



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

**TEMPERAMENTOS AFETIVOS: ASPECTOS GENÉTICOS,
FAMILIARIDADE E APLICAÇÃO NA CLÍNICA DOS TRANSTORNOS DE
HUMOR.**

ALEXANDRE DE AGUIAR FERREIRA

BELO HORIZONTE, FEVEREIRO DE 2013.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS,
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROPSIQUIATRIA**

**TEMPERAMENTOS AFETIVOS: ASPECTOS GENÉTICOS,
FAMILIARIDADE E APLICAÇÃO NA CLÍNICA DOS TRANSTORNOS DE
HUMOR.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências, área de concentração em Neuropsiquiatria, da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Neurociências.

ALEXANDRE DE AGUIAR FERREIRA

Orientador: Prof. Dr. Humberto Corrêa da Silva Filho

Co-orientador: Prof. Dr. Fernando Silva Neves

Belo Horizonte, fevereiro de 2013.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Humberto Corrêa, pela confiança e disponibilidade demonstradas durante a orientação deste trabalho. Muito obrigado.

Ao Professor Fernando Neves, pelo apoio e pelos ensinamentos sempre muito cuidadosos e críticos, fundamentais para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos;

Às equipes do Laboratório de Neurociência da Faculdade de Medicina da UFMG e do Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFMG, absolutamente indispensáveis para a execução deste projeto;

Ao Professor Domingos Guerra, pela amizade e pela confiança em possibilitar meu ingresso na carreira docente na Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, grande incentivo para a realização deste trabalho;

Aos colegas e funcionários do Instituto Raul Soares, em especial ao Diretor Geral Dr. Mauricio Leão;

Aos meus pais, Marcos e Yvone, pelo exemplo e incentivo; e demais familiares e amigos, pela força e presença em todos os instantes;

À minha querida Ana Luiza, por todo amor e companheirismo;

Aos pacientes e demais participantes da pesquisa, pela disponibilidade em contribuir para o conhecimento em Psiquiatria;

Ao CNPQ e à FAPEMIG, pelo efetivo suporte dado à pesquisa.

RESUMO

A identificação de características do temperamento afetivo tem sido considerada uma questão importante nas manifestações psicopatológicas do humor. O questionário TEMPS-Rio de Janeiro é um instrumento que permite esta identificação nos seguintes tipos: depressivo, ciclotímico, irritado, hipertímico, ansioso e preocupado. O primeiro objetivo do presente estudo foi caracterizar o temperamento afetivo em uma amostra de pacientes com Transtornos de Humor em comparação aos seus familiares e a um grupo controle. Outros objetivos foram avaliar se o temperamento afetivo influencia a resposta ao antidepressivo nos pacientes e se há associação entre o temperamento afetivo e variáveis genéticas do BDNF e da COMT.

A amostra total foi constituída por 446 participantes. Foram avaliados 178 pacientes, sendo 90 com diagnóstico de Transtorno Bipolar (TB) e 88 com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (TDM) (critérios DSM-IV), com relato de uso de antidepressivo por pelo menos oito semanas consecutivas. Os perfis do temperamento afetivo também foram avaliados em 132 familiares de primeiro grau desses pacientes e em 136 voluntários controles saudáveis.

Constatou-se que as médias dos escores para todos os tipos de temperamento, exceto para o tipo hipertímico, foram maiores na população clínica em relação aos familiares, que, por sua vez, tiveram médias superiores aos controles. Na comparação da população clínica, os tipos de temperamento ciclotímico e hipertímico foram mais associados ao TB enquanto que o tipo ansioso foi mais associado ao TDM. Na comparação de familiares dos pacientes com TB e familiares de pacientes com TDM entre si e em relação aos controles, o temperamento ciclotímico foi mais comum nos familiares de bipolares.

Em relação à questão da terapêutica antidepressiva, a ausência de resposta foi associada aos temperamentos depressivo e ansioso. Na população de bipolares, houve associação de mania induzida pelo antidepressivo com maiores escores dos tipos hipertímico e ciclotímico. Outro achado relevante foi a associação do temperamento hipertímico com melhor resposta ao antidepressivo nos quadros de TDM.

Na análise genética efetuada na população clínica, encontrou-se tendência ($P=0.054$) à associação do temperamento depressivo com a presença do alelo Met do polimorfismo BDNF Val66Met.

Portanto, os resultados indicam que o temperamento afetivo tem agregação familiar, o que demanda pesquisas no sentido de identificar fatores genéticos e neurobiológicos associados à sua constituição. O estudo também aponta para a ideia da avaliação do temperamento afetivo como um instrumento clínico útil para a caracterização das formas de manifestações psicopatológicas, do prognóstico e da conduta terapêutica dos transtornos do humor.

Palavras chave: Temperamentos Afetivos, Transtornos do Humor, TEMPS-Rio de Janeiro, Resposta ao antidepressivo, BDNF.

ABSTRACT

The affective temperament profiles have been proposed as an important issue in the psychopathology of mood disorders. The brief Brazilian version of TEMPS-A -TEMPS-Rio de Janeiro identifies the affective temperament profiles in six types: depressive, cyclothymic, irritable, hyperthymic, anxious and worrying temperaments. The first aim of this study was evaluate the affective temperaments among mood disorder patients, their relatives and normal controls and perform a comparison between these groups. The influence of affective temperament in antidepressant response and the association between affective temperament profiles and BDNF, and COMT genetic polymorphisms were other aims of this study.

The global sample was composed by 446 participants. 178 patients [90 diagnosed as bipolar (BD) and 88 as major depressive disorder (MDD) patients] were evaluated. All patients have taken antidepressant by at least eight weeks. The affective temperament profiles of 132 first degree relatives of these patients (HRP group) and 136 normal controls (NC) were too evaluated.

The clinical group showed higher temperament scores than HRP and NC, except for hyperthymic scores. BD patients showed higher cyclothymic, hyperthymic and lower anxious scores than MDD patients. In the comparison between relatives of bipolar patients and the relatives of MDD patients and NC group, higher cyclothymic scores were found in bipolar relatives.

About the antidepressant response issue, the absence of response was associated with depressive and anxious temperament. Among bipolar patients, antidepressant-induced mania was associated with higher scores in hyperthymic and cyclothymic subscales. Another finding was the association between hyperthymic temperament type and better antidepressant response in MDD patients.

In the genetic analysis performed in the clinical population, we found a trend ($P = 0.054$) association of depressive temperament with presence of the Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism.

Therefore, the affective temperaments traits have familial aspects, thus lending further support to future research to identify genetic and neurobiological

factors which could be associated to its constitution. Our data support that affective temperaments might become an useful tool for clinical characterization and therapeutic response evaluation in mood disorders.

Keywords: Affective Temperaments, Mood Disorders, TEMPS-Rio de Janeiro, Antidepressant Response, BDNF.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Médias dos escores dos tipos de temperamento de acordo com o TEMPS-RJ nos grupos de pacientes, familiares e controles.....	51
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores das médias dos escores dos tipos de temperamento de acordo com o TEMPS-RJ nos grupos TB, TDM, FS e GC.....	51
Tabela 2. Resumo dos testes post-hoc para a comparação quanto ao perfil do temperamento afetivo entre os grupos TB, TDM, FS e GC.....	52
Tabela 3. Valores das médias dos escores dos tipos de temperamento de acordo com o TEMPS-RJ nos grupos FSTB, FSTDm e GC.....	53
Tabela 4. Comparações post-hoc específicas entre 68 familiares saudáveis de pacientes bipolares (FSTB) e 64 familiares saudáveis de pacientes com Transtorno Depressivo Maior (FSTDm) e entre esses sub-grupos e grupo controle (GC).....	53
Tabela 5. Descrição de sexo e idade em quatro grupos de pacientes com TB, agrupados de acordo com a característica da resposta ao antidepressivo.....	54
Tabela 6. Escores no TEMPS-RJ nos pacientes com TB agrupados de acordo com a característica da resposta ao antidepressivo.....	55
Tabela 7. Testes post-hoc da comparação dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ entre os grupos de resposta ao antidepressivo nos pacientes com TB.....	56
Tabela 8. Descrição de sexo e idade em três grupos de pacientes com TDM, agrupados de acordo com a característica da resposta ao antidepressivo.....	57
Tabela 9. Escores no TEMPS-RJ nos pacientes com TDM agrupados de acordo com a característica da resposta ao antidepressivo.....	57
Tabela 10. Testes post-hoc da comparação dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ entre os grupos de resposta ao antidepressivo nos pacientes com TDM.....	58

Tabela 11. Caracterização das diferenças de sexo, idade e dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da COMT Val158Met na amostra global de pacientes (TB+TDM).....59

Tabela 12. Caracterização das diferenças dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da COMT Val158Met no grupo de pacientes com TB.....60

Tabela 13. Caracterização das diferenças dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da COMT Val158Met no grupo de pacientes com TDM.....60

Tabela 14. Caracterização das diferenças de sexo, idade e dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da BDNF Val66Met na amostra global de pacientes (TB+TDM).....61

Tabela 15. Caracterização das diferenças de sexo, idade e dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da BDNF Val66Met no grupo de pacientes com TB.....62

Tabela 16. Caracterização das diferenças de sexo, idade e dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da BDNF Val66Met no grupo de pacientes com TDM.....62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TEMPS-RJ Auto-questionário para Avaliação de Temperamento de Memphis, Pisa, Paris e San Diego – versão Rio de Janeiro

BDNF Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

COMT Catecol-O-Metil-Transferase

TB Transtorno Bipolar

TDM Transtorno Depressivo Maior

DSM-IV Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – Quarta Edição

A.P.A. Associação Psiquiátrica Americana

TEMPS-A Auto-questionário para Avaliação de Temperamento de Memphis, Pisa, Paris e San Diego

Val158Met Mutação do nucleotídeo valina para metionina na posi o 158 do gene da COMT

Val66Met Mutação do nucleotídeo valina para metionina na posi o 66 do gene do BDNF

ATC Antidepressivo tricíclico

IMAO Antidepressivo inibidor da enzima

ISRS Antidepressivo inibidor seletivo da recapta o de serotonina

IRSN Antidepressivo inibidor da recapta o de serotonina e noradrenalina

DNA	Ácido desoxi-ribonucléico
PCR	Reação em cadeia de polimerase
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
FS	Familiares saudáveis
FSTDM	Familiares saudáveis dos pacientes com Transtorno Depressivo Maior
FSTB	Familiares saudáveis dos pacientes com Transtorno Bipolar
GC	Grupo Controle
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – 10 a. edição
RC	Resposta completa ao antidepressivo
RP	Resposta parcial ao antidepressivo
AR	Ausência de resposta ao antidepressivo
CM	Ciclagem maníaca
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

Portadores Val	Portadores do alelo Valina no polimorfismo Val158Met
Met/Met	Homozigotos Metionina no polimorfismo Val158Met
Portadores Met	Portadores do alelo Metionina no polimorfismo Val66Met
Val/Val	Homozigotos Valina no polimorfismo Val66Met
SNP	Polimorfismo de um simples nucleotídeo
MANCOVA	Análise multivariada de covariância
ANOVA	Análise de variância
DP	Desvio Padrão

