos indivíduos pesquisados apresentou média de 14,78, com referentes médias e DP entre os grupos pouco variantes. Essa homogeneidade das médias do escore geral também foi acompanhada por resultados bastante similares entre os grupos na escala de 0-100 para os quesitos (a) e (b) citados, os quais se constituem variáveis prioritárias da avaliação, com médias respectivas de 71,08 e 63,73 para a amostra total de indivíduos. Registre-se que a família estudada, comparativamente à realidade da média populacional brasileira, aparenta um padrão socioeconômico mais favorável, o que pode interferir positivamente nessa autopercepção sobre o seu nível de qualidade de vida. Como referência, os indivíduos estudados apresentaram como média de resposta à pergunta 12 “Quão completamente você tem tido dinheiro suficiente para satisfazer as suas necessidades nas 2 últimas semanas?” o

valor de 3,20 em uma escala de 0-5, que a colocaria entre as classificações “médio” e “muito”.

Com uma média de 2,69 pontos, os resultados conjuntos dos grupos para a pergunta 4 “Nas 2 últimas semanas, o quanto você precisa de um tratamento médico para levar a sua vida diária?” estão compreendidos entre as classificações referentes às respostas de “muito pouco” (2) a “mais ou menos”(3). Entretanto, a análise comparativa das respostas dos grupos estudados a essa pergunta demonstrou, por meio de todos os testes matemáticos aplicados, a existência de diferenças estatisticamente significantes entre elas, expressando o maior valor médio na resposta do grupo Segawa (3,24) do que na do grupo Não Segawa (2,41). Assim, ainda que os pacientes com DRD clássica respondam bem a L-Dopa (o que pode ser observado por meio da resposta do grupo Segawa à questão 15 “Quão bem você é capaz de se locomover?”, cuja média de 4,18 é alta e bem próxima da média do grupo Não Segawa), deve-se considerar que eles reconhecem precisar mais de tratamento médico do que os familiares que não têm a DRD, o que não pode, a priori, ser analisado exclusivamente pela necessidade de tomarem dopamina, mas também pela possibilidade de necessitarem tratar adicionalmente outros sintomas não motores associados que porventura apresentem. Deve-se registrar que 72,55% dos entrevistados faziam uso de medicação crônica (excluindo anticoncepcionais) no momento de sua avaliação (61,76% dos indivíduos do grupo Não Segawa e 94,12% dos indivíduos com Segawa). Entretanto, quando se especifica o tipo de medicamento utilizado, se observa que 9 (52,94%) dos 17 indivíduos do grupo Segawa usavam psicofármacos (excetuando-se a L-Dopa), frente a 12 (35,29%) dos 34 indivíduos do grupo Não Segawa, contribuindo para a hipótese de maior prevalência dos distúrbios neuropsiquiátricos nos indivíduos com a mutação estudada.

Ainda sobre o uso de medicamentos psicotrópicos, deve-se ressaltar que esse pode ser um importante fator de interferência para as respostas obtidas à pergunta 16 “O quão satisfeito(a) você está com o seu sono?” (que corresponderam a uma média para a amostra total de 3,35, valor esse com classificação mais próxima do estrato “nem satisfeito nem insatisfeito”) e à pergunta 26 “Nas 2 últimas semanas, com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade e depressão?” (cuja média encontrada foi de 2,82, representando respostas para a totalidade dos indivíduos entre “algumas vezes” a “frequentemente”), embora em ambas as perguntas não tenham sido encontradas diferenças estatísticas significativas na comparação entre os grupos.

Todos os testes analíticos aplicados demonstraram diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) na comparação das médias de respostas dos grupos à questão 8,

referente à “Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária nas 2 últimas semanas?”. A média maior no grupo Não Segawa (3,68 - classificação mais próxima da resposta referente a “bastante”) do que no grupo Segawa (3,06 - classificação mais próxima da resposta referente a “mais ou menos”) poderia se justificar por fatores distintos. Entre eles, conjectura-se que os indivíduos do grupo caso, que detêm um diagnóstico firmado de *DYT5a*, convivem com uma doença sobre a qual o próprio meio ou comunidade científica ainda apresentam muitas dúvidas e conhecimento limitado se comparados aos indivíduos do grupo Não Segawa, que possivelmente apresentariam diagnósticos firmados de outras doenças supostamente mais conhecidas, cujo tratamento e evolução propiciem mais segurança aos seus portadores. Deve-se registrar, por exemplo, que casos e tentativas de autoextermínio em parentes portadores dessa mutação já foram vivenciados por esse grupo familiar e perceptivelmente são por eles rememorados como experiências temerárias e possíveis na evolução dessa enfermidade. Por meio da aplicação do M.I.N.I., esse estudo detectou uma frequência de diagnóstico de risco de suicídio atual no grupo Segawa 3 vezes maior do que a do grupo Não Segawa, ainda que não estatisticamente significativa. Nesse sentido, uma possível insegurança resultante do meio ou como recurso interno do indivíduo surgiria como resposta a uma situação que é percebida como ameaçadora e para a qual os seus recursos ou as suas competências não são ainda suficientes para gerir e/ou ultrapassar a situação, podendo teoricamente essa emoção manifestar-se sob a forma de tristeza, níveis de ansiedade mais elevados e até agitação psicomotora.

Igualmente, também se poderia aventar a hipótese de que uma vez maior a prevalência de uso de medicamentos crônicos no grupo Segawa, os indivíduos desse grupo possivelmente apresentariam outros sintomas ou diagnósticos associados (que inclusive poderiam ocorrer por efeitos adversos ou colaterais dos medicamentos utilizados), o que contribuiria para aumentar a sensação de dependência a esses tratamentos e diminuir a sensação de segurança desses indivíduos, até por debilidades em suas condições físicas. A esse respeito, também se deve destacar que a maior sensação de insegurança, comumente vivenciada como medo, pode ser resultado de várias condições psíquicas vivenciadas por esses indivíduos em seus ambientes, tais como histórico de superproteção desses indivíduos por seus cuidadores devido a vivências de sofrimento passado (sejam físicas, tais como a tencectomia, ou psíquicas, ocorridas especialmente antes do início do tratamento da DRD), ou superproteção secundária à projeção de possível senso de culpa dos genitores pela transmissão hereditária dessa doença.

Não menos importante seria considerar a possibilidade dessa sensação de insegurança ser parte constituinte ou determinante de uma baixa autoestima dos indivíduos do grupo

Segawa, o que poderia também estar relacionado aos resultados encontrados na análise comparativa das respostas obtidas à questão 19 “Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo(a) nas 2 últimas semanas?”, as quais, em todos os testes estatísticos utilizados apresentaram diferenças significativas que possivelmente não ocorreram ao acaso ($p \leq 0,05$). Para essa pergunta, a média das respostas foi maior no grupo Não Segawa (3,68 - classificação mais próxima da resposta referente a “satisfeito” - versus 3,12 - classificação mais próxima da resposta referente a “nem satisfeito nem insatisfeito”).

Sabidamente, se reconhece que a insatisfação consigo mesmo(a), ou baixa autoestima, é um dos precursores ou núcleos da depressão, assim como a experimentação de perdas não elaboradas. Nesse sentido, se torna importante registrar que na família estudada o diagnóstico ocorreu tardiamente em quase todos os indivíduos avaliados, trazendo um longo histórico de sofrimento, dificuldades de aceitação das limitações especialmente motoras e perdas de natureza variada.

No WHOQOL-BREF uma média maior no grupo Não Segawa (68,47 versus 59,24) foi observada e acabou por determinar uma diferença estatisticamente significativa em todos os testes paramétricos e não paramétricos realizados também na comparação entre os grupos da variável domínio físico, que é composta pelo escore médio dos resultados das questões 3, 4, 10, 15, 16, 17 e 18 (respectivamente relacionadas à avaliação do impacto de dor, uso de medicação, energia para realizar atividades cotidianas, sono, mobilidade, capacidade de desempenhar atividades cotidianas e capacidade para o trabalho). No estudo de Brüggemann et al. discutido, embora as pontuações totais de WHOQOL-BREF fossem menores nos pacientes com DRD, ainda que as diferenças não sejam estatisticamente significantes (289,1±61,4 versus 307,7±36,2, $p=0,221$), dentre os 4 diferentes domínios do teste (saúde física, psicológica, ambiente, relações sociais) também a pontuação para o domínio 1 foi significativamente menor nos pacientes com DRD (72,1±18,2 versus 81,7±11,2, $p=0,038$), assim como o observado no presente estudo.²³

Adicionalmente, no teste de Wilcoxon, um valor de p estatisticamente significativo também foi encontrado para a questão 20 ($p=0,0292$), referente à pergunta “Quão satisfeito(a) você está com as suas relações pessoais”, com média maior no grupo Não Segawa (3,91 – classificação mais próxima da resposta referente a “satisfeito” – versus 3,53 do grupo Segawa, com classificação relativamente mais próxima da resposta referente a “nem satisfeito nem insatisfeito” que a classificação da média anterior). Dentre as hipóteses para tal, não se pode desconsiderar o impacto que os próprios resultados anteriormente citados neste estudo, como maior necessidade de tratamento médico, menor sensação de segurança, menor satisfação

consigo mesmo e menor pontuação no domínio físico no grupo Segawa podem trazer às relações sociais desses indivíduos.

No que se refere à avaliação da qualidade de vida, por fim, o teste de Wilcoxon ajustado por idade e sexo, apresentou valores de $p \leq 0,05$ também para a questão 3 ($p = 0,0455$), referente à pergunta “Nas 2 últimas semanas em que medida você acha que a sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa”, com média maior no grupo Não Segawa do que no grupo Segawa (2,32 versus 1,88, respectivamente). O resultado aparentemente menos limitante para o grupo com DRD poderia se justificar por razões afins a esses pacientes, tais como possível maior prevalência de acompanhamento ou tratamento médico/de saúde/medicamentoso ou o desconforto físico causado anteriormente pela doença representar, agora que já tratada, alívio e menos queixa. Ressalta-se, entretanto, que do ponto de vista metodológico, para o WHOQOL-BREF, ambos os resultados se aproximam do valor referente à mesma classificação “muito pouco”.

Registra-se oportunamente que, a partir de uma regressão ordinal em grupo ($n=45$), Brüggemann et al. detectou que o escore geral da qualidade de vida no WHOQOL-BREF estava correlacionado negativamente com o resultado do PSQI ($p=0,007$) e com o escore do BDI ($p=0,045$). Assim, naquele estudo, uma baixa qualidade de vida esteve associada a uma deficiência da qualidade do sono e sintomas depressivos, hipótese essa que também pode ser estudada.

Avaliação neuropsiquiátrica pelo M.I.N.I./ M.I.N.I. PLUS

O M.I.N.I., com suas adaptações acrescidas como descrito anteriormente, se constituiu no principal instrumento para avaliação neuropsiquiátrica neste estudo e o único dos testes que não era autoadministrado, possibilitando uma estratégia metodológica interessante para a detecção de informações muitas vezes não obtidas em questionários autoaplicáveis.

Realizado por profissionais habilitados da saúde mental e mediante alinhamento metodológico prévio, se destaca que a ampliação do M.I.N.I. no presente estudo para conter informações referentes a situações passadas de episódio depressivo maior, uma vez que sabidamente muitos dos entrevistados já estavam medicados para essa doença, se constituiu estratégia fundamental para a caracterização de alguns dos resultados encontrados.

Sabe-se que embora o papel do metabolismo alterado da dopamina na patogênese da disfunção motora na DRD seja conhecido, as consequências da possível deficiência da síntese dos outros neurotransmissores (serotonina e noradrenalina) têm recebido menos atenção.²⁴

A serotonina é um importante neurotransmissor responsável pelo estado de vigília do cérebro humano. Em quadros de depressão, ansiedade e outros distúrbios afetivos, problemas com a transmissão da serotonina podem ser observados. Nos pacientes com DRD clássica, sabe-se que manifestações de humor como depressão ou ansiedade, assim como a movimentação excessiva à noite, geralmente respondem a L-Dopa, mas alguns pacientes têm benefício extra com tratamento direcionado à deficiência de serotonina associada, por precursor 5-hidroxitriptofano (5-HTTP) ou com inibidor da recaptação da serotonina.

Estudos com inibidores da recaptação de serotonina sugerem fortemente que um déficit na neurotransmissão serotoninérgica desempenha um papel fundamental na patogênese do transtorno depressivo maior.²⁵ É sabido que a depleção do precursor da serotonina L-triptofano leva ao quadro depressivo pacientes que têm uma história de transtorno depressivo maior, especialmente com remissões recentes.²⁶

Similarmente, é sabido que a dopamina está envolvida, juntamente com outros sistemas hormonais e neuronais, na regulação de uma grande variedade de processos fisiológicos, incluindo o comportamento, atividade motora, automatismos, sono, humor, ansiedade, atenção e aprendizado. Assim, o déficit na síntese de L-Dopa na Doença de Segawa teoricamente também resulta em diminuição da noradrenalina, o que poderia ser revertido com a terapia com L-Dopa. A deficiência noradrenérgica, particularmente no *locus coeruleus*, possivelmente contribui para sintomas depressivos e os inibidores seletivos da recaptação da noradrenalina também podem ser eficazes em seu tratamento.²⁷⁻²⁹

Recentemente grande destaque tem sido dado ao estudo do principal hormônio da glândula pineal, a N-acetil-5-metoxi-triptamina ou melatonina, e o seu importante papel no fotoperiodismo. A melatonina, que é sintetizada a partir da conversão da serotonina, a qual é resultante dos processos de hidroxilação e posterior descarboxilação do aminoácido essencial triptofano, tem um pico plasmático noturno característico que parece estar relacionado à informação temporal, como a duração da noite. Assim, em indivíduos saudáveis, a duração da secreção de melatonina é uma representação fiel desse período noturno e se acredita influenciar o relógio circadiano de forma recíproca através do feedback aos receptores de melatonina no sistema nervoso central.^{30;31} Alterações nos padrões e/ou níveis de secreção de melatonina têm sido relacionados com distúrbios de sono, depressão, stress, esquizofrenia, anorexia nervosa, entre outros.

Que pese o fato de que a dose ótima de melatonina no que se refere ao seu efeito antidepressivo não esteja claramente estipulada, uma vez que não foram realizados estudos dose-resposta ideais nesse sentido, uma investigação demonstrou que a melatonina evita

sintomas depressivos durante um período de 3 meses em pacientes com câncer de mama.³² Na mesma população, a administração de melatonina mostrou melhorar a quantidade e a qualidade do sono durante um período de 2 semanas e um período mais longo (3 meses).^{33;34} Algumas meta-análises mostraram que a melatonina é eficaz no tratamento do distúrbio primário do sono; porém, o efeito nos distúrbios do sono secundário é limitado.^{35;36} Por último, em 2015, Hansen também demonstrou que o tratamento com melatonina exógena mostrou ter um efeito ansiolítico em um cenário perioperatório.³⁷

Por outro lado, uma recente revisão comparativa de agonistas de melatonina aprovados para o tratamento de distúrbios do ritmo circadiano do ciclo sono-vigília demonstrou que permanece uma relativa escassez de evidências sobre o efeito desses agentes nestes distúrbios, sugerindo serem necessárias investigações adicionais sobre o assunto.³⁸ Assim, por hora, se deve registrar que a administração de agonistas exógenos da melatonina ainda é controversa.

Segundo Brüggemann et al., depressão e ansiedade não aparentaram ser problemas significativos em pacientes com *DYT5a* tratados; antes, sintomas depressivos pareceram ser fator contributivo, junto com dificuldades do sono, para determinarem uma baixa qualidade de vida nesses pacientes.²³

Nesse sentido, Lima e Fleck, em estudo de revisão sobre o impacto da associação entre depressão maior e qualidade de vida em nível nacional, demonstraram que a presença de sintomas depressivos afeta todas as dimensões da qualidade de vida e, conforme a gravidade desses sintomas, o seu impacto na qualidade de vida pode ser maior do que o de outras doenças crônicas.³⁹ Ainda que exista carência de modelos teóricos, assim como de estudos longitudinais, os resultados foram sugestivos de que a presença de sintomas depressivos exerce importante impacto na qualidade de vida dos sujeitos, não se restringindo apenas às características clínicas do transtorno.³⁹ Por outro lado, pesquisas atuais têm buscado relacionar fatores como a baixa qualidade de vida e a crescente violência urbana na gênese do desenvolvimento de problemas como depressão, ansiedade e uso de drogas.

No que se refere às prevalências, a avaliação psiquiátrica aplicada por Van Hove et al. mostrou que o transtorno depressivo maior ocorreu em 50% dos pacientes com DRD investigados e a forma recorrente em 31%.³

Já no presente estudo, o teste exato de Fisher aplicado ao M.I.N.I./ M.I.N.I. PLUS demonstrou que a análise comparativa entre os grupos da variável referente ao “passado de episódio depressivo maior” apresentava valor de $p=0,0458$, o que configurava uma diferença estatisticamente significativa, mediante a prevalência de 58,82% de histórico de episódio depressivo maior nos indivíduos do grupo Segawa versus 23,81% nos indivíduos Não

Segawa. Deve-se rememorar que essa variável foi propositalmente inserida junto ao M.I.N.I. neste estudo por considerar que muitos indivíduos a serem avaliados já faziam uso de medicamentos antidepressivos.

Sabe-se que dentre os fatores de risco relacionados à depressão, se destaca o gênero feminino, o que se explica por uma provável combinação de aspectos como alterações hormonais e problemas socioculturais que afetam esse gênero, incluindo o stress do trabalho e cuidados parentais. Para se reduzir um possível viés nesse sentido, registra-se que um tratamento estatístico adequado foi realizado por meio do teste exato de Fisher para compensar o fato de que o grupo Não Segawa era composto em 67,65% (23) por mulheres e o grupo Segawa em 82,35% (14).

Além do gênero, outro fator de risco relacionado à depressão considerado na metodologia deste estudo foi a idade. Registra-se que as amostras dos grupos apresentavam relativa homogeneidade nesse quesito (com valores de médias e DP bem próximos, conforme Tabela 4) e tratamentos estatísticos também foram realizados para a minimização de possíveis vieses.

A história familiar de depressão como fator de risco e viés no estudo foi minimizada considerando grupos comparativos intrafamiliares. A estratégia de se realizar as avaliações de todos os indivíduos de forma mais simultânea possível e sem selecionar indivíduos do grupo caso e controle para intervenção em tempos distintos também minimizou o possível viés de ocorrência de eventos estressantes graves (traumatizantes e/ou com perdas) em apenas alguns dos familiares, eventos esses que pudessem desencadear episódio de tristeza ou sintomas depressivos reativos.

Demais fatores de risco, como precária situação socioeconômica e renda (limitando acesso a cuidados de saúde, como já comentado nessa discussão), doenças crônicas associadas (fator esse de alta prevalência nos grupos estudados e que, inclusive, pode ter componente hereditário minimizado pela seleção intrafamiliar dos grupos) ou isolamento social também são pertinentes, sendo alguns desses fatores comumente associados à depressão recorrente. Nos grupos estudados, 4 dos indivíduos apresentavam doença tireoidiana (3 do grupo Não Segawa e 1 do grupo Segawa), evidenciada pelo uso de hormônios específicos, e 3 apresentavam cefaleia crônica, evidenciada pelo uso de fármacos selecionados (2 indivíduos do grupo Segawa e 1 do grupo Não Segawa). Sabe-se que muitos desses fatores interagem entre si (como a ansiedade e distúrbios do sono), são inespecíficos e de avaliação complexa (pequenas alterações no padrão do sono podem levar a alterações importantes do humor; por outro lado, distúrbios do sono também podem ser parte dos sintomas depressivos e

determinados pelo transtorno do humor). Esses e outros fatores, como a baixa autoestima, tiveram a sua interface considerada pela aplicação dos demais questionários, como o WHOQOL-BREF, o BDI-II e o PSQI.

No presente estudo o teste exato de Fisher também demonstrou que a análise comparativa entre os grupos da variável referente ao transtorno de ansiedade generalizada do M.I.N.I. apresentava diferença estatisticamente significativa ($p=0,0500$), com diagnósticos sugeridos encontrados somente nos indivíduos do grupo Não Segawa e prevalência de 23,81%. Por sua vez, a avaliação psiquiátrica de Hove et al., baseada especialmente na Entrevista Clínica Estruturada para os distúrbios do Eixo I do DSM/IV (Versão 2.0), demonstrou que distúrbios de ansiedade ocorriam em 25% dos 16 portadores de DRD investigados.³

Dopamina e serotonina têm sido indiretamente associadas ao transtorno de ansiedade generalizada, caracterizado por uma preocupação excessiva, mal-estar e medo de eventos futuros, sem foco definido em objeto ou situação específica, de modo a afetar o funcionamento social e ocupacional. Entretanto, postula-se que a dopamina, também conhecida popularmente como molécula da motivação, seja importante como facilitadora da aprendizagem discriminativa de estímulos que representam segurança e ameaça aos indivíduos.⁴⁰ Assim, as depleções genéticas de dopamina, como as que determinadas na *DYT5a*, ocorrendo antes do condicionamento do indivíduo ao estímulo, seriam capazes de interromper completamente a aquisição de respostas à ameaças condicionadas.⁴¹⁻⁴⁴ Nesse entendimento, essa possível inabilidade dos pacientes com *DYT5a* em organizar respostas às ameaças apresentadas, pela insuficiência de dopamina, funcionaria como um “fator protetor” ou de resiliência para distúrbios de ansiedade. Ademais, a redução dos efeitos excitatórios da dopamina nesses indivíduos seria uma potencial justificativa para a prevalência mais baixa desse distúrbio no grupo Segawa, uma vez que a dopamina reduzida também estaria funcionalmente limitada para atuar como precursora da adrenalina e noradrenalina, conhecidos estimulantes do sistema nervoso central e envolvidos nos transtornos de ansiedade.

Por último e nesse momento é também importante registrar que, por meio da aplicação do componente W do M.I.N.I. PLUS todos os 6 casos de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na infância também foram diagnosticados exclusivamente em indivíduos do grupo Não Segawa (prevalência de 28,57%), conforme Tabela 5. Com um $p=0,0241$, a probabilidade de essa diferença ser estatisticamente significativa neste estudo é muito considerável.

O TDAH é caracterizado por níveis prejudiciais, persistentes e penetrantes de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade.⁴⁵ Esse transtorno é um dos distúrbios neurológicos mais diagnosticados atualmente, com uma prevalência mundial estimada de cerca de 5%.⁴⁶ Comumente o TDAH cursa como comorbidade de outras condições, tais como transtorno de conduta e distúrbios específicos de aprendizagem, de humor e ansiedade, do sono, do espectro autista, entre outros.⁴⁷⁻⁴⁹

Com uma etiologia permeada por uma interação de fatores genéticos e ambientais, o TDAH é uma desordem crônica (a maior parte das crianças diagnosticadas como portadoras de TDAH permanece sintomática na idade adulta), complexa e heterogênea. Essa complexidade e heterogeneidade é caracterizada por uma interação disfuncional entre várias redes neuronais.⁵⁰

Classicamente o TDAH era conhecido como uma disfunção neurobiológica e entendia-se que nos portadores desse transtorno a dopamina e noradrenalina encontravam-se diminuídas, fazendo com que a atividade do córtex pré-frontal fosse menor. Assim evidências apontavam para um papel também importante dos neurotransmissores dopamina e da noradrenalina no comportamento e tomadas de decisão impulsivas.^{51;52} Adicionalmente, uma alteração do funcionamento do sistema de serotonina também estava relacionada à impulsividade.

Entretanto, relevante estudo recente apontou que a principal causa desse distúrbio pode estar em diferenças estruturais neuroanatômicas na reduzida matéria cinzenta das redes límbica e frontoestriatal-cerebelar dos indivíduos acometidos e não na alteração da disponibilidade de receptores dopaminérgicos D2/D3 ou de níveis de dopamina endógena. Assim, apesar das relações observadas entre a atividade da dopamina e atenção, Del Campo et al. concluiu que a desregulação da dopamina por si é improvável como a principal causa subjacente ao TDHA, ao menos em seus adultos estudados.⁵³

Em importante estudo anteriormente citado de López-Laso sobre sintomas neuropsiquiátricos em 14 pacientes com DRD oriundos de 2 famílias, a impulsividade foi detectada em todos os 7 pacientes adultos. No entanto, os resultados do teste de avaliação neuropsiquiátrica “Figuras Familiares Correspondentes” aplicado em seu estudo não demonstraram impulsividade especificamente no grupo pediátrico.¹²

Por meio da aplicação do componente W do M.I.N.I. PLUS, o presente estudo corrobora evidência similar, uma vez que todos os 6 casos de TDAH da infância diagnosticados o foram apenas em indivíduos do grupo Não Segawa.

Assim, os resultados referentes aos estudos do transtorno de ansiedade generalizada e do TDAH na infância, caracterizados pela exclusividade de ocorrência dessas condições no grupo Não Segawa, evidenciariam diferença significativa de risco de ocorrência dessas condições entre os grupos, possivelmente sugerindo mais resiliência para esses transtornos no grupo com *DYT5a*, embora um viés pelo maior uso de psicofármacos e de L-Dopa nessa população também deva ser considerado.

Ainda no escopo dos distúrbios neuropsiquiátricos potencialmente sugeridos pelo M.I.N.I., postula-se que a redução das atividades de dopamina e serotonina no estriado possa causar disfunção da via tálamo-cortical dos gânglios basais não motores e desenvolver, por exemplo, transtorno obsessivo-compulsivo, por disfunção do córtex órbito-frontal, conforme encontrado por Van Hove et al em 3 famílias com deficiência provada de *GTPCH I*.³ Entretanto, assim como no estudo de López-Laso, essa situação não foi encontrada no presente estudo.

Avaliação neuropsiquiátrica e do sono pelos demais instrumentos

A avaliação dos grupos pelos instrumentos BDI-II, WMT2, ESE e PSQI não trouxe evidências estatisticamente significantes de diferenças entre eles, quando aplicados todos os testes estatísticos propostos.

Avaliação dos sintomas depressivos pelo BDI-II

No que se refere ao BDI-II, a Tabela 6 apontou uma prevalência de 41,18% de quadro depressivo no grupo Segawa, percentual similar ao obtido no grupo Não Segawa, que foi de 42,86%. Que pesem as particularidades da metodologia aplicada e as diferenças entre os instrumentos para estimativa dessas taxas, tais prevalências podem ser consideradas elevadas. Segundo estimativas da OMS para 2015, a proporção da população com depressão (distúrbio depressivo maior/episódio depressivo e distímia) era estimada globalmente em 4,4% e no Brasil em 5,8%.⁵⁴ Para essa organização, em nível global, a depressão era mais comum entre mulheres (5,1%) do que entre homens (3,6%), variava de acordo com a região administrativa da OMS e de acordo com a idade, atingindo o pico em adultos idosos (acima de 7,5% entre as mulheres de 55-74 anos, e acima de 5,5% entre os homens).⁵⁴ Já em MG, de acordo com a Pesquisa Nacional de Saúde 2013, 11% das pessoas acima de 18 anos sofriam de depressão; sendo essa prevalência maior em mulheres (15,1%) do que em homens (6,6%).⁵⁵ Em termos

de impacto, um robusto estudo de carga de doenças em MG referente ao ano de 2005 demonstrou que no sexo feminino a depressão foi responsável por 9,5% dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade e ocupava a primeira posição como causa específica desses em todas as macrorregiões de MG; no sexo masculino, ela ocupou a nona posição, com 2,8%.⁵⁶

À exceção do M.I.N.I. e assim como os outros inventários ou escalas autoaplicáveis, o BDI-II pode ter seus resultados afetados significativamente pelo indivíduo que as completa. Para esses questionários, uma vez que os indivíduos estavam cientes do objeto e razões da pesquisa e foram solicitados para completar a escala individualmente, mas próximos a familiares que também preenchiam esse ou outros formulários similares, é possível que expectativas sociais possam ter suscitado respostas diferentes, se comparadas, por exemplo, a uma administração na qual a identidade do indivíduo fosse totalmente preservada, até mesmo para os pesquisadores, ou realizada em um ambiente mais particular.

Outro fator que poderia alterar os resultados encontrados: considerando que esse teste registra a autopercepção do entrevistado em relação ao modo como ele tem se sentido nas duas últimas semanas, deve-se novamente ressaltar que muitos desses entrevistados estavam medicados com a dopamina para a distonia referida (52,94% dos indivíduos do grupo caso) e/ou com antidepressivos (29,41% dos indivíduos do grupo Segawa e 28,57% dos indivíduos do grupo Não Segawa), o que poderia interferir na percepção desses indivíduos acerca dos sentimentos e situações avaliadas.

As médias das variáveis do teste BDI-II “componente afetivo”, “componente físico” e “escore bruto” foram bastante similares entre os grupos Não Segawa e Segawa. Com valores médios de escores brutos dos grupos Não Segawa e Segawa de respectivamente 13,52 e 13,24, o que significaria valores limítrofes entre possível “sem depressão/depressão mínima” e possível “depressão leve”, aparentemente o presente estudo encontrou médias de escore brutos para seus grupos com valores consideravelmente maiores que os publicados para a aplicação do BDI nos grupos caso e controle de Brüggemann et al. ($5,5 \pm 4,2$ versus $8,1 \pm 6,1$), embora em ambos os estudos não se detectaram diferenças significativas entre as pontuações totais de BDI dos grupos, assim como entre as frequências para as categorias de sintomas depressivos “graves”, “moderados” e “leves”.²³ Registra-se que os grupos desse estudo alemão apresentavam constituição um pouco diferente: os casos com DRD também eram predominantemente femininos (69,56%) e de mais de uma família; os controles (Não Segawa) eram saudáveis e oriundos em sua maioria de um outro projeto ou foram recrutados em um hospital universitário. Adicionalmente, as médias de idade dos grupos Segawa e Não Segawa

no estudo alemão ($39,2 \pm 20,1$ anos e $39,8 \pm 20,7$ respectivamente) eram menores do que as do presente estudo, no qual um percentual maior (82,4%) dos casos com DRD eram femininos; o DP da idade dos grupos em ambos os estudos era bastante similar. Acredita-se, baseado em registros da literatura que, possivelmente, essas diferenças de percentuais de gênero, idade e proveniência das amostras tenham importante papel contributivo para o encontro de menores escores brutos para o teste de BDI no estudo de Brüggemann et al.¹⁴

Avaliação da capacidade intelectual pelo WMT-2

Embora os sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos possam ser atribuídos à deficiência de dopamina no córtex pré-frontal e circuitos frontoestriatal, diferentemente do encontrado por López-Laso et al., a inteligência é usualmente considerada normal na Doença de Segawa.¹² Essa afirmação encontra-se fortalecida comparando-se os grupos estudados no presente trabalho, no qual as médias e desvios das variáveis analisadas no teste de avaliação intelectual WMT-2 não apresentaram diferenças consideráveis. A média percentílica para a amostra Não Segawa foi de 52,71, com DP de 33,21; sendo um pouco menor na amostra Segawa (48,64), assim como o seu DP (27,63), sem nenhum valor de p estatisticamente significativo observado.

Deve-se ressaltar que, em se tratando de teste de inteligência não verbal que está baseado na resolução de problemas abstratos de baixa a moderada dificuldade (relacionados à apresentação de padrões geométricos), o WMT-2 é menos susceptível a influências culturais e tornou-se uma excelente opção nesse estudo, o qual não objetivava caracterizar faixas mais elevadas de desempenho, mas sim especialmente comparar o nível de desempenho intelectual geral do indivíduo ou grupo, detectando especialmente diferenças de prevalências de faixas de desempenho mais baixas entre grupos pesquisados.

Nesse sentido, no grupo Não Segawa 29,41% dos pesquisados apresentaram classificação de desempenho no WMT-2 abaixo da média ou extremamente baixa (percentil ≤ 25), frente a 14,29% dos participantes do grupo Segawa, com a mesma faixa de classificação.

Uma vez que a inteligência é reconhecida por sua tamanha expressão social, é esperado que sua avaliação pudesse ser abordada de diferentes maneiras; dentre elas, se destacam os modelos fatoriais, computacionais, globais, evolutivos e culturais.⁵⁷ A mensuração da inteligência por instrumentos psicométricos, como o aqui utilizado, está baseada na análise fatorial de estudo da inteligência, forma essa que encontra maior expressão

no meio científico. Assim, que pese a possível variedade de instrumentos disponíveis para essa avaliação, a seleção pelo WMT-2 observou princípios interessantes como a correlação moderada da inteligência com a idade e a variação da influência da inteligência com o passar dos anos.¹⁵

Avaliação subjetiva do sono pela ESE e pelo PSQI

O sono, definido como um conjunto de alterações comportamentais e fisiológicas que ocorrem conjuntamente e em associação com atividades elétricas cerebrais específicas, se constitui em um aspecto vital do ser humano. Sua privação pode determinar importante prejuízo nas atividades diárias do paciente, levando a adversidades sociais, somáticas, psicológicas ou cognitivas.⁵⁸

A alternância entre sono e vigília ocorre de forma circadiana, sendo esse ciclo variável de acordo com idade, sexo e características individuais. Sua regulação homeostática envolve diversas citocinas e fatores neuro-humorais e endócrinos.⁵⁸ De forma prática, o ciclo sono-vigília encontra-se relacionado ao fotoperiodismo decorrente da alternância dia-noite, sendo influenciado pela luz ambiente durante o dia e pela produção de melatonina durante a noite, a qual atua no início e na manutenção do sono.⁵⁹ A regulação do ciclo sono-vigília pode ser prejudicada por alterações em qualquer um desses mecanismos.⁵⁸

Assim, diversos neurotransmissores participam, por exemplo, do sistema de controle de alerta, incluindo a histamina, acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina e a hipocretina/orexina.^{58;59} Neurônios serotoninérgicos da rafe têm um papel crucial na iniciação e manutenção do estado de sono.⁶⁰ Além disso, a serotonina é um precursor da melatonina, que também está implicada na iniciação e persistência do sono. Ademais das alterações de neurotransmissores determinadas pela DRD estarem envolvidas em distúrbios do sono, se reconhece que casos de distonia comumente cursam com aumento dos movimentos corporais durante o sono, podendo causar distúrbios nesse.⁶¹

No estudo de Van Hove et al., as queixas de distúrbios do sono também foram avaliadas usando a ESE e o PSQI, sendo para esse último considerada a pontuação ≥ 8 como patológica, ponto de corte superior ao utilizado no presente estudo.³ Para Van Hove et al., os pesadelos recorrentes foram relatados em 25% dos 16 indivíduos com DRD de 3 distintas famílias pesquisadas. No referido estudo, em apenas 2 (13%) desses pacientes o PSQI com ponto de corte mais alto que utilizado no presente trabalho foi patológico (com 15 e 13 pontos) e melhorou após o tratamento com L-Dopa; já a ESE revelou resultados normais.³ Por

meio de polissonografia e a avaliação subjetiva citada, 55% dos indivíduos por ele estudados apresentaram algum tipo de distúrbio do sono, quer dificuldade no início e manutenção do sono (43%), sonolência excessiva ou frequentes pesadelos.³

Por sua vez, López-Laso et al. encontrou em particular 2 adultos com insuficiência crônica do sono (28,57%) e 2 crianças com sonambulismo (28,57%), utilizando o PQSI e o Questionário de Sono de Oviedo.¹²

No presente estudo, por meio da aplicação do ESE, se observou que as médias e DP para as variáveis das amostras Não Segawa e Segawa tiveram pequena variação, incluindo a média do escore bruto (10,29 e 9,82, respectivamente, sendo que um valor superior a 10 é compatível com sonolência excessiva diurna). Como na aplicação dos testes BDI-II e WMT-2, a aplicação do ESE não demonstrou análise comparativa estatisticamente significativa entre os grupos Segawa e Não Segawa.