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO.....	16
1.1 – Aspectos conceituais da relação entre temperamento, personalidade e os Transtornos do Humor.....	16
1.1.1 – Personalidade e temperamento.....	16
1.1.2 - Psicopatologia do humor e temperamento.....	18
1.1.3 – Temperamento e personalidade nos Transtornos de Humor.....	20
1.2 - Os temperamentos afetivos e suas caracterizações.....	23
1.3–Temperamentos afetivos: familiaridade e genética.....	28
1.4- Temperamentos afetivos e resposta ao antidepressivo.....	33
1.5- Hipóteses.....	37
2 – OBJETIVOS.....	38
2.1- Objetivo geral.....	38
2.2 – Objetivos específicos.....	38
3 – MÉTODOS.....	39
3.1- Amostra.....	39
3.2- Instrumentos de avaliação.....	42
3.3- Aspectos éticos.....	43
3.4- Procedimentos de análise das variáveis genéticas da COMT e do BDNF e agrupamento da amostra de acordo com o genótipo.....	44
3.5- Desenho do estudo.....	47
3.6- Análise estatística.....	47
4- RESULTADOS.....	50
4.1- Temperamentos afetivos entre pacientes, familiares e controles.....	50
4.2- Temperamentos afetivos e resposta ao antidepressivo.....	54
4.3- Temperamentos afetivos e variáveis genéticas da COMT e do BDNF.....	59
5- DISCUSSÃO.....	63
5.1 – Temperamentos afetivos: familiaridade e aplicação nas manifestações psicopatológicas do humor.....	63
5.2 – Influência dos temperamentos afetivos na resposta ao antidepressivo.....	67
5.3 – Características do temperamento afetivo e suas associações com variáveis genéticas da COMT e do BDNF.....	71
5.4 – Limitações do estudo.....	73

6 – CONCLUSÕES.....	74
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	77
8- ANEXOS.....	96
Anexo 1 - TEMPS-Rio de Janeiro	
Anexo 2 - Pareceres dos Comitês de Ética em Pesquisa dos locais onde a pesquisa foi realizada.	
Anexo 3 - Artigo publicado no <i>Journal of Affective Disorders</i>	

1- INTRODUÇÃO

O trabalho aqui apresentado investiga se determinados aspectos da personalidade, mais especificamente o componente “temperamento afetivo”, estão associados aos transtornos de humor e se influenciam as respostas aos antidepressivos, medicamentos usados no tratamento desses transtornos. Aspectos genéticos, como os polimorfismos COMT Val158Met e BDNF Val66Met, que podem estar associados ao temperamento afetivo, bem como, a transmissão familiar de características temperamentais também são investigados.

Inicialmente, são apresentadas algumas teorias acerca da constituição da personalidade, provenientes da literatura psiquiátrica clássica e atual, com o objetivo de definir e caracterizar os temperamentos, principalmente em suas relações com a psicopatologia do humor. Descreve-se, então, a definição dos temperamentos afetivos e uma forma de caracterizá-los na prática clínica. A partir daí, são revisados estudos que investigaram a transmissão familiar de determinadas características do temperamento afetivo e outros que avaliaram as associações das referidas variáveis genéticas do BDNF e da COMT com características da personalidade e dos transtornos de humor. Revisa-se também achados da literatura a respeito da possível associação entre as características do temperamento e a resposta ao antidepressivo. Por fim, as hipóteses formuladas a partir dessa revisão são apresentadas.

1.1 – Aspectos conceituais da relação entre temperamento, personalidade e os Transtornos do Humor.

1.1.1 – Personalidade e temperamento

A personalidade é conceituada como “o conjunto integrado de traços psíquicos que consistem no total das características individuais, em sua relação com o meio, incluindo fatores biológicos, psíquicos e socioculturais de sua formação, conjugando tendências inatas e experiências adquiridas no curso da sua existência” (BASTOS, 1997).

O termo temperamento refere-se às tendências inatas que constituem a personalidade e pode ser definido como a tendência que o indivíduo tem para determinados padrões de reatividade emocional, de expressividade afetiva e níveis de sensibilidade diante de estímulos (MERIKANGAS et al., 1998), ou, em uma definição mais simples, uma espécie de elemento constitucional e genético, que passa a ser elaborado para se constituir a personalidade que é aquilo que o sujeito é na realidade (ALLPORT, 1961).

Portanto, o conceito de personalidade se refere à interação de fatores inatos, representados pelo temperamento, com fatores ambientais, que, de forma dinâmica, moldam as características individuais. Esse padrão conceitual é similar ao modelo estresse-diátese, no qual uma predisposição genético-biológica (diátese) interage com eventos de vida (estresse) resultando em determinados comportamentos (MONROE & SIMONS, 1991).

Além desse referido elemento conceitual, ALONSO-FERNÁNDEZ (1979) acrescenta que, em termos psicopatológicos, a personalidade é a organização dinâmica dos aspectos cognitivos, afetivos e conativos individuais. Tais aspectos são basicamente os mesmos utilizados na descrição dos critérios diagnósticos propostos pelo DSM-IV para a definição de transtornos da personalidade: (1) cognição (forma de perceber e interpretar a si mesmo, os outros e os acontecimentos), (2) afetividade (variação, intensidade e adequação das

respostas emocionais), (3) funcionalidade interpessoal e (4) controle dos impulsos (A.P.A., 2000).

Tais elementos cognitivos, afetivos e conativos constituintes da personalidade, são variáveis que, do ponto de vista semiológico, apresentam-se também alteradas nas manifestações psicopatológicas das síndromes do humor.

Assim, com base nessa referência conceitual psicopatológica, elementos constitucionais da personalidade, como o temperamento, podem estar associados aos transtornos de humor. E, com o objetivo de se caracterizar o temperamento, foram elaborados instrumentos, como o questionário TEMPS-A (AKISKAL et al., 2005a), que será neste trabalho mais detalhado e utilizado como método para tal propósito. Tal questionário enfatiza o elemento “afetivo” da caracterização constitucional da personalidade, fazendo o referido elo entre temperamento e psicopatologia do humor.

1.1.2- Psicopatologia do humor e temperamento

Segundo DALGALARRONDO (2008), o humor é definido como “o tônus afetivo do indivíduo, o estado emocional basal e difuso em que se encontra a pessoa”. Já o afeto seria “a reação expressiva que segue uma ideia ou representação mental”.

Considerando as emoções como uma reação do indivíduo aos estímulos internos ou externos e que envolvem componentes somáticos (reações neurais, motoras e hormonais), pode-se concluir que o humor é o estado basal constituído pelas emoções (estímulos internos e externos) sentidas pelo indivíduo. Se esse sentimento for para o polo positivo (agradável), ocorrerá a elevação do humor ou hipertimia e, se for para o polo negativo (desagradável), o rebaixamento do humor

ou hipotímia. Esses estados do humor podem se manifestar afetivamente como euforia, tristeza, irritabilidade e ansiedade, como exemplo. Realmente, a base da alteração é o humor, sendo o afeto, a manifestação ou reação individual que acompanha esse estado de humor ou ideia basal.

O humor funciona como um dos transfundos essenciais da vida psíquica (DALGALARRONDO, 2008). BLEULER (1942) usou o termo *catatímia* para expressar essa importante influência que o humor exerce no psiquismo.

Assim, quando há alterações mais importantes e duradouras do humor, é possível a formação de síndromes psicopatológicas, sendo as mais bem definidas na literatura a síndrome maníaca e a síndrome depressiva. Há possibilidade que essas síndromes afetem o pensamento de forma a comprometer até o juízo de realidade do indivíduo, produzindo os chamados delírios secundários (DALGALARRONDO, 2008).

As síndromes do humor variam em gravidade, gerando mais ou menos repercussões funcionais ao indivíduo acometido. Quando essa repercussão é algo disfuncional, denomina-se Transtorno de Humor e se tem, como exemplo, o Transtorno Depressivo Maior, o Transtorno Bipolar e o Transtorno Distímico (A.P.A., 2000). Cabe aqui reforçar a preferência pela denominação “Transtorno de Humor” ao invés de “Transtorno Afetivo”, por motivos já explicitados nos parágrafos anteriores, apesar de perceber que, na literatura, de forma geral não há preocupação por essa diferenciação.

Assim, há na psicopatologia do humor, variações da normalidade até os transtornos, passando por um *continuum*. Nesse sentido, coloca-se como prerrogativa para esse trabalho a ideia de que o humor está associado ao temperamento, principalmente ao seu “componente afetivo”. Uma pessoa que se

caracteriza por estar constantemente com o humor levemente rebaixado pode não estar com Depressão, mas ter um temperamento depressivo, ou seja, uma gradação mais leve da hipotimia que caracteriza a forma de agir e de ser dessa pessoa. Esse estudo pretende trabalhar com essas características do temperamento ligadas a psicopatologia do humor.

1.1.3 – Temperamento e personalidade nos Transtornos de Humor

O estudo das variáveis do temperamento e do que pode estar associado a elas, na genética e no ambiente, possíveis de serem caracterizadas em um indivíduo permitem predizer uma possível psicopatologia (CASPI et al., 1995). Tais características do temperamento precocemente presentes são as mais adequadas formas de avaliação de risco de problemas emocionais (MERIKANGAS et al., 1998). Essas são duas afirmações que fazem referência à proposta de associação entre o temperamento, componente básico da personalidade, e a vulnerabilidade aos transtornos do humor.

KRAEPELIN (1921) descreveu quatro variáveis ou tipos de temperamento: depressivo, maníaco, irritado e ciclotímico, consideradas por ele como formas atenuadas ou uma predisposição à Psicose Maníaco-Depressiva. Já estava configurada a ideia de um *continuum* entre as “formas subclínicas” e os transtornos completos. Na teoria de Kraepelin, essas manifestações subclínicas incluídas no espectro da Insanidade Maníaco-Depressiva foram denominadas como “estados fundamentais”.

KRETSCHMER (1947) seguiu linha semelhante de raciocínio ao propor o termo temperamento ciclotímico como marcador de vulnerabilidade ao transtorno ciclóide que era uma forma atenuada da enfermidade maníaco-depressiva, tida

como o extremo do espectro. Kretschmer estabelece um conceito nuclear que será um dos principais focos deste debate, que é o da existência de estados de transição entre o temperamento dito normal e a enfermidade psíquica. Portanto, reforça a proposta de integração entre características psíquicas ditas normais, mas que podem se tornar patológicas com o tempo, de acordo com a vulnerabilidade pessoal.

SCHNEIDER (1959) não aprovava a ideia de *continuum*. Em sua opinião, era necessário descartar o conceito de transição gradual de padrões normais aos transtornos de humor, proposto por Kretschmer. Schneider afirmava que os traços de personalidade podiam somente “colorir a sintomatologia”. Porém, é importante ressaltar que ao descrever as personalidades doentias, chamadas por ele de personalidades psicopáticas, Schneider aponta para uma “desregulação dos sentimentos vitais”, o que dá margem ao entendimento de que em seu conceito, há a valorização de aspectos do temperamento pré-mórbido. Sendo assim, o trabalho de Schneider traz uma importante contribuição sobre os transtornos sub-afetivos, a partir do seu estudo das “personalidades psicopáticas” como um polo extremo da normalidade (BARRANTES et al., 2001).

Contudo, LEONHARD (1957) recuperou o modelo kraepeliniano ao considerar que os diferentes tipos de temperamento eram formas subclínicas da enfermidade afetiva, construindo um modelo de espectro que foi corroborado mais tarde com o trabalho de Hagop Akiskal que se propôs a descrever as personalidades premórbidas e as chamadas mudanças comórbidas e posmórbidas associadas aos transtornos de humor (AKISKAL et al., 1983; HIRSCHFIELD et al., 1986).

Como descrito no item anterior, parece haver elementos da psicopatologia do humor que perpassam desde os temperamentos até os transtornos do humor mais graves, fazendo uma espécie de ligação entre esses estados, corroborando com as ideias de Kraepelin, Kraetschmer, Leonhard e Akiskal.