Entretanto, as frequências de escala de sono anormal encontradas no presente estudo resultaram aparentemente em elevadas prevalências de sonolência excessiva diurna nos grupos Não Segawa e Segawa, com valores respectivos de 57,14% e 47,06%, tendo por referência a variação descrita na própria website oficial da ESE para distintos grupos (cerca de 10 a 40% ou mais).⁶²⁻⁶⁴

Ainda assim, há que se considerar que no presente estudo, dentre os participantes que preencheram a ESE, teste que avalia indiretamente a sonolência diurna em um tempo considerado recente, 52,94% dos indivíduos do grupo caso estavam medicados com a dopamina para a *DYT5a* e/ou com outros psicofármacos (52,94% dos indivíduos do grupo Segawa e 42,86% dos indivíduos do grupo Não Segawa), o que poderia interferir nos resultados da escala.

Alguns vieses podem ser postulados para essa ferramenta que por si não é diagnóstica. O principal deles no contexto da aplicação deste estudo refere-se à subjetividade da avaliação dos itens, cujos escores podem ser influenciados pelas mesmas fontes de viés e imprecisão já discutidas para a maioria dos questionários autoaplicados.

Concernente ao PSQI, o valor médio encontrado no presente estudo para a variável C1 (componente qualidade subjetiva do sono) de 1,11, classificando a amostra total dos indivíduos autoavaliados como portadores de uma qualidade subjetiva de sono bastante boa, também pode ter sofrido significativa influência do uso de medicações psicotrópicas já abordado, ainda que o componente 6 (uso de medicação para o sono) tenha apresentado um valor médio correspondente a frequência de menos de 1 vez de uso por semana. Há que se considerar que a pergunta referente pode direcionar o entrevistado a respondê-la tendo em

vista exclusivamente medicações indutoras do sono específicas. Essa considerável influência do uso de medicações psicotrópicas influenciando os resultados do PSQI também não deve ser descartada ao se realizar a análise das variáveis C2 (latência do sono), C3 (duração do sono) e C4 (eficiência habitual do sono), cujas médias aproximaram-se de avaliações supostamente favoráveis. Ainda assim, alguns distúrbios do sono puderam ser percebidos na detecção de algumas situações que trouxeram dificuldade para dormir aos avaliados no período correspondente aos últimos 30 dias anteriores à pesquisa, cujo escore agregado do componente C5 ficou em 1,55, em uma escala de 0-3.

Nesse sentido, a média conjunta da resposta dos indivíduos ao componente C7 (disfunção diurna), resultando em um escore 1, aproxima esse resultado do escore bruto alcançado no ESE, que foi limítrofe para uma sonolência excessiva diurna leve. Registra-se que para a constituição do componente C7 foram consideradas as médias das questões 8 e 9 e esta última questão, referente ao ânimo para realizar atividades habituais durante o dia, apresentou média sensivelmente superior à média da questão 8 (0,55 versus 1,21). Ao final, o escore global do PSQI para a totalidade dos indivíduos (em uma escala de 0-21) com um valor médio de 7,55, e pequena variação entre os grupos Não Segawa e Segawa (7,67 versus 7,41, respectivamente), demonstrou que os entrevistados conjuntamente e também se consolidados por grupos se autoavaliaram como detentores de uma qualidade de sono pobre (escore global > 5) no período referente ao mês anterior ao de sua avaliação, embora a média conjunta pouco diste do ponto de corte. Se as médias da amostra total e dos grupos encontraram-se pouco acima do ponto de corte para uma qualidade de sono classificada neste estudo como pobre, o maior destaque deve ser dado aos elevados percentuais de indivíduos dos grupos estudados que se apresentaram nessa categoria: 82,35% dos indivíduos do grupo Não Segawa e 58,82% dos participantes do grupo Segawa foram classificados como “maus dormidores”. Entretanto, se deve novamente ressaltar os elevados percentuais desses indivíduos que estavam medicados com a dopamina para a *DYT5a* e/ou com outros psicotrópicos (embora para esse último o valor referente aos indivíduos do grupo Não Segawa seja cerca de 10% menor). A esse respeito, se poderia postular a hipótese de associação entre a maior prevalência de “maus dormidores” encontrada nos indivíduos do grupo Não Segawa, se comparados aos familiares com *DYT5a*, e o menor percentual de indivíduos sem DRD que faziam uso de psicotrópicos.

Que pesem as altas prevalências de distúrbios do sono encontradas por meio dos instrumentos de avaliação da qualidade subjetiva do sono aplicados, há que também se considerar que essa prevalência é elevada entre adultos e crianças na população em geral.^{65,66}

Sono ou descanso insuficientes durante os 30 dias anteriores foram relatados em 11% de 403.981 adultos.⁶⁵

Consideração relevante sobre indivíduos do grupo Segawa

A partir dos achados que demonstraram que dentre os 8 (47,06%) indivíduos com DRD clássica que não apresentavam sintomas motores e, portanto, não tomavam L-Dopa, a metade usava psicotrópicos, sugerindo nesses a ocorrência de sintomas não motores em algum momento, e dentre a outra metade que não fazia uso de L-Dopa e nem de psicotrópicos, mediante os instrumentos de avaliação aplicados, se evidenciou que a totalidade apresentava alguma condição neuropsiquiátrica ou do sono, sugere-se a necessidade de adequada abordagem dos sintomas não motores mesmo em pacientes com a mutação para a Síndrome de Segawa sem a distonia evidente.

Conclusão

O presente estudo partiu do pressuposto que para se comparar a frequência dos eventos estudados entre os grupos deveria se equacionar ao máximo as variáveis familiares e, indiretamente, algumas ambientais, o que poderia ser alcançado com a seleção de indivíduos caso e controle dentro de uma mesma família (e, portanto, com uma mesma alteração genética).

Mediante o grande número de variáveis investigadas nesta pesquisa, pode-se afirmar que a metodologia aplicada evidenciou poucas, mas relevantes diferenças entre os resultados das amostras dos 2 grupos estudados.

A avaliação dos grupos pelos instrumentos BDI-II, WMT-2, ESE e PSQI não trouxe evidências estatisticamente significantes de ocorrência de outras diferenças de prevalências das condições pesquisadas entre os grupos, quando aplicados todos os testes estatísticos propostos.

Por meio do BDI-II, uma elevada prevalência (41,18%) de quadro depressivo atual foi detectada no grupo Segawa, mas similar à obtida no grupo Não Segawa (42,86%). O teste WMT-2 não evidenciou comprometimento da capacidade intelectual em ambos os grupos, com apenas 14,29% dos participantes do grupo Segawa apresentando classificação de desempenho abaixo da média ou extremamente baixa. No ESE as frequências de escala de sono anormal encontradas no presente estudo resultaram aparentemente em elevadas

prevalências de sonolência excessiva diurna nos grupos Segawa e Não Segawa, com valores respectivos de 47,06% e 57,14%. No PSQI, ambos os grupos se autoavaliaram como detentores de uma qualidade de sono pobre no período referente ao mês anterior ao de sua avaliação. As médias dos grupos encontraram-se pouco acima do ponto de corte para tal classificação, mas o maior destaque deve ser dado aos elevados percentuais de indivíduos dos grupos estudados que se apresentaram nessa categoria: 58,82% dos participantes do grupo Segawa e 82,35% dos indivíduos do grupo Não Segawa foram classificados como “mau dormidores”. Também para essa análise torna-se prudente considerar o prevalente evento tratamento medicamentoso e suas diferenças entre os grupos.

Entretanto, se conclui que os instrumentos e metodologia utilizados apontam para evidências de que uma possível discussão dos percentuais de expressividade variável e da penetrância incompleta da Síndrome de Segawa seja pertinente em função de diferenças estatisticamente significativas encontradas entre os grupos pesquisados na prevalência de alguns distúrbios ou sintomas não motores, identificando-se nos indivíduos com *DYT5a*: pior percepção sobre o quão seguro se sentem em suas vidas diárias, menor grau de satisfação consigo mesmos e com suas relações pessoais, e mais elevada prevalência de passado de episódio depressivo maior. Paradoxalmente, mais altas prevalências de transtorno de ansiedade generalizada (23,81%, com $p=0,0500$) e de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância (28,57%, com $p=0,0241$) foram observadas no grupo controle, com ocorrência dessas condições apenas em indivíduos sem DRD, sugerindo possivelmente mais resiliência para esses transtornos no grupo com *DYT5a*, ou viés pelo maior uso de psicofármacos e de L-Dopa nessa população. Por fim, alguns achados sugerem possíveis associações entre o grupo Segawa e algumas condições, tais como maior prevalência na utilização de medicamentos crônicos (94,12%) e psicotrópicos (52,94%, excetuando-se a L-Dopa) e elevadas prevalências de quadro depressivo atual (41,18%), sonolência excessiva diurna (47,06%) e qualidade de sono pobre (58,82%) nesse grupo, embora para essas altas taxas não se possa afastar a hipótese de fator desconhecido intrafamiliar. Ainda que essas últimas associações não sejam específicas ou acompanhadas de diferenças estatísticas entre os grupos, elas precisam ser consideradas para o manejo clínico dos pacientes investigados.

Mesmo que esses distúrbios não motores respondam bem em determinado momento a medicamentos reguladores de neurotransmissores utilizados, é aconselhável o monitoramento da evolução da *DYT5a* por possível agravamento posterior da distonia ou dos sintomas não motores. Adicionalmente, à leitura atual das prevalências de sintomas não motores encontradas no grupo Segawa deve-se adicionar a possibilidade do desenvolvimento de

sintomas apenas mais tardiamente em indivíduos afetados por esse transtorno, constituindo-se esse aspecto também em uma recomendação que as equipes clínicas cuidadoras de pacientes com DRD necessitam considerar.

Finalmente, os distúrbios do sono, que aparentaram alta prevalência entre os grupos investigados precisam ser considerados sob a óptica de novas tecnologias objetivas de avaliação, tais como a actigrafia e a polissonografia, e possível alta prevalência no próprio contexto da família ou de populações das quais são oriundos os grupos estudados. Sobre o tema, entende-se que o estudo do ritmo circadiano em ambos os grupos também seria produtivo.

Além da avaliação objetiva do sono, para aprimoramento dos conhecimentos referentes a esse e aos sintomas neuropsiquiátricos nos pacientes pesquisados, novos estudos são sugeridos, preferencialmente com dosagens laboratoriais dos neurotransmissores e aminoácidos e exame clínico para pesquisa de outros sintomas e sinais nesses indivíduos. Estudos com grupo caso e controle que considerem a simultaneidade de 2 grupos do tipo controle, um familiar e outro extrafamiliar, também seriam interessantes.

Mediante a elevada possibilidade de ocorrência de apenas sintomas não motores em membro de família acometida pela mutação referente à DRD, se reforça a sugestão de realização de estudos diagnósticos para a confirmação da mutação em todos os indivíduos da família que ainda não a disponham, especialmente nos que não tenham distonia.

No presente estudo, 100% dos indivíduos com a mutação que não apresentavam sintomas motores maiores diagnosticados evidenciaram, mediante os instrumentos aplicados, o diagnóstico ou indícios dos distúrbios neuropsiquiátricos ou do sono pesquisados. Assim, ainda que o presente estudo não tenha confirmado diferenças significativas de prevalências entre os grupos para algumas condições clínicas abordadas, devido às elevadas prevalências identificadas, sugere-se uma avaliação neuropsiquiátrica e do sono específica em todos os indivíduos com *DYT5a* diagnosticados, apresentando o indivíduo sintomas motores ou não, com manejo clínico subsequente conforme necessidade.

Referências

- 1- Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood basal ganglia disease with marked response to L-Dopa: hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Shinryo*. 1972;24:667-72.

- 2- Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev.* 2000;22 (Suppl 1):S65-80.
- 3- Van Hove JL, Steyaert J, Matthijs G, Legius E, Theys P, Wevers R et al. Expanded motor and psychiatric phenotype in autosomal dominant Segawa syndrome due to GTP cyclohydrolase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):18-23.
- 4- Müller U, Steinberger D, Topka H. Mutations of GCH1 in dopa-responsive dystonia. *J Neural Transm.* 2002;109:321-28.
- 5- Nygaard TG, Takahashi H, Heiman GA, Snow BJ, Fahn S, Calne DB. Long-term treatment response and fluorodopa positron emission tomographic scanning of parkinsonism in a family with dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol.* 1992;32(5):603-8.
- 6- Orphanet: an online database of rare diseases and orphan drugs. INSERM. (2017). Autosomal dominant dopa-responsive dystonia. [publicação online]; 2017 [acesso em 27 nov 2017]. Disponível em [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13825&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Segawa-Disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&title=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=13825&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Segawa-Disease&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&title=Autosomal-dominant-dopa-responsive-dystonia&search=Disease_Search_Simple)
- 7- Bianca S, Bianca M. A new deletion in autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency gene - Segawa disease. *J. Neural Transm.* 2006;113:159-62.
- 8- Hwang WJ, Calne DB, Tsui JKC, de la Fuente-Fernández R. The long-term response to levodopa in dopa-responsive dystonia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001;8:1-5.
- 9- Souza CP, Valadares ER, Trindade AL, Rocha VL, Oliveira LR, Godard AL. Mutation in intron5 of GTP cyclohydrolase 1 gene causes dopa-responsive dystonia (Segawa syndrome) in a Brazilian family. *Genet Mol Res.* 2008;7(3):687-94.
- 10- Organização Mundial da Saúde. Programa de Saúde Mental da Organização Mundial da Saúde. WHOQOL - Abreviado. Versão em Português. Genebra: WHO; 1998.
- 11- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(3):106-15.
- 12- López-Laso E, Sánchez-Raya A, Moriana JA, Martínez-Gual E, Camino-León R, Mateos-González ME et al. Neuropsychiatric symptoms and intelligence quotient in autosomal dominant Segawa disease. *J Neurol.* 2011;258(12):2155-62.

- 13 - Gomes-Oliveira MH, Gorenstein C, Lotufo Neto F, Andrade LH, Wang YF. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Beck Depression Inventory-II in a community sample. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(4):389-94.
- 14- Gorenstein C, Wang YP, Argimon I, Werlang B. Inventário de Depressão de Beck - BDI-II: manual; Adaptação Brasileira. São Paulo: Casapsi Livraria e Editora Ltda; 2011.
- 15- Waldherr K, Formann AK, Piswanger K. WMT-2: Teste de Matrizes de Viena: teste de inteligência não verbal escalonado segundo o modelo Rasch: manual; Welter GMR, tradutor. São Paulo: Centro Editor de Testes e Pesquisas em Psicologia; 2014.
- 16- Carroll JB. Human cognitive abilities: a survey of factor-analytic studies. Cambridge; New York: Cambridge University Press; 1993.
- 17- Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.
- 18- Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12:70-5.
- 19- Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Bernam SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Res.* 1989;28(2):193-213.
- 20- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
- 21- Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.* 2000;9(1):5-11.
- 22- Robinson R, McCarthy GT, Bandmann O et al. GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:86-9.
- 23- Brüggemann N, Stiller S, Tadic V, Kasten M, Münchau A, Graf J et al. Non-motor phenotype of dopa-responsive dystonia and quality of life assessment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20(4):428-31.
- 24- Segawa M, Nishiyama N, Nomura Y. DOPA-responsive dystonic parkinsonism – pathophysiologic considerations. *Adv Neurol.* 1999;80:389-400.
- 25- Deakin JF. Depression and antisocial personality disorder: two contrasting disorders of 5HT function. *J Neural Transm Suppl.* 2003;64:79-93.

- 26- Smith KA, Fairburn GG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet*. 1997;349:915-9.
- 27- Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 1999;46:1219-33.
- 28- Anand A, Charney DS. Norepinephrine dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 10):16-24.
- 29- Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, Leonard B, Montgomery S, Nelson J et al. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002;12:461-75.
- 30- Brzezinski A. Melatonin in humans. *N Engl J Med*. 1997;336:186-95.
- 31- Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci*. 2003;8:d1093-108.
- 32- Hansen MV, Andersen LT, Madsen MT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S et al. Effect of melatonin on depressive symptoms and anxiety in patients undergoing breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145:683-95.
- 33- Madsen MT, Hansen MV, Andersen LT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S et al. Effect of melatonin on sleep in the perioperative period after breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(2):225-33.
- 34- Hansen MV, Madsen MT, Andersen LT, Hageman I, Rasmussen LS, Bokmand S et al. Effect of melatonin on cognitive function and sleep in relation to breast cancer surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Breast Cancer*. 2014;2014:416531.
- 35- Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One*. 2013;8(5):e63773.
- 36- Buscemi N, Vandermeer B, Hooton N, Pandya R, Tjosvold L, Hartling L et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *Br Med J*. 2006;332:385-93.
- 37- Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gogenur I, Moller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD009861.
- 38- Williams WP, McLin DE, Dressman MA, Neubauer DN. Comparative review of approved melatonin agonists for the treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders. *Pharmacotherapy*. 2016;36(9):1028-41.

- 39- LIMA AF, FLECK M. Qualidade de vida e depressão: uma revisão da literatura. *Rev. psiquiatr. Rio Gd. Sul.* 2009;31(3) (Supl 0).
- 40- Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron.* 2010 Dec 9;68(5):815-34.
- 41- Fadok JP, Dickerson TM, Palmiter RD. Dopamine is necessary for cue-dependent fear conditioning. *J Neurosci.* 2009 Sep 9;29(36):11089-97.
- 42- Greba Q, Gifkins A, Kokkinidis L. Inhibition of amygdaloid dopamine D2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. *Brain Res.* 2001 Apr 27;899(1-2):218-26.
- 43- Guarraci FA, Frohardt RJ, Falls WA, Kapp BS. The effects of intra-amygdaloid infusions of a D2 dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. *Behav Neurosci.* 2000 Jun;114(3):647-51.
- 44- Guarraci FA, Frohardt RJ, Young SL, Kapp BS. A functional role for dopamine transmission in the amygdala during conditioned fear. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 Jun 29;877:732-36.
- 45- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth ed. DSM-5. Arlington: American Psychiatric Publishing ed.; 2013.
- 46- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry.* 2007;164:942-8.
- 47- Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2005;366:237-48.
- 48- Purper-Ouakil D, Cortese S, Wohl M, Aubron V, Orejarena S, Michel G et al. Temperament and character dimensions associated with clinical characteristics and treatment outcome in attention-deficit/hyperactivity disorder boys. *Compr Psychiatry.* 2010;51:286-92.
- 49- Lecendreux M, Cortese S. Sleep problems associated with ADHD: a review of current therapeutic options and recommendations for the future. *Expert Rev Neurother.* 2007;7:1799-806.
- 50- Cortese S, Castellanos FX. Neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: current neuroscience-informed perspectives for clinicians. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14:568-78.
- 51- Pattij T, Vanderschuren LJ. The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29:192-9.

- 52- Van Gaalen MM, van Koten R, Schoffelman AN, Vanderschuren LJ. Critical involvement of dopaminergic neurotransmission in impulsive decision-making. *Biol Psychiatry*. 2006;60:66-73.
- 53- Del Campo N, Fryer TD, Hong YT, Smith R, Brichard L, Acosta-Carbonero J et al. A positron emission tomography study of nigro-striatal dopaminergic mechanisms underlying attention: implications for ADHD and its treatment. *Brain*. 2013;136:3252-70.
- 54- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. WHO: Geneva; 2017.
- 55- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.
- 56- Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/Fundação Oswaldo Cruz. Núcleo de Pesquisa em Métodos Aplicados aos Estudos de Carga Global de Doença. ENSPTEC – Tecnologias em Saúde para Qualidade de Vida. Relatório final do Projeto Carga Global de Doença do Estado de Minas Gerais, 2005. Rio de Janeiro: ENSP; 2011
- 57- Andrés-Puyeo A. Modelos psicométricos da inteligência. In C. Flores-Mendoza & R. Colom (Eds.). Porto Alegre: Artmed; 2006.
- 58- Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian J Med Res*. 2010;131:126-40.
- 59- Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos [revisão]. *Rev Bras Neurol*. 2010;46(1):5-15.
- 60- Jouvet M. Insomnia and decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine after destruction of the raphe system in the cat. *Adv Pharmacol*. 1968;6:265-79.
- 61- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol*. 2003;54:S32–45.
- 62- Johns MW. (2017). Epworth Sleepiness Scale. [publicação online]; 2017 [acesso em 11 nov 2017]. Disponível em: <http://epworthsleepinessscale.com>
- 63- Johns M, Hocking B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep*. 1997;20:844-9.
- 64- Sanford SD, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, Taylor DJ, Bush AJ. The influence of age, gender, ethnicity, and insomnia on Epworth sleepiness scores: a normative US population. *Sleep Med* 2006;7:319-26.
- 65- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Perceived insufficient rest or sleep among adults – United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 2009; 58:1175-9.

- 66- Ivanenko A, Gururaj BR. Classification and epidemiology of sleep disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2009;18:839-48.

6 CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo estabeleceu que para se comparar a frequência dos eventos investigados entre os grupos deveria se equacionar ao máximo os fatores familiares e, indiretamente, alguns ambientais, o que buscou ser alcançado com a seleção de indivíduos caso e controle dentro de uma mesma família (e, portanto, com uma mesma alteração genética). Assim, ao se detectarem diferenças de prevalência dos eventos estudados, teoricamente a chance dessas estarem associadas à *DYT5a* seria maior, uma vez que a principal variável distinta entre os grupos seria ter ou não a mutação confirmada.

Considerando o número restrito da amostra de casos com *DYT5a*, aspecto para o qual a equipe pesquisadora detinha pouca governabilidade, uma interpretação adequada dos resultados considerados como supostamente “negativos” para a existência de uma diferença estatisticamente significativa de frequência entre os grupos se torna imperativa. Assim, os resultados encontrados nas situações em que $p > 0,05$, para os quais o poder estatístico e o tamanho do efeito são pequenos, são inconclusivos, ou seja, não se pode afirmar que não existam diferenças, mas tão pouco há evidências de que existam.

Mediante o grande número de variáveis investigadas, pode-se afirmar que a metodologia aplicada evidenciou poucas, mas relevantes diferenças entre os resultados das amostras dos 2 grupos.

A qualidade de vida geral dos indivíduos avaliada pelo WHOQOL-BREF apresentou-se homogênea entre os grupos e bem próxima do valor referente à classificação “boa”. Todos os testes matemáticos demonstraram a existência de diferenças estatisticamente significativas a favor de uma maior percepção de necessidade de tratamento médico no grupo Segawa (média de 3,24 versus 2,41, com $p \leq 0,05$), ainda que esses pacientes respondam bem à dopamina. Não se pode, *a priori*, garantir que essa maior percepção seja justificada exclusivamente pela necessidade de 52,94% dos indivíduos do grupo Segawa tomar L-Dopa. Há que se considerar também a possibilidade desses indivíduos necessitarem tratar outros sintomas não motores associados que porventura apresentem (94,12% dos indivíduos com *DYT5a* utilizavam medicação para doenças crônicas e 52,94% usavam psicotrópicos – excetuando-se a L-Dopa; já no grupo Não Segawa, 61,76% usavam medicamentos para as condições citadas e 35,29% usavam a classe farmacológica conforme especificação), corroborando a hipótese de uma maior prevalência de distúrbios neuropsiquiátricos nos indivíduos com a mutação estudada.

Todos os testes analíticos aplicados demonstraram na avaliação dos grupos diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) referente à percepção dos indivíduos sobre o quão seguro se sentem em suas vidas diárias nas 2 últimas semanas. Uma menor média no grupo Segawa (3,06 versus 3,68) pode evidenciar hipóteses tais como possíveis dúvidas e incertezas referentes à própria condição *DYT5a*, uma maior sensação de dependência de tratamentos médicos, maior debilidade em suas condições físicas e psíquicas e uma baixa autoestima dos indivíduos desse grupo. Essa mais baixa autoestima pode estar sugerida nos resultados encontrados na análise comparativa dos graus de satisfação dos indivíduos com si próprios nas 2 últimas semanas, os quais, em todos os testes estatísticos utilizados, apresentaram diferenças pequenas, mas significativas (média de 3,12 do grupo Segawa versus 3,68) que possivelmente não ocorreram ao acaso ($p \leq 0,05$).

A aplicação do WHOQOL-BREF ainda propiciou a obtenção de uma média consideravelmente menor no grupo Segawa (59,24 versus 68,47) na análise da variável “domínio físico”, expressando para esse grupo maior comprometimento nesse quesito, o que acabou por determinar uma diferença estatisticamente significativa em todos os testes realizados na comparação entre os grupos.

Adicionalmente, no teste de Wilcoxon, um valor de p estatisticamente significativo ($p = 0,0292$) também foi encontrado para a avaliação referente ao nível de satisfação dos indivíduos com as suas relações pessoais, com média menor no grupo Segawa (3,53 versus 3,91). Dentre as hipóteses para tal, não se pode desconsiderar o impacto que os próprios resultados até então citados neste estudo, tais como menor sensação de segurança, menor satisfação consigo mesmo e menor pontuação no domínio físico no grupo Segawa, podem trazer às relações sociais desses indivíduos.

No que se refere à avaliação da qualidade de vida, por fim, o mesmo teste de Wilcoxon ajustado por idade e sexo, apresentou valor de $p \leq 0,05$ também para a questão 3 ($p = 0,0455$), referente à pergunta “Nas 2 últimas semanas em que medida você acha que a sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?”, com média menor no grupo Segawa (1,88 versus 2,32). Tal achado aparentemente menos comprometedor nesse grupo poderia se justificar por razões como uma possível maior prevalência nesses indivíduos de acompanhamento ou tratamento médico, de saúde ou medicamentoso, ou o desconforto físico causado anteriormente pela doença representar, agora que já tratada, alívio e menos queixa. Entretanto, registre-se que ambos os resultados se aproximam do valor referente à mesma classificação “muito pouco” e carecem de maior aprofundamento de suas análises.

O teste exato de Fisher aplicado ao M.I.N.I. / M.I.N.I. PLUS demonstrou que a análise comparativa entre os grupos, no que se refere à ocorrência de “passado de episódio depressivo maior”, configurou uma diferença estatisticamente significativa a favor da maior prevalência da condição investigada no grupo Segawa ($p=0,0458$), com 58,82% de histórico de episódio depressivo maior nesse versus 23,81% nos indivíduos Não Segawa. Entre os grupos da variável referente ao transtorno de ansiedade generalizada também se detectou diferença estatisticamente significante ($p=0,0500$), havendo casos diagnosticados desse transtorno somente nos indivíduos do grupo Não Segawa, com prevalência respectiva de 23,81%. Similarmente, uma exclusividade de casos no grupo Não Segawa também foi observada na aplicação do componente W do M.I.N.I. PLUS, por meio do qual se detectou que as 6 ocorrências de TDAH na infância cursaram apenas em indivíduos do grupo sem DRD, resultando nesse em uma prevalência do transtorno de 28,57% ($p=0,0241$). Assim, os resultados referentes a essas 2 últimas situações, caracterizados pela exclusividade dessas condições no grupo Não Segawa, evidenciariam diferença de risco da ocorrência dessas entre os grupos, sugerindo mais resiliência para esses transtornos no grupo com *DYT5a*, ou viés pelo maior uso de psicofármacos e de L-Dopa nessa população.

Que pesem a prevalência vigente de 41,18% de quadro depressivo encontrada no grupo Segawa por meio do BDI-II e uma média percentílica de 48,64 para a amostra Segawa no teste WMT-2 (um pouco menor que a da amostra Não Segawa, mas com apenas 14,29% dos participantes com *DYT5a* apresentando classificação de desempenho abaixo da média ou extremamente baixa), a avaliação dos grupos pelos instrumentos BDI-II, WMT2, ESE e PSQI não trouxe evidências estatisticamente significantes de ocorrência de outras diferenças de prevalências das condições pesquisadas entre os grupos, quando aplicados todos os testes estatísticos propostos.

No ESE as frequências de escala de sono anormal encontradas no presente estudo resultaram aparentemente em elevadas prevalências de sonolência excessiva diurna nos grupos Segawa e Não Segawa, com valores respectivos de 47,06% e 57,14%. No PSQI, ambos os grupos se autoavaliaram como detentores de uma qualidade de sono pobre no período referente ao mês anterior ao de sua avaliação. As médias dos grupos encontraram-se pouco acima do ponto de corte para tal classificação, mas o maior destaque deve ser dado aos elevados percentuais de indivíduos dos grupos estudados que se apresentaram nessa categoria: 58,82% dos participantes do grupo Segawa e 82,35% dos indivíduos do grupo Não Segawa foram classificados como “mau dormidores”. Também para essa análise torna-se prudente considerar o evento tratamento medicamentoso e suas diferenças entre os grupos.

Assim, se conclui que os instrumentos e metodologia utilizados apontam para evidências de que uma possível discussão dos percentuais de expressividade variável e da penetrância incompleta da Síndrome de Segawa seja pertinente em função de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na prevalência de alguns distúrbios ou sintomas não motores, encontrando-se nos indivíduos com *DYT5a*: pior percepção sobre o quão seguro se sentem em suas vidas diárias, menor grau de satisfação consigo mesmos e com suas relações pessoais, e mais elevada prevalência de passado de episódio depressivo maior. Paradoxalmente, mais altas prevalências de transtorno de ansiedade generalizada (23,81%, $p=0,0500$) e de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade na infância (28,57%, $p=0,0241$) foram observadas no grupo controle, com ocorrência dessas condições apenas em indivíduos sem DRD e análises de possíveis razões anteriormente postuladas. Por fim, alguns achados sugerem possíveis associações entre o grupo Segawa e algumas outras condições, tais como maior prevalência na utilização de medicamentos crônicos (94,12%) e psicotrópicos (52,94%, excetuando-se a L-Dopa) e elevadas prevalências de quadro depressivo atual (41,18%), sonolência excessiva diurna (47,06%) e qualidade de sono pobre (58,82%) nesse grupo, embora para essas altas taxas não se possa afastar a hipótese de fator desconhecido intrafamiliar. Ainda que essas últimas associações não sejam específicas ou acompanhadas de diferenças estatísticas entre os grupos, elas precisam ser consideradas para o manejo clínico dos pacientes investigados.

A despeito dessas conclusões, muitos indicativos apontam que as manifestações não motoras da *DYT5a* permanecem como tema propiciador de recomendações clínicas ponderadas e de objeto para robustas investigações.

Ainda que esses distúrbios não motores respondam bem em determinado momento a possíveis medicamentos reguladores de neurotransmissores utilizados, tais como dopamina, inibidores de recaptação de serotonina e outros, é aconselhável o monitoramento da evolução por possível agravamento posterior da distonia ou dos sintomas não motores devido a razões não propriamente conhecidas. Adicionalmente, à leitura atual das prevalências de sintomas não motores encontradas no grupo Segawa deve-se adicionar a possibilidade do desenvolvimento de sintomas apenas mais tardiamente em indivíduos afetados pela *DYT5a*, constituindo-se esse aspecto também em uma recomendação que as equipes clínicas cuidadoras de pacientes com DRD necessitam considerar. Pacientes assintomáticos do ponto de vista motor ou não motor para a DRD na infância também podem desenvolver sintomas atípicos como adultos.

Adicionalmente, mediante as atuais evidências publicadas sobre o envolvimento dos neurotransmissores, suas vias de atuação e os sinais e sintomas não motores da *DYT5a* envolvidos, estudos clínicos mais robustos são sugeridos para avaliarem comparativamente os benefícios entre as distintas classes terapêuticas medicamentosas na abordagem dos distúrbios neuropsiquiátricos e do sono em pacientes com a DRD clássica.

Finalmente, os distúrbios do sono, que aparentaram alta prevalência entre os grupos investigados precisam ser considerados a partir de novas tecnologias de avaliação, tais como a actigrafia e a polissonografia, e possível alta prevalência no contexto da família ou populações das quais são oriundos os grupos investigados. Entende-se que o estudo do ritmo circadiano em ambos os grupos também seria elucidativo.

Além da avaliação objetiva do sono, para aprimoramento dos conhecimentos referentes a esse e aos sintomas neuropsiquiátricos nos pacientes pesquisados, novos estudos são sugeridos, preferencialmente com dosagens laboratoriais dos neurotransmissores e aminoácidos e exame clínico para pesquisa de outros sintomas e sinais nesses indivíduos. Estudos futuros nessa amostra, que permitam uma interface dos resultados dos instrumentos de avaliação ora aplicados entre si e entre novas ferramentas propostas, podem ser esclarecedores e brindar novas perspectivas, assim como estudos que considerem ao grupo caso a simultaneidade de 2 grupos controles, um familiar e outro extrafamiliar.

Por último, mediante a elevada possibilidade de ocorrência de apenas sintomas não motores em membro de família acometida pela *DYT5a*, se reforça a sugestão de realização de estudos diagnósticos para a confirmação da mutação em todos os indivíduos da família que ainda não a disponham, especialmente os que não tenham sintomas motores.

No presente estudo 100% dos indivíduos com a mutação que não apresentavam sintomas motores indicaram ao menos uma evidência de distúrbios neuropsiquiátricos ou do sono. Assim, ainda que o presente estudo não tenha confirmado diferenças significativas de prevalências entre os grupos para algumas condições clínicas pesquisadas, devido às elevadas prevalências identificadas, se recomenda uma avaliação neuropsiquiátrica e do sono específica em todos os indivíduos com *DYT5a* diagnosticados, apresentando o indivíduo sintomas motores ou não, com manejo clínico subsequente conforme a necessidade.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Convite circular para participação no Projeto Segawa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE MEDICINA

Belo Horizonte, XX/XX/XXXX.

CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO NO PROJETO SEGAWA

Prezado XXXX,

Vimos por meio desse convidá-lo(a) a participar da **segunda fase do Projeto de Pesquisa da UFMG sobre a Síndrome de Segawa**. Conforme se sabe, essa enfermidade genética acomete alguns membros de sua família e tem como os sintomas mais conhecidos e estudados as alterações motoras ou distúrbios do movimento.

Na primeira fase do projeto, realizada há aproximadamente 9 anos, cerca de 60 familiares foram investigados quanto à presença ou não da alteração genética, incluindo você. **Nessa fase atual, o objetivo do projeto é estudar agora os possíveis sintomas não motores relacionados à Doença de Segawa, especialmente as alterações do humor (depressão e ansiedade) e alterações do sono.** Para isso, iremos avaliar a ocorrência dessas alterações em 2 grupos de seus familiares: os que conhecidamente têm a modificação genética e os que não têm a referida modificação, conforme resultado do estudo realizado anteriormente.

Mesmo que você não tenha a alteração genética que determina a Doença de Segawa a sua participação é muito importante por 2 motivos! O primeiro é que por meio dela você estará colaborando para que possamos conhecer as frequências dos distúrbios do humor e do sono nos 2 grupos de familiares estudados e, comparando essas frequências entre os grupos e com a população em geral, poderemos avaliar melhor o risco de pessoas com Segawa terem esses sintomas não motores. Se esse risco for aumentado e estiver relacionado a alterações de algumas substâncias orgânicas específicas, as quais iremos medir por meio de exames de sangue, posteriormente, até um novo tipo de tratamento poderá ser sugerido para

beneficiar os familiares acometidos pela Doença de Segawa e que também tenham distúrbios do humor e do sono.

O segundo motivo para a sua participação é que os familiares selecionados para continuarem no projeto após a avaliação inicial, mesmo não tendo a Síndrome de Segawa, estarão sendo triados quanto à possibilidade de terem essas alterações do humor e do sono e, caso tenham essas alterações, também poderão ser tratados, o que poderá repercutir até em sua qualidade de vida!

Caso você esteja de acordo, favor responder-me por este email que em breve estaremos contatando(a) para explicarmos detalhadamente como será o projeto. Então você poderá decidir se deseja ou não participar. Ressaltamos que todas as suas informações pessoais serão tratadas de forma sigilosa, sendo acessadas somente pela equipe de pesquisadores.

Antecipadamente, agradecemos!

Dra. Eugênia Ribeiro Valadares (CRMMG 17.294) e Dr. Ailton C. Alves Júnior
(CRMMG 32.710).

(Médicos Pesquisadores - Projeto Segawa/Faculdade de Medicina da UFMG)

Tel: (31)986750180

APÊNDICE B – Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termos de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Pesquisa: Síndrome de Segawa: transtornos neuropsiquiátricos e do sono.