De qualquer forma, é importante valorizar a ideia de Schneider sobre o “colorido” que a personalidade traz ao quadro geral de um transtorno de humor. Assim, é inegável que as “personalidades psicopáticas de Schneider” muito influenciam no diagnóstico e na caracterização psicopatológica de um transtorno de humor, principalmente pela forma como o indivíduo “aprendeu” a lidar com seu temperamento ou, se já for o caso, com seu transtorno de humor. Porém, há que se considerar essa participação das características de personalidade na patoplastia dos transtornos de humor proposta por Schneider, pois reforça a ideia de integração dos traços temperamentais às manifestações psicopatológicas do humor, particularizando cada caso clínico.

Enfim, nessa correlação entre personalidade e manifestações psicopatológicas, ficam definidas três possibilidades de correlação que não são excludentes: (1) Relação patoplástica: a personalidade interfere na manifestação psicopatológica de um transtorno em termos de apresentação e caracterização deste; (2) Relação de espectro: a personalidade e o transtorno dividem uma comum etiologia, havendo a noção de *continuum* entre eles; (3) Relação causal: a personalidade seria a causa de um transtorno que pode ser a causa de alterações de personalidade (WIDIGER, 2011).

Nesse sentido de integração de traços de personalidade e sua influência na manifestação psicopatológica de um transtorno de humor, um recente estudo demonstrou que temperamentos afetivos caracterizados como ciclotímico e

hipertímico podem prever “bipolaridade” em pacientes diagnosticados como TDM (GOTO et al., 2011). Em outras palavras, dentre pacientes deprimidos, características constitucionais temperamentais diferenciam-lhes quanto à apresentação psicopatológica (GOTO et al., 2011).

Assim, dentro do propósito desse trabalho, é essencial a conceituação e uma proposta de caracterização dos temperamentos afetivos, o que será tema do próximo tópico.

1.2 - Os temperamentos afetivos e suas caracterizações

Apesar da relevância conceitual e da necessidade prática de se acessar as variáveis do temperamento em populações clínicas e não-clínicas, as classificações oficiais não incluem especificações para os temperamentos afetivos (até porque o DSM-IV e a CID-10 visam aos estados mórbidos). Para se atingir tal objetivo, a criação de instrumentos que caracterizem o temperamento afetivo se tornou fundamental.

Como foi citado, há alguns anos, Hagop Akiskal e colaboradores trabalham então com a valorização e expansão das ferramentas kraepelianas, mantendo o termo “temperamento”, enfatizando-o como o componente da reatividade emocional, ou seja, ligado ao humor e criando o conceito de “temperamento afetivo” (AKISKAL & MALLYA, 1987; AKISKAL, 1992). Aos tipos de temperamento anteriormente descritos por Kraepelin, acrescenta-se o subtipo ansioso (AKISKAL, 1998).

Assim, o conceito de temperamento afetivo está embasado no forte componente afetivo dos traços temperamentais, que constituem a personalidade

e que perpassam por características pessoais ditas normais até acentuadas manifestações psicopatológicas nos transtornos de humor (AKISKAL, 2002).

Além de caracterizar os temperamentos afetivos como traços de manifestações psicopatológicas do humor, Akiskal utilizou princípios darwinianos para caracterizá-los também como componentes essenciais da natureza psicológica humana. Assim, sua teoria traz, por exemplo, que o tipo hipertímico caracteriza um estilo de vida mais exuberante, otimismo e confiança, o que em uma perspectiva evolucionária, favorece a liderança, a exploração da territorialidade e ao acasalamento. Em contraste, o temperamento depressivo estaria mais associado com uma hipersensibilidade ao sofrimento, atributo evolutivo a princípio vantajoso para cuidadores de crianças, jovens e pessoas doentes. O temperamento ansioso estaria associado a uma exagerada predisposição a preocupar-se com a sobrevivência do próprio fenótipo, o que seria o paradigma evolutivo da proteção do parentesco. Assim, os temperamentos depressivo e ansioso promoveriam comportamentos altruístas, porém estariam mais propensos ao sofrimento e à preocupação exagerada. O ciclotímico está associado ao desenvolvimento de uma busca incessante e extravagante por oportunidades muitas vezes consideradas românticas, criativas, porém às vezes sem limites (AKISKAL, 1998, 2001; AKISKAL & AKISKAL, 2005). Enfim, o que se tem é uma proposta de qualificação da personalidade, capaz de distinguir as pessoas em termos de caracterização principalmente pelo humor, mas também em outros aspectos do curso de vida.

A partir dessa proposta, é possível considerar que diferenças pessoais, como a resiliência de cada indivíduo, possam, de certa forma, ser influenciadas pelo temperamento afetivo. Segundo o Dicionário Aurélio, “resiliência” é a

propriedade pela qual a energia armazenada em um corpo deformado é devolvida quando cessa a tensão causadora da deformação elástica. Se adaptado ao comportamento humano, o termo pode ser usado para definir nas pessoas sua capacidade de superar dificuldades e se recompor diante de situações adversas, como a de uma doença crônica, por exemplo. Um estudo recente demonstrou que quanto mais depressivo é o temperamento de pacientes diabéticos, pior é o ajustamento psicológico à doença e pior é o controle metabólico (GOIS et al., 2011).

Conforme revisão das recentes pesquisas sobre os temperamentos afetivos, RIHMER et al. (2010) aponta vários achados de que os tipos temperamentais seriam manifestações atenuadas de síndromes do humor que ainda não são considerados transtornos e que apontam para a direção da polaridade nos episódios sindrômicos. Esse mesmo estudo faz referências às associações do temperamento afetivo com o prognóstico no curso ao longo prazo e comportamentos auto-destrutivos em pacientes com transtornos de humor.

Portanto, a caracterização do temperamento afetivo pode ser uma ferramenta clínica útil no contexto das manifestações psicopatológicas do humor, por exemplo, identificando na avaliação de um paciente já acometido por um distúrbio clínico ou psiquiátrico, variáveis que podem implicar na evolução e tratamento. Em um quadro depressivo, muita ênfase é dada à escolha do antidepressivo, suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, obviamente importantes, porém o trabalho aqui apresentado traz como proposta atender para características particulares da constituição da personalidade de quem recebe o medicamento.

Para esse propósito de caracterização do temperamento foi desenvolvido o TEMPS-A (*Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego – Autoquestionnaire*) (AKISKAL et al., 2005a). Tal questionário surgiu da necessidade de se operacionalizar melhor os critérios para a caracterização dos tipos de temperamento afetivo. Trata-se de um instrumento com várias afirmativas, nas quais o avaliado responde “sim ou não”. No princípio, continha 84 itens, permitindo a avaliação do temperamento em: depressivo (itens 1 a 22), ciclotímico (23 a 42), hipertímico (43 a 63) e irritado (64 a 84). Posteriormente, foram adicionados 26 novos itens para a caracterização do temperamento ansioso, resultando na versão completa de 110 itens, sendo aprovada para uso na população geral e em população clínica (AKISKAL et al., 2005a).

Nos últimos anos, o TEMPS-A foi traduzido para mais de 25 línguas. Alguns exemplos de validações são: japonesa (MATSUMOTO et al., 2005), espanhola-Barcelona (SÁNCHEZ-MORENO et al., 2005), francesa (KREBS et al., 2006), espanhola-Buenos Aires (VÁZQUEZ et al., 2007), italiana (POMPILI et al., 2008), húngara (RÓZSA et al., 2008) e portuguesa-Lisboa (FIGUEIRA et al., 2008).

Um recente estudo investigou as características dos temperamentos afetivos a partir do TEMPS-A com 110 itens na população geral em diversos países, embasados nos estudos citados anteriormente. Nos resultados, foi encontrada diferença entre os sexos, sendo mais prevalentes em indivíduos do sexo masculino os temperamentos irritado e hipertímico, sendo os temperamentos depressivo, ciclotímico e ansioso mais prevalentes no sexo feminino (VÁZQUEZ et al., 2012).

Algumas versões reduzidas do questionário foram também validadas como a alemã “*brief TEMPS-M*”, que consiste de 35 itens extraídos da versão completa, mantendo a estrutura de cinco fatores (ERFURTH et al., 2005). Outro questionário mais curto é o TEMPS-A em 39 itens, criada em San Diego (AKISKAL et al., 2005b). Tal questionário foi utilizado em um estudo que comparou as características de temperamento entre 94 pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e 59 pacientes com TB (Transtorno Bipolar), tendo como resultado maiores pontuações para o subtipo ciclotímico na amostra de TB (MENDLOWICZ et al., 2005a). Essa versão reduzida do TEMPS-A, contendo os 39 itens, foi validada na Itália demonstrando boa confiabilidade (PRETI et al., 2010).

Seguindo essa linha, autores brasileiros validaram a “*brief Brazilian version of the TEMPS-A*”, ou TEMPS-RJ, um questionário com 45 itens, com o diferencial de caracterizar, além dos cinco subtipos de temperamento já citados, também o subtipo “preocupado” que estaria mais associado a fatores desadaptativos gerais em relação ao subtipo ansioso, mais associado a manifestações físicas de ansiedade (WOODRUFF et al., 2011).

Dessa forma, tem-se no Brasil um instrumento validado para caracterização do temperamento afetivo. Dentro da perspectiva trazida anteriormente, é possível então avaliar esse elemento constituinte da personalidade, associado ao humor e, por consequência, em todo o psiquismo. Essa “influência” ocorre tanto em pessoas ditas saudáveis, quanto naquelas que têm um transtorno de humor já bem caracterizado clinicamente, podendo ser um elemento diferencial no comportamento e na resposta a uma situação desagradável ou a um tratamento.

A partir do consenso de que o temperamento tem componente genético e neurobiológico, é suscitada a ideia de que familiares poderiam carregar consigo mais características em comum de temperamento. Outra ideia viável é a de que determinados polimorfismos genéticos poderiam estar associados às características individuais do temperamento. Tais ideias serão temas de discussão no próximo tópico dessa introdução.

1.3 – Temperamentos afetivos: familiaridade e genética.

Em um estudo utilizando-se o TEMPS-A em pacientes com Transtornos de Humor, familiares saudáveis desses pacientes e controles, foram encontrados resultados que embasam a ideia de que características do temperamento são transmitidas nas famílias como traços de personalidade que podem fazer parte de um espectro afetivo maior (EVANS et al., 2005). Os autores desse estudo encontraram diferenças significativas nos escores de temperamento entre os grupos, tendo o subtipo hipertímico apresentado maior escores nos controles, o que sugere a hipótese deste tipo de temperamento não ser um diferencial entre pessoas saudáveis e pacientes com Transtornos de Humor.

MENDLOWICZ et al. (2005b) compararam 52 familiares saudáveis de pacientes bipolares, 23 pacientes bipolares clinicamente recuperados e 102 controles em relação às variáveis do temperamento, utilizando a versão reduzida do TEMPS-A. Encontraram, por exemplo, que os familiares apresentaram menores escores para o temperamento ciclotímico que os pacientes, porém índices bem mais altos que os controles para esse subtipo. Os pacientes e seus familiares apresentaram escores bem maiores para o temperamento ansioso em relação aos controles. Novamente, o temperamento hipertímico foi mais alto no

grupo controle. Assim, propuseram que os familiares exibiram uma instabilidade ciclotímica do humor e uma inclinação à ansiedade não observada nos controles. Esses traços de personalidade podem ser vistos como marcadores de vulnerabilidade e trazerem a perspectiva conceitual de serem utilizados para identificar maior risco de transtorno de humor, bem como, evidencia a associação familiar entre as características de temperamento dos pacientes já acometidos por um transtorno de humor e seus familiares, ditos saudáveis.