Coordenadora: Profa. Dra. Eugênia Ribeiro Valadares – Faculdade de medicina da UFMG – Av. Alfredo Balena 190- 4º andar – Tel: (031)34099774 – email: eugenia@medicina.ufmg.br

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3499-4592 – Fax: (31) 3499-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Prezado(a) senhor(a),

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que irá estudar os possíveis problemas do sono e sintomas neurológicos e psiquiátricos em pacientes com síndrome de Segawa. Espera-se que os resultados dessa pesquisa permitam conhecer melhor essa doença e como tratar os pacientes acometidos por ela.

A síndrome de Segawa é uma doença que causa distúrbios de postura e dos movimentos, sintomas esses que melhoram com pequenas doses de uma substância chamada dopamina, cuja produção encontra-se deficiente nesses pacientes.

Ainda que essa síndrome seja percebida muitas vezes por um endurecimento das pernas, nos últimos anos têm sido descritos também sintomas psiquiátricos e problemas do sono relacionados à alteração dos processos metabólicos dos pacientes com Segawa.

A pesquisa envolve a aplicação de questionário(s) com perguntas para a avaliação de sua qualidade de vida e, possivelmente, também de sua saúde mental e de seu sono. Caso você seja selecionado para o estudo desses dois últimos itens, além dos questionários, poderão ser realizados a actigrafia, dispositivo que permite avaliar, por meio do uso de uma pulseira por

10 dias, sem prejuízo para suas atividades, o quão ativo(a) você é durante o sono e a polissonografia, avaliação completa do seu sono por meio de um monitoramento em ambiente específico durante 1 noite. Adicionalmente, serão realizadas algumas dosagens hormonais obtidas por meio de uma amostra de cerca de 10 ml de sangue que serão coletados em uma veia do seu braço e algumas dosagens de aminoácidos obtidas por meio de amostra(s) de sangue coletada(s) em papel-filtro, mediante uma pequena picada na ponta do seu dedo.

Os exames de sangue a serem possivelmente realizados são considerados relativamente não invasivos ao organismo e todos os outros exames citados não são invasivos e não envolvem riscos à sua saúde. A coleta do sangue pode gerar mínimos desconfortos, como uma pequena dor no local da picada e, em pessoas mais sensíveis, incômodos causados pela ansiedade ou pela necessidade do jejum, como tonturas ou mesmo desmaios. Nesses casos, já se tendo essa informação, pode-se realizar a coleta deitado(a) confortavelmente até que se termine todo o procedimento. A coleta de sangue envolve mínimos riscos, como a possibilidade do surgimento de uma infecção local, uma vez que serão tomados todos os cuidados para que os materiais empregados sejam descartáveis, o local de coleta seja limpo e livre de contaminações.

Caso venha ser necessário que você realize a polissonografia pode ser que você tenha que passar uma noite em uma clínica em Belo Horizonte - MG. Esse exame é realizado sob a supervisão do médico e do técnico e/ou enfermeiro. Para isso, você dormirá com sensores fixados no corpo para o acompanhamento de vários indicadores durante todo o sono. A polissonografia permite medir o número de apnéias e hipopnéias, ou seja, de interrupções totais e parciais da respiração enquanto a pessoa dorme, o nível de oxigênio no sangue, o ritmo do sono, possíveis alterações do batimento cardíaco, registro de roncos e da posição corporal. Por meio desse exame, é possível o diagnóstico de causas da interrupção do sono, insônia e movimentos dos braços e pernas.

Em caso de necessidade de seu deslocamento da sua cidade para Belo Horizonte - MG a fim de realizar a polissonografia, nos comprometemos a te dar antecipadamente o dinheiro necessário para os gastos que você terá exclusivamente com transporte em ônibus, hospedagem na clínica durante o período do exame e alimentação, permitindo a sua participação nessa etapa da pesquisa. Outra possibilidade é que nós mesmos providenciemos o seu transporte, estadia e alimentação para que não haja nenhum gasto direto com a sua

participação nessa pesquisa. Aliás, aproveitamos para deixar claro que não haverá gasto direto da sua parte para a realização de nenhum dos exames propostos nessa pesquisa, sendo esses oferecidos de graça para você. Se o sr.(a) concordar em participar, pedimos que assine esse papel dizendo que entendeu as explicações e está de acordo. Se o sr.(a) deseja mais esclarecimentos ou se tem qualquer dúvida sobre a pesquisa, nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta. Se o sr.(a) não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo para seu possível tratamento/acompanhamento.

Assim, declaro, mediante o exposto, que fui esclarecido sobre esse conteúdo, compreendi as informações e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20__.

Assinatura do participante: _____

Testemunha 1: _____

Testemunha 2: _____

Assinatura da coordenadora: _____

Assinatura do(a) pesquisador(a): _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**HOSPITAL DAS CLÍNICAS****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (para menores de 18 anos)**

Pesquisa: Síndrome de Segawa: transtornos neuropsiquiátricos e do sono.

Coordenadora: Profa. Dra. Eugênia Ribeiro Valadares – Faculdade de medicina da UFMG – Av. Alfredo Balena 190- 4º andar – Tel: (031)34099774 – email: eugenia@medicina.ufmg.br

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3499-4592 – Fax: (31) 3499-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Prezado(a) senhor(a),

Seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que irá estudar os possíveis problemas do sono e sintomas neurológicos e psiquiátricos em pacientes com síndrome de Segawa. Espera-se que os resultados dessa pesquisa permitam conhecer melhor essa doença e como tratar os pacientes acometidos por ela.

A síndrome de Segawa é uma doença que causa distúrbios de postura e dos movimentos, sintomas esses que melhoram com pequenas doses de uma substância chamada dopamina, cuja produção encontra-se deficiente nesses pacientes.

Ainda que essa síndrome seja percebida muitas vezes por um endurecimento das pernas, nos últimos anos têm sido descritos também sintomas psiquiátricos e problemas do sono relacionados à alteração dos processos metabólicos dos pacientes com Segawa.

A pesquisa envolve a aplicação de questionário(s) com perguntas para a avaliação da qualidade de vida e, possivelmente, também da saúde mental e sono de seu(sua) filho(a). Caso seu(sua) filho(a) seja selecionado(a) para o estudo desses dois últimos itens, além dos questionários, poderão ser realizados a actigrafia, dispositivo que permite, por meio do uso de uma pulseira por 10 dias, sem prejuízo para as atividades dele(a), avaliar o quão ativo(a) ele(a)

é durante o sono e a polissonografia, avaliação completa do sono por meio de um monitoramento em ambiente específico durante 1 noite. Adicionalmente, serão realizadas algumas dosagens hormonais obtidas por meio de uma amostra de cerca de 10 ml de sangue que serão coletados em uma veia do braço de seu(sua) filho(a) e algumas dosagens de aminoácidos obtidas por meio de amostra(s) de sangue coletada(s) em papel-filtro, mediante uma pequena picada na ponta do dedo dele(a).

Os exames de sangue a serem possivelmente realizados são considerados relativamente não invasivos ao organismo e todos os outros exames citados não são invasivos e não envolvem riscos à saúde do(a) seu(sua) filho(a). A coleta do sangue pode gerar mínimos desconfortos, como uma pequena dor no local da picada e, em pessoas mais sensíveis, incômodos causados pela ansiedade ou pela necessidade do jejum, como tonturas ou mesmo desmaios. Nesses casos, já se tendo essa informação, pode-se realizar a coleta com o seu filho(a) deitado(a) confortavelmente até que se termine todo o procedimento. A coleta de sangue envolve mínimos riscos, como a possibilidade do surgimento de uma infecção local, uma vez que serão tomados todos os cuidados para que os materiais empregados sejam descartáveis, o local de coleta seja limpo e livre de contaminações.

Caso venha ser necessário que seu(sua) filho(a) realize a polissonografia pode ser que você tenha que passar uma noite com ele(a) em uma clínica em Belo Horizonte - MG. Esse exame é realizado sob a supervisão do médico e do técnico e/ou enfermeiro. Para isso, seu(sua) filho(a) dormirá com sensores fixados no corpo para o acompanhamento de vários indicadores durante todo o sono. A polissonografia permite medir o número de apnéias e hipopnéias, ou seja, de interrupções totais e parciais da respiração enquanto a pessoa dorme, o nível de oxigênio no sangue, o ritmo do sono, possíveis alterações do batimento cardíaco, registro de roncos e da posição corporal. Por meio desse exame, é possível o diagnóstico de causas da interrupção do sono, insônia e movimentos dos braços e pernas.

Em caso de necessidade de deslocamento seu e de seu(sua) filho(a) da cidade de vocês para Belo Horizonte - MG a fim de realizar a polissonografia, nos comprometemos a dar a vocês antecipadamente o dinheiro necessário para os gastos que vocês terão exclusivamente com transporte em ônibus, hospedagem na clínica durante o período do exame e alimentação permitindo a participação de seu(sua) filho(a) nessa etapa da pesquisa. Outra possibilidade é que nós mesmos providenciemos o transporte, estadia e alimentação de vocês para que não

haja nenhum gasto direto com a participação dele(a) nessa pesquisa. Aliás, aproveitamos para deixar claro que não haverá gasto direto da parte de vocês para a realização de nenhum dos exames propostos nessa pesquisa, sendo esses oferecidos de graça para você. Se o sr.(a) concordar em que ele(a) participe, pedimos que assine esse papel dizendo que entendeu as explicações e está de acordo. Se o sr.(a) deseja mais esclarecimentos ou se tem qualquer dúvida sobre a pesquisa, nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta. Se o sr. não quiser que o(a) seu(sua) filho(a) participe ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar em nenhum prejuízo para um possível tratamento/acompanhamento dele(a) ou de seus familiares.

Assim, declaro, mediante o exposto, que fui esclarecido sobre esse conteúdo, compreendi as informações e concordo que o(a) meu(minha) filha participe deste estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__ .

Assinatura do responsável: _____

Testemunha 1: _____

Testemunha 2: _____

Assinatura da coordenadora: _____

Assinatura do(a) pesquisador(a): _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**HOSPITAL DAS CLÍNICAS****TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Pesquisa: Síndrome de Segawa: transtornos neuropsiquiátricos e do sono.

Coordenadora: Profa. Dra. Eugênia Ribeiro Valadares – Faculdade de medicina da UFMG – Av. Alfredo Balena 190- 4º andar – Tel: (031)34099774 – email: eugenia@medicina.ufmg.br

Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG: Av. Antônio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II – 2º andar – SL 2005 – CEP: 31.270-901 – BH/MG – Tel: (031) 3499-4592 – Fax: (31) 3499-4516 – e-mail: prpq@coep.ufmg.br

Caro(a) adolescente,

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que irá estudar os possíveis problemas do sono e do sistema nervoso em pessoas que tenham uma doença, que é chamada de doença de Segawa. Queremos que os resultados dessa pesquisa nos ajudem a conhecer melhor essa enfermidade e como tratar as pessoas acometidas por ela.

A doença de Segawa é um problema de saúde que causa mudanças na posição e nos movimentos do corpo e que melhora com pequenas quantidades de um medicamento chamado dopamina, cuja produção encontra-se diminuída nesses pacientes.

Ainda que essa doença seja percebida muitas vezes por um endurecimento das pernas, nos últimos anos têm se desconfiado que problemas de sofrimento da mente e do sono estejam relacionados às mudanças que ocorrem no organismo de pessoas com a doença de Segawa.

A pesquisa envolve a realização de questionário(s) com perguntas para a avaliação de como está a sua vida e, possivelmente, também como está a sua mente e seu sono. Caso você seja escolhido para o estudo desses dois últimos itens e concorde em participar, além dos questionários, poderá ser colocada em você por um tempo de 10 dias, uma espécie de relóginho de pulso, chamado actígrafo. Esse relóginho permite avaliar, sem prejudicar as atividades que você faz normalmente, o quanto você se mexe durante o sono. Um outro

exame, chamado polissonografia, que é uma avaliação completa do seu sono e do funcionamento de algumas funções de seu corpo durante 1 noite, em uma clínica especializada para isso, também poderá ocorrer. Além disso, serão colhidas algumas substâncias de seu corpo por meio de uma amostra de cerca de 10 ml de sangue de uma veia do seu braço e serão feitas algumas dosagens de substâncias chamadas aminoácidos, obtidas também por meio de coleta de pequenas quantidades de seu sangue em um pequeno pedaço de papel, mediante uma rápida picada na ponta do seu dedo.

Os exames de sangue que tivermos que realizar são considerados muito pouco invasivos ao seu corpo e todos os outros exames que citamos não são invasivos e não envolvem riscos à sua saúde. A coleta do seu sangue pode gerar pequenos desconfortos, como uma pequena dor no local da picada e, em pessoas mais sensíveis, incômodos causados pela ansiedade ou pela necessidade de ficar algum tempo sem comer, como tonturas ou mesmo desmaios. Nesses casos, já se tendo essa informação, pode-se realizar a coleta de seu sangue com você deitado(a) confortavelmente até que se termine todo o procedimento. A coleta de sangue envolve mínimos riscos, como a chance de aparecer uma infecção local, já que serão tomados todos os cuidados para que os materiais usados sejam descartáveis, o local de coleta seja limpo e livre de sujeiras.

Caso venha ser necessário que você realize aquela avaliação completa do sono, pode ser que você tenha que passar uma noite com um acompanhante responsável (pai, mãe, outro familiar, etc.) em uma clínica em Belo Horizonte - MG. Esse exame é realizado sob o acompanhamento do médico e do enfermeiro. Para isso, você dormirá com plaquinhas de sensores que ficarão presas com um adesivo ao seu corpo para o acompanhamento de várias situações que acontecem durante todo o seu sono. Essa polissonografia permite medir o número de vezes que você pára de respirar ou respira com dificuldades, o nível de oxigênio no seu sangue, o ritmo do seu sono, possíveis alterações do batimento do coração, registro de roncos e da posição do seu corpo. Por meio desse exame é possível descobrir causas da interrupção do sono, dificuldade de dormir e movimentos anormais dos braços e pernas.

Em caso de necessidade de você e seu(sua) acompanhante ir de sua cidade à Belo Horizonte - MG para a realização desse exame completo do sono na clínica, nos comprometemos a dar a vocês antecipadamente o dinheiro necessário para os gastos que vocês terão exclusivamente com transporte em ônibus, hospedagem na clínica durante o período do exame e alimentação

permitindo a sua participação nessa etapa da pesquisa. Outra possibilidade é que nós mesmos providenciemos o transporte, estadia e alimentação de vocês para que não haja nenhum gasto direto com sua participação nessa pesquisa. Aliás, aproveitamos para deixar claro que não haverá gasto da parte de vocês para a realização de nenhum dos exames propostos nessa pesquisa, sendo esses oferecidos de graça para você. Se você concordar em participar, pedimos que assine esse papel dizendo que entendeu as explicações e você está de acordo. Se você ainda acha que as coisas precisam ser mais claras ou se tem qualquer dúvida sobre a pesquisa, nós estamos prontos para responder qualquer pergunta. Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, nós vamos continuar tratando você e sua família do mesmo jeito.

Assim, declaro que me explicaram aquilo que estou sendo convidado a participar, compreendi as informações e, mesmo com a aceitação das pessoas que são responsáveis por mim, eu mesmo livremente concordo em participar desta pesquisa.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20__ .

Assinatura do participante: _____

Testemunha 1: _____

Testemunha 2: _____

Assinatura da coordenadora: _____

Assinatura do(a) pesquisador(a): _____

ANEXOS

ANEXO A – Aprovação pelo COEP – UFMG do Projeto de Pesquisa “Síndrome de Segawa, transtornos neuropsiquiátricos e do sono”.**Foto 4 – Documento de aprovação do Projeto de Pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 06803312.8.0000.5149

Interessado(a): Profa. Eugenia Ribeiro Valadares
Departamento de Propedêutica Complementar
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 22 de fevereiro de 2016, o projeto de pesquisa intitulado **"Síndrome de Segawa, transtornos neuropsiquiátricos e do sono"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.


Prof. Dra. Telma Campos Medeiros Lorentz
Coordenadora do COEP-UFMG

**ANEXO B – Instrumento de avaliação abreviado de qualidade de vida da OMS
(WHOQOL-BREF)**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FACULDADE DE MEDICINA

PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

PESQUISA - SÍNDROME DE SEGAWA: TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DO SONO

FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO INICIAL

QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA (ABREVIADO E AUTOAPLICÁVEL)

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE

DATA: ____/____/____

NOME: _____

NÚMERO (A SER ATRIBUÍDO PELA EQUIPE PESQUISADORA): _____

DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____ IDADE (EM ANOS): _____ SEXO: _____

ENDEREÇO: _____

TEL. FIXO (COM DDD): _____ TEL. CEL (COM DDD): _____

E-MAIL: _____

NOME DO ENTREVISTADOR(A) (OPCIONAL): _____

MEDICAMENTOS EM USO/DOSE ATUAL/HÁ QUANTO TEMPO USA O MEDICAMENTO: _____

Instruções

Este questionário é sobre como você se sente a respeito de sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. **Por favor, responda a todas as questões.** Se você não tem certeza sobre que resposta dar em uma questão, por favor, escolha entre as alternativas a que lhe parece mais apropriada. Esta, muitas vezes, poderá ser sua primeira escolha.

Por favor, tenha em mente seus valores, aspirações, prazeres e preocupações. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as **duas últimas semanas**. Por exemplo, pensando nas últimas duas semanas, uma questão poderia ser:

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número que melhor corresponde ao quanto você recebe dos outros o apoio de que necessita nestas últimas duas semanas. Portanto, você deve circular o número 4 se você recebeu "muito" apoio como abaixo.

	nada	muito pouco	médio	muito	completamente
Você recebe dos outros o apoio de que necessita?	1	2	3	4	5

Você deve circular o número 1 se você não recebeu "nada" de apoio.

Por favor, leia cada questão, veja o que você acha e circule o número que lhe parece a melhor resposta.