Nessa mesma linha de raciocínio, um estudo avaliou 177 voluntários sem transtornos de humor, sendo 100 com história familiar negativa para esses transtornos (NFH), 37 com história familiar positiva (PFH) e 40 com um familiar de primeiro grau com Transtorno Bipolar tipo 1 (BPR), segundo os critérios do DSM-IV. Foram avaliados em relação ao temperamento ciclotímico, e as taxas foram significativamente mais altas no grupo BPR. O temperamento ciclotímico também foi mais prevalente no grupo PFH em relação ao NFH. Assim, foi proposto que esse tipo de temperamento pode ser considerado um tipo de caracterização fenotípica ligado ao Transtorno Bipolar, dentro do conceito de espectro do humor. Os autores finalizam com a afirmação: “Entendemos que esse temperamento acaba servindo como um elo entre a genética molecular e comportamental” (PIERRE CHIARONI et al., 2005).

Dessa forma, passam a interessar possíveis variáveis genéticas que podem estar associadas à caracterização do temperamento. Este estudo dedicará-se ao estudo de variáveis genéticas da Catecol-O-Metiltransferase (COMT) e do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF).

A COMT é uma das enzimas que degradam as catecolaminas como a dopamina, epinefrina e norepinefrina, inativando esses neurotransmissores no meio intracelular (GROSSMANN et al., 1992).

No cérebro, a degradação de dopamina pela COMT assume particular importância em determinadas regiões, onde é menor o número do transportador de dopamina, como ocorre no córtex pré-frontal (KAROUM et al., 2002; MATSUMOTO, 2003).

A enzima COMT é codificada pelo gene COMT, localizado no cromossomo 22q11 e tem variáveis alélicas polimórficas, sendo a melhor estudada a Val158Met, associada a transtornos psiquiátricos e traços de personalidade (STEIN et al., 2005).

Esse polimorfismo funcional do gene COMT resulta em uma mutação do nucleotídeo valina para metionina na posição 158 (Val158Met) rs4680 (LOTTA et al., 1995). A variante Val cataboliza dopamina em até quatro vezes a taxa da variante metionina (LACHMAN et al., 1996). CHEN et al. (2004) concluíram seu trabalho sobre a análise funcional das variáveis genéticas da COMT definindo que a variante Val é um fator predominante que determina uma maior atividade da COMT no córtex pré-frontal, o que resulta em níveis significativamente inferiores de dopamina sináptica, e a um relativo prejuízo funcional dessa região cerebral.

Portanto, dado o papel preferencial da COMT na degradação da dopamina pré-frontal, o polimorfismo Val158Met pode exercer os seus efeitos sobre a cognição pela modulação da sinalização da dopamina nos lobos frontais.

Foi demonstrado que essa variável polimórfica do gene COMT afeta tarefas cognitivas, em geral, relacionadas à função executiva, como a estratégia para

execução de tarefas, a inibição da resposta e o pensamento abstrato (BRUDER et al, 2005).

MCGRATH et al. (2004) encontraram uma associação do polimorfismo genético Val158Met com sintomas fóbico-ansiosos, sendo na amostra os homozigotos para o alelo Val muito mais propensos aos referidos sintomas quando comparados aos homozigotos Met.

O alelo COMT Val também foi associado a uma cognição pré-frontal menos eficiente em pacientes com esquizofrenia (GOLDBERG et al., 2003). Um outro estudo mostrou que esse mesmo alelo está associado ao desencadimento de esquizofrenia em pacientes que usaram cannabis na adolescência (CASPI et al., 2005). Além disso, parece haver associação entre o alelo Val e a resposta terapêutica do paciente já acometido pela esquizofrenia, como exemplifica um estudo em que a terapia com clozapina foi menos eficiente em portadores desse alelo (WOODWARD et al., 2007).

Outro estudo demonstrou que portadores do alelo Val têm menor capacidade de experimentar recompensa com afetos positivos diante de eventos tidos como “muito agradáveis”, fazendo menção a uma modulação genética de respostas comportamentais (WICHERS et al., 2008).

Estudos também já demonstraram associação das variáveis alélicas do referido polimorfismo da COMT com características da personalidade de familiares de pacientes esquizofrênicos (SILBERSCHMIDT & SPONHEIM, 2008) e com apresentações psicopatológicas da Esquizofrenia e do Transtorno Bipolar (GOGHARI & SPONHEIM, 2008).

A outra variável genética a ser aqui considerada é o polimorfismo Val66Met do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

O BDNF está implicado em vários aspectos da função neural como na regulação da plasticidade sináptica, na modulação da sobrevivência do neurônio e na transdução do sinal neuronal em múltiplos sistemas de neurotransmissão (HUANG e REICHARDT, 2001).

Vários estudos sugerem que o BDNF desempenha um papel importante na patogênese dos transtornos de humor, de acordo com as constatações de que a redução dos níveis de BDNF hipocámpais está relacionada a sintomas depressivos e que a melhora desses sintomas com o tratamento antidepressivo está associada a um aumento da expressão de BDNF (SMITH et al., 1995; DUMAN et al., 1997; DUMAN and MONTEGGIA, 1997; DUMAN, 1998; ANGELUCCI et al., 2000; HASIMOTO et al. 2004; GONUL et al., 2005; MARTINOWICH et al., 2007; SCHMIDT and DUMAN, 2007; KOZISEK et al., 2008).

Postula-se que uma aberrante regulação da plasticidade neuronal, mediada por fatores neurotróficos, como o BDNF, no hipocampo e outras estruturas límbicas, resultam em alterações mal-adaptativas e disfuncionais nas redes neurais possivelmente relacionadas à fisiopatologia dos quadros depressivos e caracterizações do temperamento e da personalidade (SCHMIDT and DUMAN, 2007).

Outras evidências reforçam a associação do BDNF aos distúrbios do humor, como a hiperatividade de BDNF encontrada em estados maníacos (TSAI, 2004), a associação entre polimorfismos do BDNF e o TB (NEVES-PEREIRA et al. 2002; SKLAR et al., 2002; HASHIMOTO et al., 2004) e a modulação da atividade do BDNF quando há a estabilização do humor com medicamentos no tratamento do TB (YASUDA et al., 2009). Estudos também já encontraram

associação do polimorfismo BDNF Val66Met a uma maior susceptibilidade a ciclagem rápida no TAB (GREEN et al., 2006; MÜLLER et al., 2006).

O Val66Met é um polimorfismo funcional caracterizado pela troca de aminoácidos de valina (Val) por metionina (Met) no códon 66 do gene BDNF (Egan et al., 2003). O alelo Met está associado com uma redução na secreção atividade-dependente de BDNF comparado ao alelo Val (EGAN et al., 2003). Dado que a variável Met/Met ocorre apenas em 2 – 3% da população caucasiana, muitos estudos têm comparado os portadores do alelo Met (Met/Met e Met/Val) com os homozigotos para o alelo Val (Val/Val) (COLZATO et al., 2011).

Em um recente estudo, foi demonstrado que portadores do alelo Met teriam uma sensibilidade maior a eventos estressores, apresentando, na pesquisa, respostas físicas, comportamentais e endócrinas como maior ansiedade, maior ingestão de álcool e maior liberação antecipada de cortisol em relação aos homozigotos Val no polimorfismo Val66Met (COLZATO et al., 2011).

Portanto, é objeto desse trabalho não só a caracterização do temperamento em pacientes com transtornos de humor, mas também investigar as possíveis associações das referidas variáveis genéticas do BDNF e da COMT com essas características do temperamento.

1.4 – Temperamento afetivo e resposta ao antidepressivo

Os antidepressivos são psicofármacos utilizados no tratamento dos transtornos depressivos como a Distímia e o TDM (FLECK et al., 2009). Também podem ser usados no TB em pacientes que evoluem com agravamento dos sintomas depressivos, depois de otimizados os estabilizadores de humor (YATHAN et al., 2009).

Os antidepressivos variam em função do tipo de ação farmacodinâmica, sendo as principais classes utilizadas em nosso meio, de acordo com essa classificação, as seguintes: antidepressivos tricíclicos - ATC (ação antidepressiva por inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina, além de ação nos receptores muscarínicos, histamínicos e alfa-adrenérgicos); antidepressivos inibidores da monoamino-oxidase - IMAO; antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS); antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (STAHL, 2002)

Nos transtornos ditos unipolares, como o TDM, a resposta varia desde uma remissão completa dos sintomas até a uma ausência de resposta (STAHL, 2002). No TB, pode ocorrer, além desse referido padrão, a chamada mania induzida pelo uso de antidepressivos, que é algo a ser bastante ponderado na estratégia terapêutica das fases depressivas desse transtorno (YATHAN et al., 2009).

Como foi dito, existem classes de antidepressivos que proporcionarão diferentes respostas nos pacientes em tratamento para os transtornos de humor, devendo o psiquiatra se dedicar ao estudo da psicofarmacologia para saber escolher corretamente como fazer o manejo desses fármacos de acordo com as características do quadro psicopatológico. No entanto, o estudo aqui apresentado tem como foco a análise das características de temperamento do paciente que recebe o tratamento.

É importante o estudo da psicofarmacologia para o objetivo de se obter a melhor resposta ao antidepressivo, porém aqui se considera que as características de personalidade também devem ser criteriosamente avaliadas, pois elas também influenciam a resposta ao medicamento antidepressivo e

podem ser um caracterizador de curso e prognóstico do transtorno de humor em um paciente.

HENRI et al. (2001) avaliaram prospectivamente 44 pacientes com diagnóstico de TB e verificaram, a partir de uma mensuração do temperamento desses pacientes, que altos escores para o temperamento hipertímico estavam associados a uma maior probabilidade do paciente ciclar para mania ao receber um antidepressivo.

Mais recentemente, KANEDA et al. (2011) conseguiram estabelecer que determinadas características de personalidade, mensuradas pelo Inventário de Cloninger para mensuração do Temperamento e Caráter, influenciaram o tempo de resposta à paroxetina em pacientes com TDM e postularam que a avaliação da personalidade pode contribuir para a predição da resposta ao antidepressivo.

Nesse tema da associação entre temperamento e resposta ao tratamento nos transtornos de humor, retomam-se os achados de um estudo, já citado anteriormente, em que a caracterização do temperamento contribui para um refinamento diagnóstico dos transtornos de humor (GOTO et al., 2011). Nesse estudo, pacientes com o diagnóstico de TDM e que apresentaram altos escores para o temperamento ciclotímico e hipertímico, de acordo com a avaliação pelo TEMPS-A, tiveram melhor estabilização sintomática com o carbonato de lítio.

É importante ressaltar que as variáveis genéticas citadas, como a do BDNF, possivelmente associadas à constituição do temperamento têm também associação com a resposta antidepressiva. Já foi demonstrado que o tratamento antidepressivo aumenta a atividade de plasticidade neuronal por ativação do BDNF, gradualmente retificando a função de determinadas redes neurais disfuncionais, o que foi associado a uma melhora do humor em pacientes

deprimidos (KOZISEK et al., 2008). Foi demonstrado que os estabilizadores de humor são capazes de modular a atividade do BDNF, sabidamente associada às manifestações psicopatológicas dos transtornos de humor (YASUDA et al., 2009).

Portanto, a análise da resposta ao tratamento antidepressivo, bem como as manifestações psicopatológicas da depressão devem ser feitas considerando-se os fatores genéticos e ambientais, que se integram para constituir a variação individual de cada caso clínico (KEERS & UHER, 2012). Nessa linha de raciocínio, considera-se o temperamento afetivo como um representante dessa afirmação e uma variável importante para a caracterização psicopatológica dos transtornos de humor e da resposta ao tratamento.