NOME: _____

		muito ruim	ruim	nem ruim nem boa	boa	muito boa
1	Como você avaliaria sua qualidade de vida?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
2	Quão satisfeito(a) você está com a sua saúde?	1	2	3	4	5

As questões seguintes são sobre o **quanto** você tem sentido algumas coisas nas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	mais ou menos	bastante	extremamente
3	Em que medida você acha que sua dor (física) impede você de fazer o que você precisa?	1	2	3	4	5
4	O quanto você precisa de algum tratamento médico para levar sua vida diária?	1	2	3	4	5
5	O quanto você aproveita a vida?	1	2	3	4	5
6	Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?	1	2	3	4	5
7	O quanto você consegue se concentrar?	1	2	3	4	5
8	Quão seguro(a) você se sente em sua vida diária?	1	2	3	4	5
9	Quão saudável é o seu ambiente físico (clima, barulho, poluição, atrativos)?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão completamente** você tem sentido ou é capaz de fazer certas coisas nestas últimas duas semanas.

		nada	muito pouco	médio	muito	completamente
10	Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
11	Você é capaz de aceitar sua aparência física?	1	2	3	4	5
12	Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?	1	2	3	4	5
13	Quão disponíveis para você estão as informações que precisa no seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
14	Em que medida você tem oportunidades de atividade de lazer?	1	2	3	4	5

As questões seguintes perguntam sobre **quão bem ou satisfeito** você se sentiu a respeito de vários aspectos de sua vida nas últimas duas semanas.

		muito ruim	ruim	nem ruim nem bom	bom	muito bom
15	Quão bem você é capaz de se locomover?	1	2	3	4	5

		muito insatisfeito	insatisfeito	nem satisfeito nem insatisfeito	satisfeito	muito satisfeito
16	Quão satisfeito(a) você está com o seu sono?	1	2	3	4	5
17	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?	1	2	3	4	5
18	Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade para o trabalho?	1	2	3	4	5
19	Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?	1	2	3	4	5
20	Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?	1	2	3	4	5
21	Quão satisfeito(a) você está com sua vida sexual?	1	2	3	4	5
22	Quão satisfeito(a) você está com o apoio que você recebe de seus amigos?	1	2	3	4	5
23	Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?	1	2	3	4	5
24	Quão satisfeito(a) você está com o seu acesso aos serviços de saúde?	1	2	3	4	5
25	Quão satisfeito(a) você está com o seu meio de transporte?	1	2	3	4	5

As questões seguintes referem-se a **com que frequência** você sentiu ou experimentou certas coisas nas últimas duas semanas.

		nunca	algumas vezes	freqüentemente	muito freqüentemente	sempre
26	Com que frequência você tem sentimentos negativos tais como mau humor, desespero, ansiedade, depressão?	1	2	3	4	5

Alguém lhe ajudou a preencher este questionário?.....

Quanto tempo você levou para preencher este questionário?.....

Você tem algum comentário sobre o questionário?

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

ANEXO C – M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview) – Versão brasileira

5.0.0

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – FACULDADE DE MEDICINA PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE PESQUISA - SÍNDROME DE SEGAWA: TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DO SONO M.I.N.I. - MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (BRAZILIAN VERSION 5.0.0)

NOME: _____

IDADE (EM ANOS): _____ DATA: ____/____/____ LOCAL: _____

ENTREVISTADOR(A): _____

HORA DE INÍCIO DA ENTREVISTA: _____ HORA DO FIM DA ENTREVISTA: _____

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV	CID-10
A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas)	☐	296.20-296.26 Único	F32.x
	Recorrente	☐	296.30-296.36 Recorrente	F33.x
	EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)	☐	296.20-296.26 Único 296.30-296.36 Recorrente	F32.x F33.x
B TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	☐	300.4	F34.1
C RISCO DE SUICÍDIO	Atual (Último mês) Risco: ☐ Baixo ☐ Médio ☐ Alto	☐	nenhum	nenhum
D EPISÓDIO MANÍACO F31.9	Atual	☐	296.00-296.06	F30.x-
	Passado	☐		
	EPISÓDIO HIPOMANÍACO F31.9/F34.0	☐	296.80-296.89	F31.8-
E TRANSTORNO DE PÂNICO F41.0	Atual (Último mês)	☐	300.01/300.21	F40.01-
	Vida inteira	☐		
F AGORAFOBIA	Atual	☐	300.22	F40.00
G FOBIA SOCIAL	Atual (Último mês)	☐	300.23	F40.1
H TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	Atual (Último mês)	☐	300.3	F42.8
I TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (Último mês)	☐	309.81	F43.1
J DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ABUSO DE ÁLCOOL	(Últimos 12 meses)	☐	303.9	F10.2x
	(Últimos 12 meses)	☐	305.00	F10.1
K DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	☐	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
	(Últimos 12 meses)	☐	304.00-.90/305.20-.90	F11.0-F19.1
L SÍNDROME PSICÓTICA TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS F32.3/F33.3//F31.2	Atual	☐		
	Vida inteira	☐		
	Atual	☐	296.24/296.04	
F32.3/F33.3//F31.2	Vida inteira	☐	296.24/296.04	
M ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	☐	307.1	F50.0
N BULIMIA NERVOSA ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO PERIÓDICA PURGATIVO	Atual (Últimos 3 meses)	☐	307.51	F50.2
	Atual	☐	307.1	F50.0
O TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	☐	300.02	F41.1
P TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)	Vida inteira	☐	301.7	F60.2

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

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

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 OU A2 SÃO COTADAS SIM ?		→ NÃO	SIM	

A3 Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:

- | | | | | |
|---|--|-----|-----|---|
| a | O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de $\pm 5\%$ ao longo do mês, isto é, $\pm 3,5$ Kg, para uma pessoa de 65 Kg)
COTAR SIM , SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO | NÃO | SIM | 3 |
| b | Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)? | NÃO | SIM | 4 |
| c | Falou ou movimentou-se mais lentamente do que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias? | NÃO | SIM | 5 |
| d | Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias? | NÃO | SIM | 6 |
| e | Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias? | NÃO | SIM | 7 |
| f | Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias? | NÃO | SIM | 8 |
| g | Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ? | NÃO | SIM | 9 |

A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ?
(ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO")

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

NÃO	SIM *
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL	

- | | | | | |
|-----|---|----------|-----|----|
| A5a | Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]? | →
NÃO | SIM | 10 |
| b | Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse ? | NÃO | SIM | 11 |

A5b É COTADA SIM ?

NÃO	SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE	

* SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, COTAR AS QUESTÕES CORRESPONDENTES (A6d, A6e) NA PÁGINA 5

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

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

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = **SIM**), EXPLORAR O SEGUINTE:

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

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

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

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7 ?

NÃO	SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólicas ATUAL	

B. TRANSTORNO DISTÍMICO

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

NÃO EXPLORAR ESTE MÓDULO SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL.

B1	Durante os últimos 2 anos, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do tempo ?	→ NÃO	SIM	20				
B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante 2 meses ou mais ?	NÃO	→ SIM	21				
B3	Desde que se sente deprimido(a) a maior parte do tempo:							
a	O seu apetite mudou de forma significativa ?	NÃO	SIM	22				
b	Tem problemas de sono ou dorme demais ?	NÃO	SIM	23				
c	Sente-se cansado ou sem energia ?	NÃO	SIM	24				
d	Perdeu a auto-confiança ?	NÃO	SIM	25				
e	Tem dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões ?	NÃO	SIM	26				
f	Sente-se sem esperança ?	NÃO	SIM	27				
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM B3?	→ NÃO	SIM					
B4	Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ?	→ NÃO	SIM	28				
	B4 É COTADA SIM?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2">TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL	
NÃO	SIM							
TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL								

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:			Pontos
C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO SIM	2
C3	Pensou em suicídio ?	NÃO SIM	6
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO SIM	10
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO SIM	10
 Ao longo da sua vida:			
C6	Já fez alguma tentativa de suicídio ?	NÃO SIM	4

HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE C1 À C6 ?

SE SIM, SOMAR O NÚMERO TOTAL DE PONTOS DAS QUESTÕES COTADAS **SIM** DE C1 - C6 E ESPECIFICAR O RISCO DE SUICÍDIO ATUAL COMO SE SEGUE:

NÃO		SIM	
<i>RISCO DE SUICÍDIO ATUAL</i>			
1-5	pontos	Baixo	☐
6-9	pontos	Moderado	☐
≥ 10	pontos	Alto	☐

D. EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO

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

D1 a	Alguma vez teve um período em que se sentia tão eufórico(a) ou cheio(a) de energia que isso lhe causou problemas, ou em que as pessoas à sua volta pensaram que não estava no seu estado habitual ? (NÃO CONSIDERAR PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL)	NÃO	SIM	1
	SE O(A) ENTREVISTADO(A) NÃO COMPREENDE O SIGNIFICADO DE "EUFÓRICO" OU "CHEIO DE ENERGIA", EXPLICAR DA SEGUINTE MANEIRA: Por eufórico ou cheio de energia, quero dizer estar excessivamente ativo(a), excitado(a), ter menos necessidade de dormir, ter pensamentos rápidos, estar cheio(a) de idéias ou extremamente motivado(a) ou criativo(a) ou extremamente impulsivo(a).	NÃO	SIM	2
	Se D1a = SIM:			
b	Sente-se, atualmente, eufórico (a) ou cheio (a) de energia?			
D2 a	Alguma vez teve um período em que, por vários dias, estava tão irritável que insultava as pessoas, gritava ou chegava até a brigar com quem não era de sua família? Você mesmo ou alguém achou que você estava mais irritável ou hiperativo(a), comparado(a) a outras pessoas, mesmo em situações em que isso lhe parecia justificável ? (NÃO CONSIDERAR OS PERÍODOS QUE OCORREM APENAS SOB O EFEITO DE DROGAS OU ÁLCOOL)	NÃO	SIM	3
	Se D2a = SIM:			
b	Sente-se, continuamente irritável atualmente?	NÃO	SIM	4
	D1a OU D2a SÃO COTADAS "SIM" ?	→ NÃO	SIM	

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

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

a	Tinha a sensação que podia fazer coisas que os outros seriam incapazes de fazer ou que você era alguém especialmente importante?	NÃO	SIM	5
b	Tinha menos necessidade de dormir do que costume (por ex., sentia-se repousado(a) com apenas poucas horas de sono) ?	NÃO	SIM	6
c	Falava sem parar ou tão rapidamente que as pessoas não conseguiam compreendê-lo(a) ?	NÃO	SIM	7
d	Os pensamentos corriam tão rapidamente na sua cabeça que não conseguia acompanhá-los ?	NÃO	SIM	8
e	Distraía-se com tanta facilidade que a menor interrupção o fazia perder o fio daquilo que estava fazendo ou pensando ?	NÃO	SIM	9
f	Estava tão ativo(a) e agitado(a) que as outras pessoas se preocupavam por sua causa ?	NÃO	SIM	10
g	Desejava tanto fazer coisas que lhe pareciam agradáveis ou tentadoras que não pensava nos riscos ou nos problemas que isso poderia causar (gastar demais, dirigir de forma imprudente, ter uma atividade sexual pouco habitual para você...) ?	NÃO	SIM	11
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM D3 OU 4 SE D1a = "NÃO" (EPISÓDIO PASSADO) OU D1b = "NÃO" (EPISÓDIO ATUAL) ?	→ NÃO	SIM	

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

- D4 Esses problemas dos quais acabamos de falar já duraram pelo menos uma semana E lhe causaram dificuldades em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais **OU** você foi hospitalizado(a) por causa desses problemas?

NÃO SIM 12

COTAR **SIM**, SE **SIM** NUM CASO OU NO OUTRO

D4 É COTADA “NÃO” ?

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

NÃO	SIM
EPISÓDIO HIPOMANÍACO	
Atual	☐
Passado	☐

EPISÓDIO HIPOMANÍACO

Atual ☐

Passado ☐

D4 É COTADA “SIM” ?

SE SIM, ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO

NÃO	SIM
EPISÓDIO MANÍACO	
Atual	☐
Passado	☐

EPISÓDIO MANÍACO

Atual ☐

Passado ☐

E. TRANSTORNO DE PÂNICO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE PARA E5, ASSINALAR NÃO E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

E1	a	Alguma vez teve episódios repetidos durante os quais se sentiu subitamente muito ansioso(a), muito desconfortável ou assustado(a), mesmo em situações em que a maioria das pessoas não se sentiria assim ?	→ NÃO	SIM	1
	b	SE SIM: Estes episódios de ansiedade atingiam sua intensidade máxima em menos de 10 minutos?	→ NÃO	SIM	2
E2		Alguns desses episódios de ansiedade, mesmo há muito tempo, foram imprevisíveis ou ocorreram sem que nada os provocasse/ sem motivo ?	→ NÃO	SIM	3
E3		Após um ou vários desses episódios, já houve um período de pelo menos um mês durante o qual teve medo de ter outros episódios ou estava preocupado(a) com as suas possíveis consequências ?	NÃO	SIM	4
E4		Durante o episódio em que se sentiu pior :			
	a	Teve palpitações ou o seu coração bateu muito rápido ?	NÃO	SIM	5
	b	Transpirou ou ficou com as mãos úmidas ?	NÃO	SIM	6
	c	Teve tremores ou contrações musculares ?	NÃO	SIM	7
	d	Teve dificuldade para respirar ou sentiu-se abafado(a) ?	NÃO	SIM	8
	e	Teve a impressão de sufocar ou de ter um nó na garganta ?	NÃO	SIM	9
	f	Sentiu dor ou aperto ou desconforto no peito ?	NÃO	SIM	10
	g	Teve náuseas, problemas de estômago ou diarreia repentina ?	NÃO	SIM	11
	h	Sentiu-se tonto(a), com vertigens ou ao ponto de desmaiar ?	NÃO	SIM	12
	i	Teve a impressão que as coisas à sua volta eram estranhas ou irreais ou sentiu-se como que desligado (a) do todo ou de uma parte do seu corpo ?	NÃO	SIM	13
	j	Teve medo de enlouquecer ou de perder o controle ?	NÃO	SIM	14
	k	Teve medo de morrer ?	NÃO	SIM	15
	l	Teve dormências ou formigamentos no corpo ?	NÃO	SIM	16
	m	Teve ondas de frio ou de calor ?	NÃO	SIM	17
E5		E3 = SIM E HÁ PELO MENOS 4 RESPOSTAS "SIM" EM E4 ?	NÃO	SIM	
			<i>Transtorno de Pânico Vida inteira</i>		
E6		SE E5 = "NÃO", HÁ PELO MENOS UMA RESPOSTA "SIM" EM E4 ?	NÃO	SIM	
		SE E6 = "SIM", PASSAR A F1.	<i>Ataques Pobres em Sintomas Vida inteira</i>		
E7		Durante o último mês, teve pelo menos 2 desses episódios de ansiedade, seguidos de um medo constante de ter outro episódio ?	NÃO	SIM	18
			<i>Transtorno de Pânico Atual</i>		

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

F. AGORAFOBIA

F1	Sente-se particularmente ansioso(a) ou desconfortável em lugares ou em situações das quais é difícil ou embaraçoso escapar ou, ainda, em que é difícil ter ajuda como estar numa multidão, esperando numa fila, longe de casa ou sozinho (a) em casa, atravessando uma ponte, dentro de um ônibus, de um carro ou de um avião?	NÃO	SIM	19
----	--	-----	-----	----

SE F1 = “NÃO”, COTAR “NÃO” EM F2.

F2	Tem tanto medo dessas situações que na prática, evita-as, sente um intenso mal-estar quando as enfrenta ou procura estar acompanhado(a) ao ter que enfrentá-las ?	NÃO	SIM	20
			<i>Agorafobia Atual</i>	

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “NÃO”
e
E7 (Transtorno de Pânico Atual) É COTADA “SIM” ?

NÃO	SIM
<i>TRANSTORNO DE PÂNICO sem Agorafobia ATUAL</i>	

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “SIM”
e
E7 (Transtorno de Pânico Atual) É COTADA “SIM” ?

NÃO	SIM
<i>TRANSTORNO DE PÂNICO com Agorafobia ATUAL</i>	

F2 (Agorafobia Atual) É COTADA “SIM”
e
E5 (Transtorno de Pânico Vida Inteira) É COTADA “NÃO” ?

NÃO	SIM
<i>AGORAFOBIA sem história de Transtorno de Pânico ATUAL</i>	

G. FOBIA SOCIAL (*Transtorno de Ansiedade Social*)

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

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

G4 É COTADA “SIM” ?

NÃO	SIM
FOBIA SOCIAL <i>(Transtorno de Ansiedade Social)</i> ATUAL	

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

H. TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO

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

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

I. TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (opcional)

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

I1	Alguma vez viveu ou presenciou ou teve que enfrentar um acontecimento extremamente traumático, no decorrer do qual morreram pessoas, ou você mesmo e/ou outros foram ameaçados de morte ou foram gravemente feridos ou atingidos na sua integridade física? EXEMPLOS DE CONTEXTOS TRAUMÁTICOS: ACIDENTE GRAVE, AGRESSÃO, ESTUPRO, ASSALTO A MÃO ARMADA, SEQUESTRO, RAPTO, INCÊNDIO, DESCOBERTA DE CADÁVER, MORTE SÚBITA NO MEIO EM QUE VIVE, GUERRA, CATÁSTROFE NATURAL...	→ NÃO	SIM	1
I2	Durante o último mês, pensou freqüentemente nesse acontecimento de forma penosa ou sonhou com ele ou freqüentemente teve a impressão de revivê-lo?	→ NÃO	SIM	2
I3	Durante o último mês:			
a	Tentou não pensar nesse acontecimento ou evitou tudo o que pudesse fazê-lo(a) lembrar-se dele?	NÃO	SIM	3
b	Teve dificuldades de lembrar-se exatamente do que se passou?	NÃO	SIM	4
c	Perdeu o interesse pelas coisas das quais gostava antes?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se desligado(a) de tudo ou teve a impressão de se ter tornado um(a) estranho(a) em relação aos outros?	NÃO	SIM	6
e	Teve dificuldade de sentir as coisas, como se não fosse mais capaz de amar?	NÃO	SIM	7
f	Teve a impressão de que a sua vida não seria nunca mais a mesma, ou que morreria mais cedo do que as outras pessoas ?	NÃO	SIM	8
	HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM I3 ?	→ NÃO	SIM	
I4	Durante o último mês:			
a	Teve dificuldade de dormir ?	NÃO	SM	9
b	Estava particularmente irritável, teve explosões de raiva facilmente?	NÃO	SIM	10
c	Teve dificuldades de se concentrar ?	NÃO	SIM	11
d	Estava nervoso(a), constantemente alerta?	NÃO	SIM	12
e	Ficava sobressaltado(a) por quase nada?	NÃO	SIM	13
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS “SIM” EM I4 ?	→ NÃO	SIM	
I5	Durante o último mês, esses problemas perturbaram de forma significativa seu trabalho, suas atividades cotidianas ou suas relações sociais?	NÃO	SIM	14

I5 É COTADA SIM?