Assim, no estudo que ora se apresenta fez-se a caracterização do temperamento a partir do TEMPS-A, uma proposta validada e bem aceita em diversos países. A partir dessa caracterização do temperamento, foi verificada como se dá a relação dessas determinadas características de personalidade com a resposta ao antidepressivo na população clínica estudada.

UHER (2011) faz a seguinte afirmação em um artigo:

“O principal fator apontado como fragilidade da psiquiatria baseada em evidências é que ela não leva em conta a variabilidade individual na resposta terapêutica entre os indivíduos com o mesmo diagnóstico. O objetivo da psiquiatria então deveria ser o de personalizar a clínica para remediar esta lacuna e utilizar indicadores para selecionar o tratamento que é mais provável que seja benéfico para o indivíduo. Não restam dúvidas de que as interações de variação genética, exposição ambiental e gene-ambiente moldam a doença mental e os resultados do tratamento. Vários polimorfismos genéticos foram associados ao resultado de tratamentos específicos, mas a força e a generalização de tais influências não são ainda suficientes para justificar uma prescrição personalizada. Exposições ambientais no início da vida, tais como

maus tratos na infância, exercem influências duradouras que são moderadas por variação genética herdada e mediadas através de estáveis mecanismos epigenéticos, como a metilação de DNA específica para gene e tecido. Os tratamentos farmacológicos e psicológicos devem considerar o fundo de predisposição genética, e as variáveis epigenéticas resultantes de experiências anteriores, que constituem a individualidade.”

Portanto, o estudo do temperamento afetivo, suas bases genéticas e sua influência na caracterização e no tratamento dos transtornos de humor, torna-se um instrumento em direção a essa proposta de psiquiatria personalizada baseada em evidências.

1.5 – Hipóteses

Formulam-se as seguintes hipóteses:

- 1- O temperamento afetivo tem agregação familiar e alguns componentes genéticos, como as variáveis dos polimorfismos BDNF Val66Met e COMT Val158Met, estão associados a sua constituição;
- 2- O temperamento afetivo associa-se às manifestações psicopatológicas do humor, tanto no que tange à vulnerabilidade ao desenvolvimento quanto a características clínicas, como a polaridade, dos Transtornos de Humor;
- 3- O temperamento afetivo é um fator que influencia a resposta ao tratamento antidepressivo nos pacientes acometidos por Transtorno de Humor, com repercussões na recuperação e prognóstico em cada caso clínico.

2- OBJETIVOS

2.1 - Objetivo geral

Verificar se o temperamento afetivo apresenta agregação familiar e de que forma está associado às formas de manifestação clínica dos transtornos de humor e ao tratamento com medicação antidepressiva nos pacientes acometidos por esses transtornos.

2.2 - Objetivos específicos

a) Realizar uma análise comparativa das características do temperamento afetivo de pacientes com transtornos de humor (TB e TDM), a partir das médias de escores dos tipos especificados no TEMPS-RJ, com as de seus familiares saudáveis de primeiro grau e as de um grupo controle sem diagnóstico de transtornos psiquiátricos;

b) Realizar essa mesma análise entre os grupos de pacientes, comparando as características de temperamento dos portadores de TB com as dos portadores de TDM, bem como, entre seus familiares.

c) Verificar se há associação entre as características de temperamento afetivo e a resposta ao primeiro tratamento com medicamento da classe dos antidepressivos (remissão completa de sintomas, remissão parcial de sintomas, ausência de resposta e ciclagem para mania) nesses pacientes;

d) Verificar se há associação entre as características de temperamento desses pacientes e polimorfismos genéticos da COMT (Val158Met) e do BDNF (Val66Met).

3- MÉTODOS

3.1- Amostra

O estudo contou com 446 participantes.

A amostra de pacientes foi constituída por 178 indivíduos, sendo 90 com diagnóstico de Transtorno Bipolar (TB) e 88 com diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (TDM), provenientes dos seguintes locais: Hospital de Ensino Instituto Raul Soares da Rede FHEMIG, do Núcleo de Transtornos Afetivos do Serviço de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da UFMG e do Ambulatório Silviano Brandão da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais.

Foram também avaliados 132 familiares saudáveis de primeiro grau desses pacientes (grupo FS), sendo 64 familiares do grupo com TDM (grupo FSTDM) e 68 familiares do grupo de pacientes com TB (FSTB). No momento em que cada paciente foi avaliado, verificou-se a disponibilidade da participação de um familiar. Dentre os familiares que se dispuseram e estavam dentro dos critérios de inclusão na pesquisa, somente houve a participação de, no máximo, um familiar por paciente.

O grupo controle (GC) foi composto por 136 indivíduos saudáveis recrutados na comunidade.

Os critérios de inclusão para a seleção da amostra de pacientes foram os seguintes:

- 1) Pacientes com diagnóstico compatível com TB e TDM, segundo avaliação de psiquiatra, utilizando os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Psiquiátricos da Associação Psiquiátrica Americana, quarta edição (DSM-IV) através da entrevista estruturada, Mini Interview Neuropsychiatry International versão plus (MINI-PLUS) (AMORIM, 2000).

2) Os pacientes deveriam ter pontuação menor que 8 na Escala de Avaliação de Mania de Young (YOUNG et al., 1978) e na Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão (HAMILTON, 1960) para minimização do efeito de um quadro mais grave do humor nas respostas aos instrumentos de avaliação (BOZIKAS et al., 2006).

3) Uso prévio de antidepressivo (das classes ATC, ISRS e IRSN) , pelo menos uma vez por oito semanas consecutivas, com registro da conduta do psiquiatra (nome do antidepressivo e dose usada) devidamente identificada em prontuário, com pelo menos dois registros da resposta ao tratamento. Além da análise dos registros médicos, questionou-se tanto aos pacientes, quanto a familiares e acompanhantes à respeito dos efeitos provocados pelos antidepressivos.

Os critérios de exclusão para a seleção da amostra de pacientes foram os seguintes:

- 1) Ser portador de retardo mental ou de qualquer tipo de demência, segundo os critérios da CID-10;
- 2) Apresentar sinais de intoxicação ou abstinência secundária ao uso de substâncias psicoativas;
- 3) Analfabetismo;
- 4) Idade inferior aos 18 anos.

Para a seleção da amostra de familiares, o critério de inclusão foi o seguinte:

- 1) Ser familiar de primeiro grau de um paciente portador de TB ou TDM, que tenha sido avaliado nesse estudo.

Os critérios de exclusão para a seleção da amostra de familiares foram os seguintes:

1) Ser portador de TB ou TDM, segundo avaliação de psiquiatra, utilizando os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Psiquiátricos da Associação Psiquiátrica Americana, quarta edição (DSM-IV) , através da entrevista estruturada, Mini Interview Neuropsychiatry International versão plus (MINI-PLUS) (AMORIM, 2000).

2) Ser portador de retardo mental ou de qualquer tipo de demência, segundo os critérios da CID-10;

3) Estar em uso regular de medicamento psiquiátrico;

3) Apresentar sinais de intoxicação ou abstinência secundária ao uso de substâncias psicoativas;

4) Analfabetismo;

5) Idade inferior aos 18 anos.

Para a seleção da amostra de controles, o critério de inclusão foi o seguinte:

1) Indivíduos sem histórico de familiar de primeiro grau portador de transtorno de humor.

Os critérios de exclusão para a seleção da amostra de controles foram os seguintes:

1) Ser portador de TB ou TDM, segundo avaliação de psiquiatra, utilizando os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Psiquiátricos da Associação Psiquiátrica Americana, quarta edição (DSM-IV), através da entrevista estruturada, Mini Interview Neuropsychiatry International versão plus (MINI-PLUS) (AMORIM, 2000).

- 2) Ser portador de retardo mental ou de qualquer tipo de demência, segundo os critérios da CID-10;
- 3) Estar em uso regular de medicamento psiquiátrico;
- 3) Apresentar sinais de intoxicação ou abstinência secundária ao uso de substâncias psicoativas;
- 4) Analfabetismo;
- 5) Idade inferior aos 18 anos.

3.2 – Instrumentos de avaliação

A avaliação diagnóstica foi realizada por um psiquiatra, utilizando uma entrevista estruturada (MINI-PLUS), seguindo os critérios DSM-IV. Nos grupos dos pacientes, foram utilizados os parâmetros da Escala de Avaliação de Mania de Young e da Escala de Hamilton para Avaliação de Depressão para que não houvesse pacientes com sintomatologia moderada ou grave (pontuação menor que 8) (BOZIKAS et al., 2006). Nos pacientes, também foram coletados os dados pessoais referentes a sexo e idade. A avaliação das características do temperamento (depressivo, ciclotímico, irritado, hipertímico, ansioso, preocupado) foi realizada pelo auto-questionário TEMPS (*Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego*) versão Rio de Janeiro (WOODRUFF et al., 2011) (as questões e formas de pontuação no questionário TEMPS-RJ estão detalhadas no ANEXO 1), que foi aplicado com auxílio do entrevistador. As informações sobre os objetivos e a composição desse instrumento estão no item 1.2 do capítulo de Introdução deste trabalho.

Por meio de entrevista com paciente e seus acompanhantes e com análise minuciosa de prontuários, foi verificada a resposta ao primeiro ensaio com

medicamento antidepressivo após oito semanas de uso contínuo (remissão completa dos sintomas - RC, remissão parcial dos sintomas - RP, ausência de resposta - AR, ciclagem para mania - CM). O resultado “remissão completa” foi reconfirmado em registro no prontuário de pelo menos mais um retorno em dois meses seguintes ao período de oito semanas. De acordo com o critério desse instrumento de avaliação, os pacientes foram classificados em grupos. Os pacientes com TB dividiram-se em 13 RC, 26 RP, 19 AR e 32 CM. No grupo TB, ainda foram agrupados os pacientes que não ciclaram com o antidepressivo (grupo RC + RP + AR) para uma particular análise comparativa com o grupo CM. Os pacientes com TDM dividiram-se em 31 RC, 35 RP e 22 AR.

O grupo de familiares dos pacientes e o grupo controle foram avaliados quanto ao sexo, idade e também quanto às características do temperamento pelo questionário TEMPS-RJ.

3.3 – Aspectos éticos

Todas as pessoas convidadas a participar do estudo receberam informações detalhadas sobre os objetivos do estudo e sobre os procedimentos envolvidos. Também foi lido e assinado um Termo de Consentimento Informado Livre e Esclarecido, em linguagem acessível, que continha informações sobre os procedimentos, tempo de duração da avaliação e possíveis riscos. Todos os pacientes já estavam e permaneceram em tratamento psiquiátrico no local em que foi realizada a avaliação, de acordo com a conduta do psiquiatra assistente. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da FHEMIG (Registro CEP 036B/2010, CAAE 0034.0.287.203-10) e da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais (Registro 0027.0.418.000-09) (ANEXO 2) e pelo

CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) (Processo 25000.021164/2003-52; Registro CONEP: 7430).

3.4 – Procedimentos de análise das variáveis genéticas da COMT e do BDNF e agrupamento da amostra de acordo com o genótipo

Após os devidos esclarecimentos quanto ao procedimento, foi coletada uma amostra de 5 mL de sangue periférico de cada paciente participante que aceitou se submeter ao procedimento. Essa coleta foi realizada por profissional treinado e habilitado e em ambiente apropriado para tal procedimento. Após a coleta, a amostra foi levada ao Laboratório de Neurociência da Faculdade de Medicina da UFMG, para serem feitos os procedimentos de genotipagem.