NÃO SIM

**TRANSTORNO DE
ESTRESSE
PÓS- TRAUMÁTICO
ATUAL**

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

J. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE ÁLCOOL

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

J1	Nos últimos 12 meses, em três ou mais ocasiões você bebeu pelo menos cinco latas de cerveja ou uma garrafa de vinho ou três doses de uma bebida alcoólica forte (pinga, caipirinha, conhaque, vodka, whisky...), num período de três horas ?	→ NÃO	SIM	1
J2	Nos últimos 12 meses:			
a	Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de álcool para obter o mesmo efeito ?	NÃO	SIM	2
b	Quando bebia menos, as suas mãos tremiam, transpirava ou sentia-se agitado (a) ? Alguma vez bebeu uma dose para evitar esses problemas ou evitar uma ressaca? COTAR "SIM", SE RESPOSTA "SIM" NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
c	Quando começava a beber, com frequência bebia mais do que pretendia ?	NÃO	SIM	4
d	Tentou, mas não conseguiu diminuir seu consumo de álcool ou parar de beber ?	NÃO	SIM	5
e	Nos dias em que bebia, passava muito tempo procurando bebida, bebendo ou se recuperando dos efeitos do álcool ?	NÃO	SIM	6
f	Reduziu suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da bebida ?	NÃO	SIM	7
g	Continuou a beber mesmo sabendo que isso lhe causava problemas de saúde ou problemas psicológicos?	NÃO	SIM	8
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J2 ?		NÃO SIM DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL ATUAL		
J3	Durante os últimos 12 meses:			
a	Ficou embriagado ou de "ressaca" várias vezes, quando tinha coisas para fazer no trabalho (/ na escola) ou em casa ? Isso lhe causou problemas? COTAR "SIM" SOMENTE SE A EMBRIAGUEZ / RESSACA CAUSOU PROBLEMAS	NÃO	SIM	9
b	Por várias vezes esteve sob o efeito do álcool em situações em que isso era fisicamente arriscado como dirigir, utilizar uma máquina ou um instrumento perigoso... ?	NÃO	SIM	10
c	Por várias vezes teve problemas legais como uma interpelação ou uma condenação ou uma detenção porque tinha bebido?	NÃO	SIM	11
d	Continuou a beber mesmo sabendo que a bebida lhe causava problemas com seus familiares ou com outras pessoas ?	NÃO	SIM	12
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM J2 ?		NÃO SIM ABUSO DE ÁLCOOL ATUAL		

K. DEPENDÊNCIA / ABUSO DE SUBSTÂNCIAS (NÃO ALCOÓLICAS)

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

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

→
NÃO SIM

ENVOLVER COM UM CÍRCULO CADA SUBSTÂNCIA CONSUMIDA

ESTIMULANTES : anfetaminas, “bolinha”, “rebite”, ritalina, pílulas anorexígenas ou tira-fome.

COCAÍNA: “coca”, pó, “neve”, “branquinha”, pasta de coca, merla, crack, pedra

OPIÁCEOS: heroína, morfina, pó de ópio (Tintura de ópio®, Elixir Paregórico®, Elixir de Dover®), codeína (Belacodid®, Belpar®, Pambenyl®), meperidina (Dolantina®, Demerol®), propoxifeno (Algafan®, Doloxene A®), fentanil (Inoval®)

ALUCINOGÊNEOS: L.S.D., “ácido”, mescalina, PCP, êxtase (MDMA), cogumelos, “vegetal” (Ayhuaska, daimé, hoasca), Artane®.

SOLVENTES VOLÁTEIS: “cola”, éter, “lança perfume”, “cheirinho”, “loló”

CANABINÓIDES: cannabis, “erva”, maconha, “baseado”, hashish, THC, bangh, ganja, diamba, marijuana, marihuana

SEDATIVOS: Valium®, Diazepam®, Dienpax®, Somalium®, Frisium®, Psicosedin®, Lexotan®, Lorax®, Halcion®, Frontal®, Rohypnol®, Urbanil®, Sonebon®, barbitúricos

DIVERSOS: Anabolisantes, esteróides, remédio para dormir ou para cortar o apetite sem prescrição médica.

Toma outras substâncias?

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

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

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

K2 **Considerando o seu consumo de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], durante os últimos 12 meses:**

- a Constatou que precisava de quantidades cada vez maiores de [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] para obter o mesmo efeito ? NÃO SIM 1
- b Quando usava menos ou parava de consumir [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], tinha problemas como dores, tremores, febre, fraqueza, diarreia, náuseas, suores, aceleração do coração, dificuldade de dormir ou sentir-se agitado(a), ansioso (a), irritável ou deprimido (a))? NÃO SIM 2

OU você tomava qualquer outra coisa para evitar esses problemas ou para se sentir melhor ?

COTAR “SIM”, SE RESPOSTA “SIM” NUM CASO OU NO OUTRO

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

- c Quando começava a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], freqüentemente consumia mais do que pretendia ? NÃO SIM 3
- d Tentou, sem conseguir, diminuir ou parar de usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA]? NÃO SIM 4
- e Nos dias em que usava [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], passava mais de 2 horas tentando conseguir a(s) droga(s), se drogando, ou se recuperando dos efeitos do(a) [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA], ou ainda pensando nessas drogas ? NÃO SIM 5
- f Reduziu as suas atividades (lazer, trabalho, cotidianas) ou passou menos tempo com os amigos ou a família por causa da(s) droga(s) ? NÃO SIM 6
- g Continuou a usar [SUBSTÂNCIA OU A CLASSE DE SUBSTÂNCIAS SELECIONADA] mesmo sabendo que esta(s) lhe causava(m) problemas de saúde ou problemas psicológicos? NÃO SIM 7

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM K2 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S):

NÃO	→ SIM
DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA(S) ATUAL	

K3 Durante os últimos 12 meses:

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

HÁ PELO MENOS 1 "SIM" EM K3 ?

ESPECIFICAR A(S) SUBSTÂNCIA(S) :

NÃO	SIM
ABUSO DE SUBSTÂNCIA(S) ATUAL	

L. SÍNDROME PSICÓTICA

PARA TODAS AS QUESTÕES DESTE MÓDULO, PEDIR UM EXEMPLO EM CASO DE RESPOSTA POSITIVA.

SÓ COTAR **SIM** SE OS EXEMPLOS MOSTRAM CLARAMENTE UMA DISTORÇÃO DO PENSAMENTO E / OU DA PERCEPÇÃO OU SE SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADOS OU DISTOANTES.

AVALIAR SE OS SINTOMAS DESCRITOS APRESENTAM OU NÃO CARACTERÍSTICAS “BIZARRAS” E COTAR A ALTERNATIVA APROPRIADA..

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

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

Agora vou fazer-lhe algumas perguntas sobre experiências pouco comuns ou estranhas que algumas pessoas podem ter.					BIZARRO	
L1a	Alguma vez acreditou que alguém o(a) espionava ou estava conspirando contra você ou tentando lhe fazer mal ?	NÃO	SIM	SIM	1	
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM → L.6a	2	
L2a	Alguma vez acreditou que alguém podia ler ou ouvir os seus pensamentos ou que você podia ler ou ouvir os pensamentos de outra (s) pessoa (s) ?	NÃO		SIM	3	
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO		SIM → L.6a	4	
L3a	Alguma vez acreditou que alguém ou alguma força exterior colocava, dentro da sua cabeça, pensamentos estranhos que não eram os seus ou o(a) fazia agir de uma maneira diferente do seu jeito habitual ? Alguma vez acreditou que estava possuído(a) ?	NÃO	SIM	SIM	5	
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM → L.6a	6	
L4a	Alguma vez acreditou que estava recebendo mensagens especiais através da televisão, do rádio ou do jornal ou teve a impressão de que alguém que não conhecia pessoalmente estava particularmente interessado em você?	NÃO	SIM	SIM	7	
b	SE SIM : Atualmente acredita nisso ?	NÃO	SIM	SIM → L.6a	8	
L5a	Alguma vez teve idéias que os seus familiares ou amigos achavam estranhas ou fora da realidade e que eles não compartilhavam com você ? COTAR “SIM” APENAS SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA CLARAMENTE IDÉIAS DELIRANTES HIPOCONDRIACAS OU DE POSSESSÃO, DE CULPA , DE RUÍNA, DE GRANDEZA OU OUTRAS NÃO EXPLORADAS PELAS QUESTÕES DE L1 A L4	NÃO	SIM	SIM	9	
b	SE SIM : Atualmente eles acham suas idéias estranhas ?	NÃO	SIM	SIM	10	
L6a	Alguma vez ouviu coisas que outras pessoas não podiam ouvir, como, por exemplo, vozes? COTAR “SIM” “BIZARRO” UNICAMENTE SE O(A) ENTREVISTADO(A) RESPONDE SIM À QUESTÃO: Estas vozes comentavam os seus pensamentos ou atos ou ouvia duas ou mais vozes falando entre elas?	NÃO	SIM		11	
b	SE SIM : Ouviu essas coisas/ vozes no último mês?	NÃO	SIM	SIM → L.8a	12	

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

L7a	Alguma vez viu alguma coisa ou alguém que outras pessoas presentes não podiam ver, isto é, teve visões quando estava completamente acordado?	NÃO	SIM	13
	COTAR “SIM” SE AS VISÕES SÃO CULTURALMENTE INAPROPRIADAS OU DESTOANTES.			
b	SE SIM : Teve essas visões no último mês?	NÃO	SIM	14
	<u>OBSERVAÇÕES DO CLÍNICO:</u>			
L8b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM DISCURSO CLARAMENTE INCOERENTE OU DESORGANIZADO OU APRESENTA UMA PERDA EVIDENTE DAS ASSOCIAÇÕES ?	NÃO	SIM	15
L9b	ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM COMPORTAMENTO CLARAMENTE DESORGANIZADO OU CATATÔNICO?	NÃO	SIM	16
L10b	OS SINTOMAS NEGATIVOS TÍPICAMENTE ESQUIZOFRÊNICOS (EMBOTAMENTO AFETIVO, POBREZA DO DISCURSO, FALTA DE ENERGIA OU DE INTERESSE PARA INICIAR OU TERMINAR AS ATIVIDADES) SÃO PROEMINENTES DURANTE A ENTREVISTA?	NÃO	SIM	17
L11	DE L1 A L10 HÁ PELO MENOS : UMA QUESTÃO « b » COTADA “SIM” BIZARRO OU DUAS QUESTÕES « b » COTADAS “SIM” (<u>NÃO BIZARRO</u>) ?	NÃO	SIM	
		SÍNDROME PSICÓTICA ATUAL		
L12	DE L1 A L7 HÁ PELO MENOS: UMA QUESTÃO « a » COTADA “SIM” BIZARRO OU DUAS QUESTÕES « a » COTADAS “SIM” (<u>NÃO BIZARRO</u>) ? (VERIFICAR SE OS SINTOMAS OCORRERAM AO MESMO TEMPO) OU L11 É COTADA “SIM” ?	NÃO	SIM	
		SÍNDROME PSICÓTICA VIDA INTEIRA		
L13a	SE L12 É COTADA “SIM” E SE HÁ PELO MENOS UM “SIM” DE L1 A L7: O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = SIM) OU PASSADO (A5b = SIM) OU UM EPISÓDIO MANÍACO ATUAL OU PASSADO (D4 = SIM) ?			
			→	
		NÃO	SIM	
b	SE L13a É COTADA “SIM”: Você me disse, há pouco, que teve um (vários) período(s) em que se sentiu deprimido (a) / eufórico(a) / continuamente irritável. Ao longo da sua vida, as idéias ou experiências das quais acabamos de falar, como (CITAR OS SINTOMAS COTADOS “SIM” DE L1 A L7) ocorreram somente durante esse(s) período(s) em que se sentia deprimido (a) / eufórico (a) / continuamente irritável ?			
			→	
		NÃO	SIM	18
c	SE L13a É COTADA “SIM”: ATUALMENTE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (A4) OU UM EPISÓDIO MANÍACO (D4) ASSOCIADO A UMA SÍNDROME PSICÓTICA (L11) ?	NÃO	SIM	
		TRANSTORNO DO HUMOR com características psicóticas ATUAL		
d	L13b OU L13c SÃO COTADAS “SIM”?	NÃO	SIM	
		TRANSTORNO DO HUMOR com características psicóticas VIDA INTEIRA		

M. ANOREXIA NERVOSA

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

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

Durante os últimos 3 meses:

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

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

NÃO **SIM**
ANOREXIA NERVOSA
ATUAL

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

Mulheres altura/ peso															
cm	145	147	150	152	155	158	160	163	165	168	170	173	175	178	
kgs	38	39	39	40	41	42	43	44	45	46	47	49	50	51	
Homens altura/ peso															
cm	155	156	160	163	165	168	170	173	175	178	180	183	185	188	191
kgs	47	48	49	50	51	51	52	53	54	55	56	57	58	59	61

Os limites de peso acima correspondem a uma redução de 15% em relação ao peso normal, segundo o gênero, como requerido pelo DSM-IV. Essa tabela reflete pesos 15% menores que o limite inferior do intervalo da distribuição normal da Tabela de Peso da Metropolitan Life Insurance.

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

N. BULIMIA NERVOSA

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

N1	Nos últimos 3 meses, teve crises de “comer descontroladamente” durante as quais ingeriu quantidades enormes de alimentos num espaço de tempo limitado, isto é, em menos de 2 horas?	→ NÃO	SIM	8
N2	Durante os últimos 3 meses, teve crises de “comer descontroladamente” pelo menos duas vezes por semana ?	→ NÃO	SIM	9
N3	Durante essas crises de “comer descontroladamente” tem a impressão de não poder parar de comer ou de não poder limitar a quantidade de alimento que come ?	→ NÃO	SIM	10
N4	Para evitar engordar depois das crises de “comer descontroladamente”, faz coisas como provocar o vômito, dietas rigorosas, praticar exercícios físicos importantes, tomar laxantes, diuréticos ou medicamentos para tirar a fome ?	→ NÃO	SIM	11
N5	Sua opinião sobre si mesmo(a) ou a sua auto-estima são muito influenciadas pelo seu peso ou pelas suas formas corporais ?	→ NÃO	SIM	12
N6	O (A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UMA ANOREXIA NERVOSA (MÓDULO “M”)?	NÃO ↓ passar a N8	SIM	13
N7	Estas crises de “comer descontroladamente” ocorrem sempre que o seu peso é inferior a ____ Kg* ?	NÃO	SIM	14

* RETOMAR O PESO CRÍTICO DO(A) ENTREVISTADO(A) EM FUNÇÃO DA SUA ALTURA E SEXO.NA TABELA DO MÓDULO “M” (ANOREXIA NERVOSA)

N8 N5 É COTADA "SIM" E N7 COTADA “NÃO” (OU NÃO COTADA)?

NÃO	SIM
BULIMIA NERVOSA ATUAL	

N7 É COTADA "SIM" ?

NÃO	SIM
ANOREXIA NERVOSA tipo Compulsão Perióica / Purgativa ATUAL	

O. TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA

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

O1	a	Durante os últimos 6 meses, sentiu-se excessivamente preocupado (a), inquieto (a), ansioso (a) com relação a vários problemas da vida cotidiana (trabalho / escola, casa, familiares / amigos), ou teve a impressão ou lhe disseram que se preocupava demais com tudo ?	→ NÃO	SIM	1
	b	Teve essas preocupações quase todos os dias?	→ NÃO	SIM	2
A ANSIEDADE DESCRITA É RESTRITA EXCLUSIVAMENTE A, OU MELHOR EXPLICADA POR QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ATÉ AQUI ? [POR EX, MEDO DE TER UM ATAQUE DE PÂNICO (TRANSTORNO DE PÂNICO), DE SER HUMILHADO EM PÚBLICO (FOBIA SOCIAL), DE SER CONTAMINADO (TOC), DE GANHAR PESO (ANOREXIA NERVOSA), ETC]..			NÃO	→ SIM	3
O2		Tem dificuldade em controlar essas preocupações (/ essa ansiedade) ou ela (s) o(a) impede(m) de se concentrar no que tem que fazer?	→ NÃO	SIM	4
DE O3 A O3f COTAR “NÃO” SE OS SINTOMAS OCORREM EXCLUSIVAMENTE NO CONTEXTO DE QUALQUER OUTRO TRANSTORNO JÁ EXPLORADO ANTERIORMENTE					
O3		Nos últimos seis meses, quando se sentia excessivamente preocupado(a), inquieto(a), ansioso(a), quase todo o tempo:			
	a	Sentia –se agitado(a), tenso(a), com os nervos à flor da pele?	NÃO	SIM	4
	b	Tinha os músculos tensos?	NÃO	SIM	5
	c	Sentia-se cansado (a), fraco(a) ou facilmente exausto(a)?	NÃO	SIM	6
	d	Tinha dificuldade de se concentrar ou tinha esquecimentos / “brancos” ?	NÃO	SIM	7
	e	Sentia-se particularmente irritável ?	NÃO	SIM	8
	f	Tinha problemas de sono (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	9
HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS “SIM” EM O3 ?			NÃO SIM TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA ATUAL		

NÚMERO DO ENTREVISTADO: _____

P. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)

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

P1 Antes dos 15 anos:

- | | | | | |
|---|--|-----|-----|---|
| a | Freqüentemente faltou à escola ou passou a noite fora de casa ? | NÃO | SIM | 1 |
| b | Freqüentemente mentiu, passou a perna/ enganou os outros ou roubou ? | NÃO | SIM | 2 |
| c | Provocou, ameaçou ou intimidou os outros ? | NÃO | SIM | 3 |
| d | Destruiu ou incendiou coisas de propósito ? | NÃO | SIM | 4 |
| e | Fez sofrer animais ou pessoas de propósito? | NÃO | SIM | 5 |
| f | Forçou alguém a ter relações sexuais com você? | NÃO | SIM | 6 |

HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM P1?