Para a determinação do genótipo de cada participante quanto aos polimorfismos genéticos, o DNA foi extraído a partir das amostras do sangue periférico do paciente pelo seguinte método:

O DNA foi extraído pelo kit *Promega Wizard DNA Extraction* seguindo-se os passos abaixo:

1) Para 300 microlitros de sangue: adicionar 900 microlitros de *Cell lysis solution* em um tubo de 1,5 mL. Inverter o tubo por 6 vezes para homogenizar a amostra;

2) Incubar a mistura por dez minutos em temperatura ambiente (invertendo-se de 2 a 3 vezes durante a incubação para lisar as hemácias). Centrifugar à 16000g por 20 segundos à temperatura ambiente;

3) Remover e descartar o sobrenadante tomando-se cuidado para não descartar o *pellet*;

4) Vortexar o tubo vigorosamente por 15 segundos;

5) Adicionar 300 microlitros de *Nuclei Lysis Solution* no tubo e pipetar a solução por 6 vezes para lisar os leucócitos;

6) Incubar a mistura por uma hora na temperatura de 37 graus ou até os agregados serem dissolvidos;

7) Adicionar 1,5 microlitros de *RNAase Solution* no lisado nuclear e misturar a amostra por inversão por 5 vezes. Incubar a mistura à 37 graus por 15 minutos e então resfriá-la em temperatura ambiente;

8) Adicionar 100 microlitros de *Protein Precipitation Solution* ao lisado nuclear e vortexar vigorosamente por 20 segundos;

9) Centrifugar a 16000 g por 3 minutos à temperatura ambiente;

10) Transferir o sobrenadante para um novo tubo contendo 300 microlitros de isopropanol na temperatura ambiente;

11) Misturar a solução por inversão até que DNA forme uma massa visível;

12) Centrifugar a 16000 g por 1 minuto à temperatura ambiente. O DNA fica visível como um pequeno *pellet* branco;

13) Decantar o sobrenadante e adicionar etanol 70% a temperatura ambiente. Inverter o tubo cuidadosamente por várias vezes para lavar o *pellet* de DNA e centrifugar como no item 12;

14) Aspirar o etanol com a pipeta de Pasteur tomando-se cuidado para não descartar o *pellet* de DNA. Inverter o tubo num papel absorvente e secar o *pellet* em temperatura ambiente por 15 minutos.

15) Adicionar 100 microlitros de *DNA Rehydration Solution* ao tubo e incubá-la à 65 graus por 1 hora. Periodicamente misturar o tubo com pequenos toques.

16) Estocar o DNA entre 2-8 graus.

O DNA extraído foi então submetido à análise.

Foi selecionado para análise o polimorfismo funcional da COMT (Val158Met), a partir do *International HapMap Project* (<http://www.hapmap.org/>). Os marcadores usados correspondem ao polimorfismo *rs4680*. Os *primers* utilizados para o *rs4680* foram: 5'-agc cct ccg tgc tgc tgg agc tgg-3' e 5'-cat gcc ctc cct gcc cac agc cgg-3'.

Para o polimorfismo do gene do BDNF, foi selecionado o polimorfismo funcional Val66Met, sendo os marcadores usados correspondentes ao *rs6265*. Os *primers* utilizados para o *rs6265* foram: 5'-aaa cat ccg agg aca aag gtg-3' e 5'-aga aga gga ggc tcc caa agg-3'.

A genotipagem foi realizada com a utilização da *PCR-Real time*, com modo de discriminação alélica (*Stratagene Mx3005 – MxPro QPCR- Software, 2007*) e usando a *TaqMan Genotyping Master Mix* (*Applied Biosystems, Foster City, CA*). Os parâmetros da reação em cadeia de polimerase (PCR) foram uma desnaturação inicial de 95°C por 10 minutos seguida por 50 ciclos em 95°C por 15 segundos e 60°C por mais 1 minuto. Cada reação continha 3.5µl do Mix, 0.1µl da probe, 3.4µl de água não-ionizada e 1.0µl de DNA.

Dos 178 pacientes participantes do estudo, 164 consentiram em fazer a coleta de sangue para a genotipagem. Porém, durante o procedimento laboratorial, alguns resultados foram inconclusivos e obtiveram-se os genótipos COMT de 148 pacientes (66 TB e 82 TDM) e os genótipos BDNF de 154 pacientes (77 TB e 77 TDM).

De acordo com o genótipo encontrado para o COMT Val158Met, os pacientes foram divididos em: 1) 109 pacientes portadores Valina (Portadores

Val), variável que determina maior catabolismo da dopamina em córtex pré-frontal e 2) 39 pacientes homozigotos Metionina (Met/Met).

Em relação ao polimorfismo BDNF Val66Met, os pacientes foram divididos em: 1) 39 pacientes portadores Metionina (Portadores Met), variável associada a uma menor produção do BDNF e 2) 115 pacientes homozigotos Valina (Val/Val).

3.5 – Desenho do estudo

Dentro dos seus objetivos, o estudo apresenta três aspectos em seu desenho estatístico:

1) Análise transversal das características do temperamento afetivo e comparação entre os grupos de pacientes com TB, TDM, seus familiares saudáveis e os controles;

2) Análise retrospectiva da resposta ao antidepressivo nos grupos de pacientes com TB e TDM e avaliação da associação desses parâmetros com as características do temperamento mensurada nesses grupos;

3) Análise da associação entre as características de temperamento nos grupo de pacientes e variáveis genéticas da COMT e do BDNF.

3.6 – Análise estatística

Para a análise das diferenças entre as variáveis de temperamento nos grupos de pacientes, familiares e controles, um modelo MANCOVA foi construído. As variáveis dependentes foram as seis sub-escalas do TEMPS-Rio de Janeiro (depressivo, ciclotímico, irritado, hipertímico, ansioso e preocupado). Os efeitos de sexo e idade foram ajustados como co-variáveis. Para a comparação

específica dos grupos, foram realizados testes ANOVA *one-way* e o Tukey HSD como teste post-hoc.

Além disso, testes ANOVA *one-way* foram realizados para a comparação dos sub-grupos de familiares saudáveis (FSTB e FSTDM) entre eles e com os controles.

Para a análise da associação das variáveis do temperamento com a resposta ao antidepressivo na população clínica, também foram realizados testes ANOVA *one-way* para a comparação dos grupos de resposta (RC, RP, AR e CM) entre os bipolares e os grupos RC, RP e AR entre os unipolares. O teste Tukey HSD foi utilizado como post-hoc para especificação da significância das diferenças entre os referidos grupos.

Na análise da resposta ao antidepressivo em pacientes bipolares, como já relatado anteriormente, também foram comparados os pacientes que não ciclaram para mania ao receberem antidepressivo (grupo RC+RP+AR) e o grupo de pacientes que ciclaram, com o intuito de se verificar tipos de temperamento que podem estar associados ao fenômeno da mania induzida por antidepressivo. Nessa análise, foi utilizado o teste t de Student para a comparação das médias de cada subtipo de temperamento entre os grupos.

Na análise estatística da associação entre os polimorfismos COMT e BDNF, foi utilizado o teste qui-quadrado para a comparação da distribuição dos sexos entre os grupos. Foi realizado o teste de Kolmogorov-Smirnov com o intuito de verificar a proximidade da distribuição das demais variáveis a serem comparadas com a distribuição normal (HAIR et al., 2005). Estes resultados indicaram se a comparação dos grupos nos parâmetros do TEMPS-RJ seria realizada por meio do teste t de Student ou Análises de variância (ANOVA) para

distribuição de dados paramétricos ou por meio do Teste U de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis para dados não paramétricos.

Os dados foram analisados utilizando-se o programa SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). O valor de $p < 0,05$ foi estabelecido como nível de significância.

4- RESULTADOS

4.1- Temperamentos afetivos entre pacientes, familiares e controles.

Os grupos analisados apresentaram as seguintes caracterizações quanto às variáveis sexo e idade: (1) Pacientes bipolares (TB): [n=90; 35.5% sexo masculino; média de idade = 38.38 (11.97) anos]; (2) Pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM): [n=88; 25% sexo masculino; média de idade= 46.78 (11.91) anos]; (3) Familiares saudáveis (FS): [n=132; 34.1% sexo masculino; média de idade=36.55 (12.47) anos]; (4) Grupo Controle (GC): [n=136; 35.5% sexo masculino; média de idade=33.43 (12.18) anos].

Usando a MANCOVA, a interação entre as variáveis sexo e idade na predição dos escores de temperamento não foi significativa [Hotelling's Trace para idade ($F=0.93$; $P=0.55$) e para sexo ($F=1.10$; $P=0.35$)]. Assim, as diferenças entre os escores de temperamento que ocorreram entre os grupos não podem ser consideradas em função dessas variáveis. A MANCOVA demonstrou que as variáveis dependentes tiveram efeito em todo o grupo analisado (Hotelling's Trace $F=3.10$; $P=0.001$), sendo todas as variáveis do temperamento diferindo significativamente entre os grupos. Pode-se concluir que os grupos populacionais estudados e comparados diferiram quanto aos escores dos subtipos de temperamento de forma significativa, mesmo após controlar os efeitos de sexo e idade. Os resultados dos testes ANOVA *one-way* indicaram diferenças significativas entre os quatro grupos (TB, TDM, FS e GC) em todas as seis sub-escalas do TEMPS-RJ (depressivo $F=72.65$, $P<0.001$; ciclotímico $F=33.08$, $P<0.001$; irritado $F=24.70$, $P<0.001$; hipertímico $F=10.41$, $P<0.001$; ansioso $F=42.02$, $P<0.001$; preocupado $F=42.91$, $P<0.001$), como se pode ver na tabela 1, ilustrada na figura 1.

TABELA 1 - Valores das médias dos escores dos tipos de temperamento de acordo com o TEMPS-RJ nos grupos TB, TDM, FS e GC.

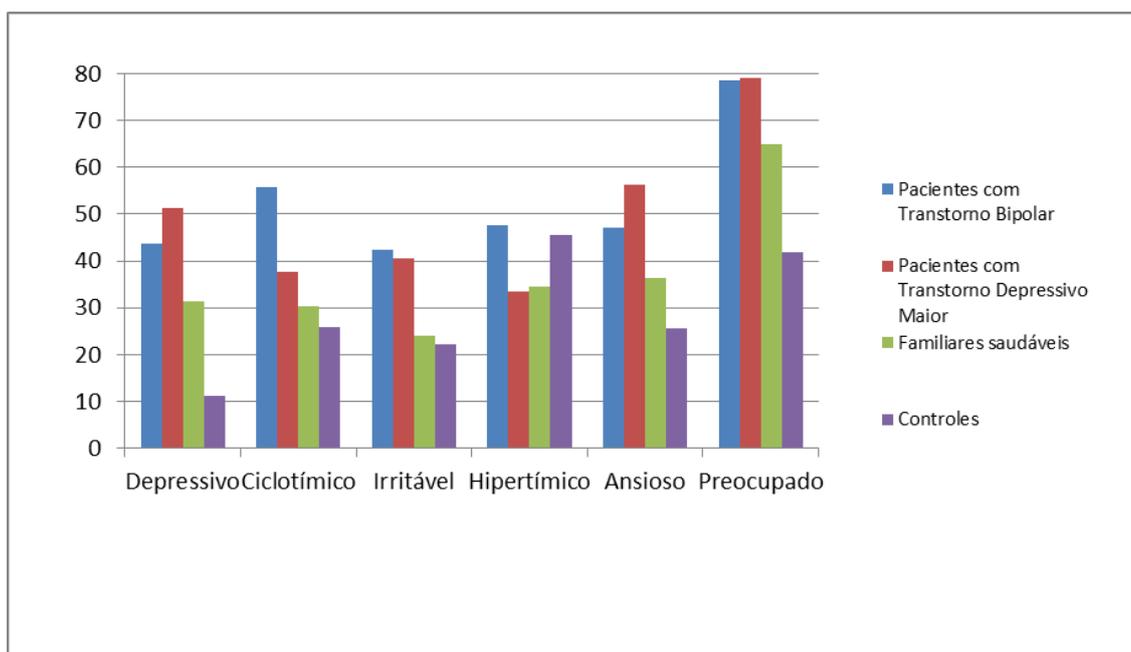
TEMPS-RJ	TB	TDM	FS	GC	F
	Média (DP)	Média(DP)	Média(DP)	Média(DP)	
Depressivo	43.61 (25.23)	51.28 (26.94)	31.44 (21.70)	11.23 (15.05)	72.65*
Ciclotímico	55.83 (26.31)	37.64 (21.65)	30.40 (20.79)	25.90 (24.28)	33.08*
Irritado	42.36 (21.91)	40.62 (22.84)	23.96 (20.72)	22.28 (23.43)	24.70*
Hipertímico	47.63 (22.86)	33.38 (23.03)	34.65 (19.27)	45.65 (27.46)	10.41*
Ansioso	47.22 (24.63)	56.39 (21.36)	36.46 (20.72)	25.54 (20.26)	42.02*
Preocupado	78.44 (28.16)	79.09 (18.17)	64.85 (28.83)	41.92 (33.89)	42.91*

Nota:

a) TB: Pacientes com Transtorno Bipolar, TDM: Pacientes com Transtorno Depressivo Maior, FS: Familiares saudáveis dos pacientes, GC: Grupo Controle; DP: desvio-padrão.

b) * $p < 0.001$

FIGURA 1: Médias dos escores dos tipos de temperamento de acordo com o TEMPS-RJ nos grupos de pacientes, familiares e controles.



Os grupos clínicos (TB e TDM) tiveram escores mais altos que os grupos saudáveis (FS e GC) em cinco das sub-escalas do TEMPS-RJ. Comparações específicas usando o Tukey HSD estão sumarizadas na tabela 2.

Tabela 2. Resumo dos testes post-hoc para a comparação quanto ao perfil do temperamento afetivo entre os grupos TB, TDM, FS e GC.

Grupos em comparação	Depressivo	Ciclotímico	Irritado	Hipertímico	Ansioso	Preocupado
TB vs. TDM	-	+++	-	+++	++	-
TB vs. FS	+++	+++	+++	+++	+++	++
TB vs. GC	+++	+++	+++	-	+++	+++
TDM vs. FS	+++	-	+++	-	+++	++
TDM vs. GC	+++	+++	+++	+++	+++	+++
FS vs. GC	+++	-	-	+++	+++	++

Nota:

a) TB: Pacientes com Transtorno Bipolar, TDM: Pacientes com Transtorno Depressivo Maior, FS: Familiares saudáveis dos pacientes, GC: Grupo Controle;

b) Para as comparações post-hoc na tabela, (+) significa que uma diferença significativa de $p < 0.05$ foi encontrada para uma comparação, (++) significa que $p < 0.01$ foi encontrado, (+++) significa que $p < 0.001$ foi encontrado, enquanto (-) significa que não foi encontrada diferença significativa na comparação.

Os pacientes apresentaram escores significativamente mais altos que os controles em todos os temperamentos especificados, exceto para o tipo hipertímico. Verifica-se que o encontrado nesse referido tipo de temperamento foi bastante diferente dos outros tipos, com o grupo de controles tendo escore similar aos bipolares e pontuando mais alto que os unipolares e familiares saudáveis.

Os familiares saudáveis apresentaram escores significativamente mais baixos que os bipolares, mas não diferiram nos escores ciclotímico e hipertímico, quando comparados ao grupo de unipolares.

Comparando-se os grupos clínicos, os bipolares apresentaram maiores escores dos tipos de temperamento ciclotímico ($P < 0.001$) e hipertímico ($P < 0.001$) e menores escores do tipo ansioso ($P < 0.01$).

Comparando especificamente os participantes saudáveis, o grupo FS apresentou escores significativamente mais altos para os tipos de temperamento depressivo, ansioso e preocupado e menores escores para o tipo hipertímico em relação aos controles, demonstrando que, de forma geral, os familiares de

pacientes com Transtornos de Humor apresentam os referidos traços de temperamento mais acentuados que a população geral.

Adicionalmente, têm-se os resultados dos testes de comparação entre os subgrupos dos familiares saudáveis (FSTB e FSTDMD) e entre estes grupos e os controles. As médias dos escores TEMPS-RJ para esses subgrupos estão na tabela 3 e os resultados dessas específicas comparações *post-hoc* usando o TukeyHSD são demonstradas na Tabela 4.

Tabela 3 – Valores das médias dos escores dos tipos de temperamento de acordo com o TEMPS-RJ nos grupos FSTB, FSTDMD e GC.

Escores TEMPS-RJ	Grupo FSTB		Grupo FSTDMD		GC	
	Média	(DP)	Média	(DP)	Média	(DP)
Depressivo	25,74	(20,93)	37,50	(21,01)	11.23	(15.05)
Ciclotímico	38,42	(19,23)	21,88	(19,03)	25.90	(24.28)
Irritado	27,57	(20,55)	20,12	(20,37)	22.28	(23.43)
Hipertímico	42,46	(17,56)	26,37	(17,55)	45.65	(27.46)
Ansioso	33,27	(22,61)	39,84	(18,08)	25.54	(20.26)
Preocupado	62,64	(31,08)	67,19	(26,28)	41.92	(33.89)

Nota:

a) FSTB: Familiares saudáveis de pacientes bipolares, FSTDMD: Familiares saudáveis de pacientes com Transtorno Depressivo Maior, GC: Grupo Controle. DP: Desvio-padrão.

Tabela 4. Comparações *post-hoc* específicas entre 68 familiares saudáveis de pacientes bipolares e 64 familiares saudáveis de pacientes com Transtorno Depressivo Maior e entre esses sub-grupos e grupo controle.

Grupos em comparação	Depressivo	Ciclotímico	Irritado	Hipertímico	Ansioso	Preocupado
(1) FSTB vs. (2)FSTDMD	+ (2)	+++ (1)	-	+++ (1)	-	-
(1) FSTB vs. (2)GC	++ (1)	+ (1)	-	-	-	++ (1)
(1) FSTDMD vs. (2) GC	+++ (1)	-	-	+++ (2)	+++ (1)	+++ (1)

Nota:

a) FSTB: Familiares saudáveis de pacientes bipolares, FSTDMD: Familiares saudáveis de pacientes com Transtorno Depressivo Maior, GC: Grupo Controle

b) Para as comparações *post-hoc* na tabela, (+) significa uma diferença significativa de $p < 0.05$ foi encontrada para uma comparação, (++) significa que $p < 0.01$ foi encontrado, (+++) significa que $p < 0.001$ foi encontrado, enquanto (-) significa que não foi encontrada diferença significativa na comparação.

c) O número entre parênteses indica qual grupo foi favorecido na comparação.

Os familiares de pacientes bipolares (FSTB) apresentaram escores significativamente mais altos para os temperamentos ciclotímico e hipertímico em comparação ao subgrupo de familiares dos pacientes com TDM (FSTDm), correspondendo ao encontrado na comparação dos grupos clínicos. Os escores para o temperamento depressivo foram mais altos no subgrupo FSTDm que no FSTB. Em comparação com os controles, o subgrupo FSTDm apresentou maiores escores para os temperamentos depressivo, ansioso e preocupado e menores escores para o tipo hipertímico. Outro importante achado foi que o subgrupo FSTB apresentou escores significativamente mais altos para o temperamento ciclotímico em comparação aos controles.

4.2- Temperamentos afetivos e resposta ao antidepressivo

Nessa análise, obviamente somente foi utilizada a população clínica (90 portadores de TB e 88 portadores de TDM).

Primeiro, tem-se a análise da população de pacientes com TB, dividida em grupos de acordo com a resposta ao antidepressivo. Tais grupos não se diferenciaram quanto ao sexo e à idade, conforme demonstrado na tabela 5:

Tabela 5. Descrição de sexo e idade em quatro grupos de pacientes com TB, agrupados de acordo com a característica da resposta ao antidepressivo.

	Ausente (n=19)	Parcial (n=26)	Completa (n=13)	Ciclagem maníaca (n=32)	Value	P
Idade ^a	34,95 (12,75)	40,81 (10,90)	40,08 (13,60)	37,75 (11,68)	F(3)=0,99	>0.05
Sexo feminino ^b	12 (63,20%)	19 (73,10%)	9 (69,2%)	24 (75,0%)	λ^2 (3)=1,17	>0.05

Nota: Dados demonstram média \pm desvio-padrão ou número (frequência em porcentagem); a. Comparados por Teste t de Student ; b. Comparado por Teste qui-quadrado.

Os escores do TEMPS-RJ em cada grupo estão demonstrados na tabela 6. Nesta tabela, também consta o grupo constituído pela soma dos pacientes que não apresentaram ciclagem maníaca com o uso do antidepressivo (grupo AR+RP+RC) e suas respectivas médias de escores dos tipos de temperamento no TEMPS-RJ.

Tabela 6. Escores no TEMPS-RJ nos pacientes com TB agrupados de acordo com a característica da resposta ao antidepressivo.

Escores TEMPS	Ausente (n=19) (AR) Média (DP)	Parcial (n=26) (RP) Média (DP)	Completa (n=13) (RC) Média (DP)	[AR+RP+RC] (n=58) Média (DP)	Ciclagem maníaca (CM) (n=32) Média (DP)
Depressivo	64,47 (30,69)	50,00 (16,96)	29,81 (18,78)	50,22 (25,70)	31,64 (19,57)
Ciclotímico	46,71 (28,82)	49,04 (23,43)	54,81 (24,23)	49,57 (25,21)	67,19 (24,75)
Irritado	40,13 (19,80)	45,67 (22,06)	39,42 (24,39)	42,46 (21,71)	42,19 (22,62)
Hipertímico	34,21 (14,93)	42,31 (20,64)	50,96 (26,74)	41,59 (21,12)	58,59 (22,10)
Ansioso	59,87 (32,43)	50,96 (16,93)	33,65 (19,35)	50,00 (25,11)	42,19 (23,38)
Preocupado	83,16 (31,46)	86,92 (22,59)	63,08 (24,28)	80,34 (27,40)	75,00 (29,62)

AR= grupo de pacientes com ausência de resposta ao antidepressivo; RP= grupo de pacientes com resposta parcial ao antidepressivo; RC= grupo de pacientes com resposta completa ao antidepressivo; [AR+RP+RC]= grupo de pacientes que não ciclaram para mania com antidepressivos; CM= grupo de pacientes que ciclaram para mania com antidepressivo; DP= desvio-padrão

Ao se analisar a tabela, verificam-se diferenças entre os grupos, como maior média de escore depressivo no grupo AR e maiores médias de escores ciclotímico e hipertímico no grupo CM. Para se detalhar as diferenças nos escores do TEMPS-RJ entre cada grupo, comparações específicas usando o Tukey HSD estão sumarizadas na tabela 7.

Tabela 7. Testes post-hoc da comparação dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ entre os grupos de resposta ao antidepressivo nos pacientes com TB.