→
NÃO SIM

NÃO COTAR "SIM" NAS QUESTÕES ABAIXO SE OS COMPORTAMENTOS DESCRITOS ACONTECEM UNICAMENTE EM CONTEXTOS POLÍTICOS OU RELIGIOSOS ESPECÍFICOS.

P2 Depois dos 15 anos:

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

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM P2 ?

NÃO SIM

**TRANSTORNO DA
PERSONALIDADE
ANTI-SOCIAL
VIDA INTEIRA**

ANEXO D – Módulo W do M.I.N.I. PLUS (Mini International Neuropsychiatric Interview Plus) – Versão brasileira 5.0.0

W. TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO / HIPERATIVIDADE
(Crianças / Adolescentes)

(→ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)
SOLICITAR COLABORAÇÃO DA FAMÍLIA OU RESPONSÁVEIS PARA COLHER ESSAS INFORMAÇÕES.

Nos últimos 12 meses, frequentemente:

W1	a	Deixou de prestar atenção nos detalhes ou, por descuido, cometeu erros nas atividades escolares, de trabalho ou outras?	NÃO	SIM	1
	b	Teve dificuldades de prestar atenção quando estava fazendo tarefas ou jogando?	NÃO	SIM	2
	c	Parecia não escutar quando alguém falava diretamente com você ?	NÃO	SIM	3
	d	Não seguiu instruções ou não terminou suas tarefas escolares, de trabalho ou outras (mesmo quando tinha compreendido as instruções e não tinha motivos para não segui-las) ?	NÃO	SIM	4
	e	Teve dificuldades de organizar suas tarefas ou atividades ?	NÃO	SIM	5
	f	Evitou ou relutou fazer coisas que exigiam um esforço mental constante (como tarefas escolares ou deveres de casa)?	NÃO	SIM	6
	g	Perdeu coisas necessárias para fazer tarefas ou atividades (por ex., materiais escolares, brinquedos)?	NÃO	SIM	7
	h	Ficou facilmente distraído(a) com qualquer coisa ?	NÃO	SIM	8
	i	Ficou esquecido(a) nas suas atividades diárias ?	NÃO	SIM	9
		W1 (SUMÁRIO): HÁ 6 OU MAIS QUESTÕES COTADAS SIM EM W1?	NÃO	SIM	

Nos últimos 6 meses, frequentemente:

W2	a	Aagitava as mãos ou os pés ou se remexia na cadeira ?	NÃO	SIM	10
	b	Levantava da sua cadeira em sala de aula ou em outras situações em que deveria ficar sentado ?	NÃO	SIM	11
	c	Corria ou pulava demais quando não deveria ou quando outras pessoas não queriam que fizesse isso ?	NÃO	SIM	12
	d	Tinha dificuldades de brincar em silêncio ?	NÃO	SIM	13
	e	Sentia-se a “todo vapor” ou “a mil por hora” ?	NÃO	SIM	14
	f	Falava demais ?	NÃO	SIM	15
	g	Respondia precipitadamente, antes mesmo que as perguntas fossem completadas ?	NÃO	SIM	16
	h	Tinha dificuldade de esperar a sua vez ?	NÃO	SIM	17
	i	Interrompia ou se intrometia nos assuntos dos outros ?	NÃO	SIM	18
		W2 (SUMÁRIO): HÁ 6 OU MAIS QUESTÕES COTADAS SIM EM W2?	NÃO	SIM	
			→		
W3		Alguns desses problemas de agitação ou de falta de atenção de que falamos começaram antes dos 7 anos de idade ?	NÃO	SIM	19
			→		
W4		Esses comportamentos causaram problemas em duas ou mais das seguintes situações: na escola, no trabalho, em casa, ou com seus amigos ou familiares ?	NÃO	SIM	20

W4 É COTADA SIM ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE ATUAL	

TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO / HIPERATIVIDADE (Adulto)

(→) SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UME PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

Quando criança:

W5	a	Era ativo(a), inquieto(a), agitado(a), impaciente, estava sempre “a todo vapor” ?	NÃO	SIM	21
	b	Era desatento(a) e se distraía com facilidade ?	NÃO	SIM	22
	c	Era incapaz de se concentrar na escola ou quando fazia tarefas de casa ?	NÃO	SIM	23
	d	Não conseguia terminar as coisas como tarefas escolares, projetos, etc ?	NÃO	SIM	24
	e	Tinha o estopim curto, era irritável ou tendia a ser explosivo(a) ?	NÃO	SIM	25
	f	As coisas tinham que ser repetidas várias vezes para você para que as fizesse ?	NÃO	SIM	26
	g	Tendia a ser impulsivo(a) sem pensar nas consequências ?	NÃO	SIM	27
	h	Tinha dificuldades de esperar a sua vez, precisando sempre ser o(a) primeiro(a) ?	NÃO	SIM	28
	i	Se metia em brigas ou aborrecia/ incomodava outras crianças ?	NÃO	SIM	29
	j	Teve reclamações da escola sobre seu comportamento ?	NÃO	SIM	30

→

W5 (SUMÁRIO): HÁ 6 OU MAIS QUESTÕES COTADAS SIM EM W5?

NÃO SIM

→

W6		Alguns desses problemas de agitação ou de falta de atenção de que falamos começaram antes dos 7 anos de idade ?	NÃO	SIM	31
----	--	---	-----	-----	----

Enquanto adulto:

W7	a	Ainda é muito distraído (a) ?	NÃO	SIM	32
	b	É intrometido(a), ou diz coisas para amigos, ou no trabalho ou em casa, das quais se arrepende depois?	NÃO	SIM	33
	c	É impulsivo(a), ainda que tendo melhor controle do que quando era criança ?	NÃO	SIM	34
	d	Ainda é muito inquieto(a), agitado(a), impaciente, está sempre “a mil por hora”, ainda que tendo melhor controle do que quando era criança ?	NÃO	SIM	35
	e	Ainda é irritável e fica muito enraivecido(a) sem necessidade ?	NÃO	SIM	36
	f	Ainda é impulsivo(a), por exemplo, tende a gastar mais dinheiro do que realmente deveria ?	NÃO	SIM	37
	g	Tem dificuldades de organizar seu trabalho?	NÃO	SIM	38
	h	Tem dificuldades de se organizar mesmo fora do seu trabalho?	NÃO	SIM	39
	i	É subempregado(a) ou trabalha quem de suas possibilidades ?	NÃO	SIM	40
	j	Não tem o êxito/ o sucesso que corresponde às expectativas que as pessoas têm em relação às suas habilidades / capacidades ?	NÃO	SIM	41
	k	Mudou de emprego ou foi demitido(a) mais frequentemente que outras pessoas ?	NÃO	SIM	42
	l	Sua (seu) companheira (o) queixa-se de sua falta de atenção em relação a ela(e) e/ou a família ?	NÃO	SIM	43
	m	Se divorciou duas ou mais vezes, ou trocou de parceiro(a)s mais frequentemente que outras pessoas ?	NÃO	SIM	44
	n	Sente-se às vezes como se estivesse numa neblina, ou como uma TV com chuveiro ou fora de foco?	NÃO	SIM	45

→

W7 (SUMÁRIO): HÁ 9 OU MAIS QUESTÕES COTADAS SIM EM W7?

NÃO SIM

→

W8		Esses comportamentos lhe causaram problemas em duas ou mais das seguintes situações: na escola, no trabalho, em casa, ou com seus amigos ou familiares ?	NÃO	SIM	46
----	--	--	-----	-----	----

W8 É COTADA SIM ?

NÃO	SIM
TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/ HIPERATIVIDADE (ADULTO) ATUAL	

ANEXO E - Inventário de Depressão de Beck – II (BDI-II)

ARG.04.11

BDI-II

Inventário de Depressão de Beck

Folha de Aplicação/Respostas

Nome: _____

RG: _____ **CPF:** _____

Data de Nascimento: ____ / ____ / ____ **Local de Nascimento:** _____ / _____ / _____
 dia mês ano Cidade Estado País

Idade: _____ **Sexo:** M () F () **E escolaridade:** _____

Curso/Série: _____ **Escola/Instituição:** _____ **Públ.** () **Priv.** ()

Ocupação: _____ **Data da Aplicação:** ____ / ____ / ____
 dia mês ano

Aplicador: _____

Autorizo uso sigiloso em pesquisa: _____

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 **duas 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 o item 16 (alterações no padrão de sono) e o item 18 (alterações de apetite).

PEARSON

BDI-II. Copyright © 1996 NCS Pearson, Inc.
Brazilian adaptation Copyright © 2011 NCS Pearson, Inc. All rights reserved. No part
of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means,
electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage
and retrieval system, without permission in writing from NCS Pearson, Inc.



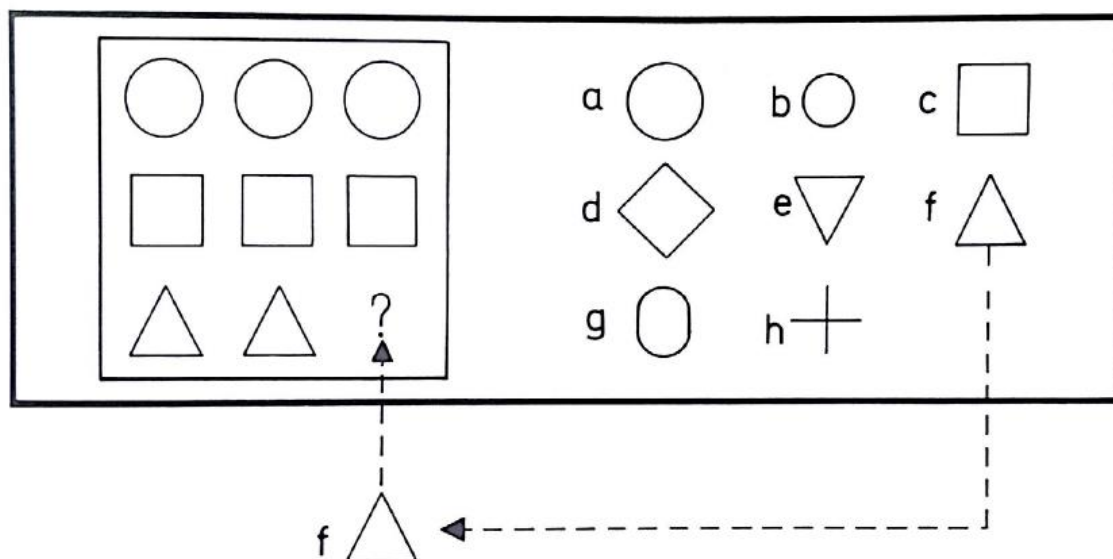
© 2011 Casapsi Livraria e Editora Ltda
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para
qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
Av. Francisco Matarazzo, 1500 - Conjunto 51- Ed. New York
Centro Empresarial Água Branca - CEP 05001-100
Tel. Fax: (11) 3672 1240 - www.casadopsicologo.com.br

A presente Folha de Aplicação/ Respostas é impressa em cores.
Caso desconfie de sua autenticidade, ligue para (11) 3672.1240

1. Tristeza 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste grande parte do tempo. 2 Estou triste o tempo todo. 3 Estou tão triste ou tão infeliz que não consigo suportar. 2. Pessimismo 0 Não estou desanimado(a) a respeito do meu futuro. 1 Eu me sinto mais desanimado(a) a respeito do meu futuro do que de costume. 2 Não espero que as coisas dêem certo para mim. 3 Sinto que não há esperança quanto ao meu futuro. Acho que só vai piorar. 3. Fracasso passado 0 Não me sinto um(a) fracassado(a). 1 Tenho fracassado mais do que deveria. 2 Quando penso no passado vejo muitos fracassos. 3 Sinto que como pessoa sou um fracasso total. 4. Perda de prazer 0 Continuo sentindo o mesmo prazer que sentia com as coisas de que eu gosto. 1 Não sinto tanto prazer com as coisas como costumava sentir. 2 Tenho muito pouco prazer nas coisas que eu costumava gostar. 3 Não tenho mais nenhum prazer nas coisas que costumava gostar. 5. Sentimentos de culpa 0 Não me sinto particularmente culpado(a). 1 Eu me sinto culpado(a) a respeito de várias coisas que fiz e/ou que deveria ter feito. 2 Eu me sinto culpado(a) a maior parte do tempo. 3 Eu me sinto culpado(a) o tempo todo. 6. Sentimentos de punição 0 Não sinto que estou sendo punido(a). 1 Sinto que posso ser punido(a). 2 Eu acho que serei punido(a). 3 Sinto que estou sendo punido(a).	7. Auto-estima 0 Eu me sinto como sempre me senti em relação a mim mesmo(a). 1 Perdi a confiança em mim mesmo(a). 2 Estou desapontado(a) comigo mesmo(a). 3 Não gosto de mim. 8. Autocrítica 0 Não me critico nem me culpo mais do que o habitual. 1 Estou sendo mais crítico(a) comigo mesmo(a) do que costumava ser. 2 Eu me critico por todos os meus erros. 3 Eu me culpo por tudo de ruim que acontece. 9. Pensamentos ou desejos suicidas 0 Não tenho nenhum pensamento de me matar. 1 Tenho pensamentos de me matar, mas não levaria isso adiante. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade. 10. Choro 0 Não choro mais do que chorava antes. 1 Choro mais agora do que costumava chorar. 2 Choro por qualquer coisinha. 3 Sinto vontade de chorar, mas não consigo. 11. Agitação 0 Não me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 1 Eu me sinto mais inquieto(a) ou agitado(a) do que me sentia antes. 2 Eu me sinto tão inquieto(a) ou agitado(a) que é difícil ficar parado(a). 3 Estou tão inquieto(a) ou agitado(a) que tenho que estar sempre me mexendo ou fazendo alguma coisa. 12. Perda de interesse 0 Não perdi o interesse por outras pessoas ou por minhas atividades. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas ou coisas do que costumava estar. 2 Perdi quase todo o interesse por outras pessoas ou coisas. 3 É difícil me interessar por alguma coisa.
--	--

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

Subtotal da página 1 Subtotal da página 2 Subtotal da página 2 Pontuação total

ANEXO F – Exemplo de introdução do Teste Matrizes de Viena 2

ANEXO G – Escala de Sonolência de Epworth

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

PESQUISA - SÍNDROME DE SEGAWA: TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DO SONO

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (AUTOAPLICÁVEL)

NOME: _____

IDADE (EM ANOS): _____ DATA: ____/____/____ LOCAL: _____

ENTREVISTADOR(A) (OPCIONAL): _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito alguma dessas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

- 0 – Nunca cochilaria
- 1 – Pequena probabilidade de cochilar
- 2 – Probabilidade média de cochilar
- 3 – Grande probabilidade de cochilar

SITUAÇÃO	PROBABILIDADE DE COCHILAR			
1. Sentado e lendo	0	1	2	3
2. Vendo TV	0	1	2	3
3. Sentado em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, reunião)	0	1	2	3
4. Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar	0	1	2	3
5. Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
6. Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
7. Sentado, calmamente, após almoço sem álcool	0	1	2	3
8. Se estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação!

ANEXO H – Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS – FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

PESQUISA - SÍNDROME DE SEGAWA: TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DO SONO

ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI-BR) (AUTOAPLICÁVEL)

NOME: _____

IDADE (EM ANOS): _____ DATA: ____/____/____ LOCAL: _____

ENTREVISTADOR(A) (OPCIONAL): _____

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? Hora usual de deitar: _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?
Número de minutos: _____

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã? Hora usual de levantar: _____

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama). Horas de sono por noite: _____

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve **dificuldade de dormir** porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês _____
1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês _____
1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês _____
1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês _____
1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês _____
1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(f) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês _____
1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(g) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês _____
1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(h) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês _____
1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____
3 ou mais vezes/ semana _____

(i) Teve dor

Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva: _____

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa _____

Boa _____

Ruim _____

Muito ruim _____

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade _____

Um problema leve _____

Um problema razoável _____

Um grande problema _____

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

Não _____

Parceiro ou colega, mas em outro quarto _____

Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama _____

Parceiro na mesma cama _____

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

(a) Ronco forte

Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva: _____

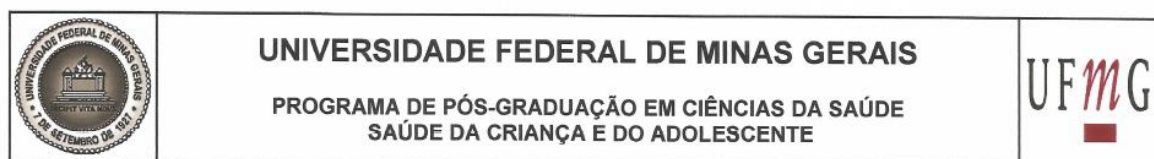
Nenhuma no último mês _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

Menos de 1 vez/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

ANEXO I – Folha de aprovação (com título preliminar)



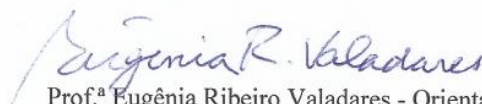
FOLHA DE APROVAÇÃO

SÍNDROME DE SEGAWA: TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS E DO SONO

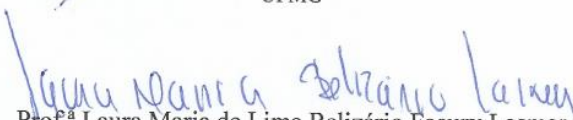
AILTON CEZARIO ALVES JÚNIOR

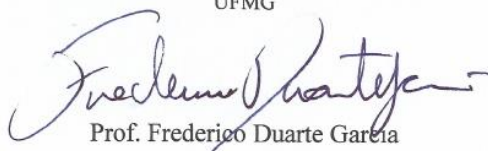
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

Aprovada em 15 de dezembro de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Prof.ª Eugênia Ribeiro Valadares - Orientadora
UFMG


Prof. Mauricio Viotti Daker - Coorientador
UFMG


Prof.ª Laura Maria de Lima Belizário Facury Lasmar
UFMG


Prof. Frederico Duarte Garcia
UFMG

Belo Horizonte, 15 de dezembro de 2017.