Grupos em comparação	Depressivo	Ciclotímico	Irritado	Hipertímico	Ansioso	Preocupado
AR x RP	-	-	-	-	-	-
AR x RC	+++	-	-	-	+	-
AR x CM	+++	+	-	-	-	-
RP x RC	+	-	-	-	-	-
RP x CM	+	+	-	+	-	-
RC x CM	-	-	-	-	-	-
[RC+RP+AR] x CM*	+++	++	-	+	-	-

Nota: RC=Resposta Completa, RP= Resposta Parcial, AR=Ausência de resposta, CM=Ciclagem maníaca; Para as comparações post-hoc na tabela, (+) significa uma diferença significativa de $p < 0.05$ foi encontrada para uma comparação, (++) significa que $p < 0.01$ foi encontrado, (++++) significa que $p < 0.001$ foi encontrado, enquanto (-) significa que não foi encontrada diferença significativa na comparação. *Resultados do teste t de Student

Na comparação dos grupos AR e RC, encontra-se associação da ausência de resposta com os escores depressivo e ansioso. Verifica-se também que os pacientes com resposta parcial diferenciam-se dos que respondem completamente no escore depressivo, o que reforça a ideia de que esse temperamento é “contrário” a uma boa resposta ao antidepressivo.

Outro resultado interessante é que não há diferença significativa entre os grupos RC e CM. Porém, quando agrupamos todos os pacientes que não ciclaram ao receber antidepressivo e comparamos ao grupo CM, verifica-se que o temperamento depressivo seria “protetor” para o fenômeno da mania induzida por antidepressivo, e que os temperamentos ciclotímico e hipertímico favoreceriam esse fenômeno em pacientes bipolares.

Em relação aos pacientes com TDM, também não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo e idade entre os grupos

formados de acordo com a resposta ao antidepressivo, conforme demonstrado na tabela 8.

Tabela 8. Descrição de sexo e idade em três grupos de pacientes com TDM, agrupados de acordo com a característica da resposta ao antidepressivo.

	Ausente (n=22)	Parcial (n=35)	Completa (n=31)	Valor	P
Idade ^a	47,95 (9,94)	46,0 (12,22)	46,84 (13,08)	F(2)= 0,18	>0.05
Sexo feminino ^b	16 (72,7%)	28 (80,0%)	22 (71,0%)	$\lambda^2(2)=$ 0,80	>0.05

Nota: Dados demonstram média \pm desvio-padrão ou número (frequência em porcentagem); a. Comparados por Teste t de Student ; b. Comparado por Teste qui-quadrado.

Na tabela 9, têm-se os resultados dos escores do TEMPS-RJ de acordo com os grupos formados a partir da resposta dos pacientes com TDM ao antidepressivo.

Tabela 9. Escores no TEMPS-RJ nos pacientes com TDM agrupados de acordo com a característica da resposta ao antidepressivo

	Ausente (n=22) (AR) Média (DP)	Parcial (n=35) (RP) Média (DP)	Completa (n=31) (RC) Média (DP)
Depressivo	72,73 (24,29)	53,93 (23,83)	33,06 (18,97)
Ciclotímico	48,30 (22,26)	40,36 (18,71)	27,02 (20,18)
Irritado	53,41 (27,33)	39,64 (19,53)	32,66 (19,28)
Hipertímico	23,86 (20,01)	32,50 (20,83)	41,13 (25,25)
Ansioso	69,89 (18,36)	57,14 (18,01)	45,97 (21,74)
Preocupado	89,09 (16,01)	80,57 (17,81)	70,32 (16,22)

Nota: AR= grupo de pacientes com ausência de resposta ao antidepressivo; RP= grupo de pacientes com resposta parcial ao antidepressivo; RC= grupo de pacientes com resposta completa ao antidepressivo; DP= desvio-padrão.

Novamente, verificam-se diferenças entre os grupos, sendo que cinco tipos de temperamento (depressivo, ciclotímico, irritado, ansioso e preocupado) apresentam escores decrescentes do grupo AR para o RP e deste para o RC. O escore para o temperamento hipertímico apresenta-se diferente, sendo exatamente na direção contrária aos outros tipos.

Para se detalhar as diferenças nos escores do TEMPS-RJ entre cada grupo nos pacientes portadores de TDM, comparações específicas usando o Tukey HSD estão sumarizadas na tabela 10.

Tabela 10. Testes post-hoc da comparação dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ entre os grupos de resposta ao antidepressivo nos pacientes com TDM

Comparação entre grupos	Depressivo	Ciclotímico	Irritado	Hipertímico	Ansioso	Preocupado
AR x RP	++	-	-	-	+	-
AR x RC	+++	+++	++	+	+++	+++
RP x RC	+++	+	-	-	-	+

Nota: RC=Resposta Completa, RP= Resposta Parcial, AR=Ausência de resposta. Para as comparações post-hoc na tabela, (+) significa uma diferença significativa de $p < 0.05$ foi encontrada para uma comparação, (++) significa que $p < 0.01$ foi encontrado, (+++) significa que $p < 0.001$ foi encontrado, enquanto (-) significa que não foi encontrada diferença significativa na comparação.

Na comparação entre os grupos AR e RC, verificam-se achados bastante significativos, confirmando a diferença entre os grupos, sendo significativamente mais altos todos os escores no grupo AR, exceto para o tipo hipertímico, significativamente mais alto no grupo RC. No entanto, a partir da comparação entre os grupos AR e RP, pode-se concluir que os temperamentos depressivo e ansioso são os que mais “dificultam” uma boa resposta antidepressiva, nem que seja parcial. E o temperamento hipertímico favoreceria uma melhor resposta.

4.3- Temperamentos afetivos e variáveis genéticas da COMT e do BDNF

Primeiro, tem-se os resultados da comparação entre os portadores do alelo Valina e os homozigotos Metionina, variáveis funcionais do polimorfismo COMT Val158Met. Como se pode observar na tabela 11, não houve diferenças significativas na distribuição de sexo e de idade, tampouco nas médias dos escores do TEMPS-RJ entre os grupos avaliados.

Tabela 11. Caracterização das diferenças de sexo, idade e dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da COMT Val158Met na amostra global de pacientes (TB+TDM).

Variáveis	Portadores Val (n=109) Média (DP)	Met/Met (n=39) Média (DP)	Valor de P
Sexo M/F	29/80	12/27	0,336
Idade	42,06 (11,97)	44,05 (12,33)	0,218
TEMPS-RJ			
Depressivo	46,4 (±26)	49,7 (±24,7)	0,474
Ciclotímico	47 (±26,5)	42,6 (± 20,8)	0,449
Irritado	41,6 (±22)	40,7 (± 21,4)	0,858
Hipertímico	40,7 (±24,3)	35,6 (±21,9)	0,247
Ansioso	50,8 (±23,5)	58,5 (±19,5)	0,190
Preocupado	77,8 (±23)	78,5 (±18,6)	0,766

Nota: Portadores Val: grupo de pacientes com os genótipos Val/Val e Val/Met; Met/Met: grupo de pacientes com os genótipos Met/Met; sexo M/F: masculino/feminino; DP: desvio padrão.

As tabelas 12 e 13 mostram que mesmo ao se avaliar separadamente os pacientes de acordo com o diagnóstico do transtorno de humor (TB e TDM), não se encontram diferenças significativas nos escores do TEMPS-RJ.

Tabela 12. Caracterização das diferenças dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da COMT Val158Met no grupo de pacientes com TB.

TEMPS-RJ	Portadores Val (n=56) Média (DP)	Met/Met (n=10) Média (DP)	Valor de P
Depressivo	40,62 (±24,33)	52,50 (±17,48)	0,083
Ciclotímico	56,47 (±27,07)	50,00 (±17,67)	0,405
Irritado	42,41 (±20,73)	36,25 (±23,16)	0,403
Hipertímico	46,65 (±22,55)	41,25 (±23,60)	0,436
Ansioso	46,65 (±22,29)	55,00 (±28,98)	0,446
Preocupado	76,43 (±26,99)	82,00 (±22,01)	0,571

Nota: Portadores Val: grupo de pacientes com os genótipos Val/Val e Val/Met; Met/Met: grupo de pacientes com os genótipos Met/Met; sexo M/F: masculino/feminino; DP: desvio padrão.

Tabela 13. Caracterização das diferenças dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da COMT Val158Met no grupo de pacientes com TDM.

TEMPS-RJ	Portadores Val (n=53) Média (DP)	Met/Met (n=29) Média (DP)	Valor de P
Depressivo	52.59 (±26.44)	48.70 (±27.00)	0.502
Ciclotímico	37.02 (±21.92)	40.08 (±21.49)	0.554
Irritado	40.80 (±23.53)	42.24 (±20.97)	0.672
Hipertímico	34.43 (±24.62)	33.62 (±21.41)	0.976
Ansioso	55.18 (±23.44)	59.91 (±15.44)	0.225
Preocupado	79.24 (±17.95)	77.24 (±17.50)	0.571

Nota: Portadores Val: grupo de pacientes com os genótipos Val/Val e Val/Met; Met/Met: grupo de pacientes com os genótipos Met/Met; sexo M/F: masculino/feminino; DP: desvio padrão.

Portanto, na amostra dos pacientes aqui estudados, as variáveis do polimorfismo genético COMT Val158Met não estão associadas aos tipos de temperamentos afetivos caracterizados pelo TEMPS-RJ.

Com relação ao polimorfismo BDNF Val66Met, verifica-se que, na amostra global de pacientes em estudo, os portadores do alelo Met, variável associada a

menor produção de BDNF, conforme anteriormente detalhado, evidenciam uma importante tendência ($P=0.054$) a apresentarem maiores escores para o temperamento depressivo em relação aos homozigotos Val/Val. Tal achado está demonstrado na tabela 14. Para os demais tipos de temperamentos afetivos caracterizados pelo TEMPS-RJ, não houve achados significativos.

Tabela 14. Caracterização das diferenças de sexo, idade e dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da BDNF Val66Met na amostra global de pacientes (TB+TDM).

Variáveis	Portadores Met (n=39) Média (DP)	Val/Val (n=115) Média (DP)	Valor de P
Sexo M/F	11/28	31/84	0.135
Idade	43.54 (11.37)	40.92 (12.11)	0.248
TEMPS-RJ			
Depressivo	51.5 (± 26)	42.3 (± 24.8)	0.054
Ciclotímico	46.5 (± 24.7)	47,7 (± 24.9)	0.900
Irritado	42.9 (± 22.5)	42.4 (± 21.9)	0.910
Hipertímico	35.7 (± 26.8)	43.1 (± 22.6)	0.740
Ansioso	52.6 (± 21.7)	54.6 (± 22.4)	0.612
Preocupado	76.4 (± 24.2)	81.2 (± 20.7)	0.305

Nota: Portadores Met: grupo de pacientes com os genótipos Met/Met e Met/Val; Val/Val: grupo de pacientes com os genótipos Val/Val; sexo M/F: masculino/feminino; DP: desvio padrão.

Nas tabelas 15 e 16, têm-se os resultados da comparação das variáveis polimórficas do BDNF Val66Met nos pacientes com TB e TDM, em separado. Verifica-se a tendência aos maiores escores para o temperamento depressivo nos portadores do alelo Met. Na população de bipolares, observa-se uma tendência a maiores escores para o tipo hipertímico ($P=0.09$) nos homozigotos Val/Val.

Tabela 15. Caracterização das diferenças de sexo, idade e dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da BDNF Val66Met no grupo de pacientes com TB.

TEMPS-RJ	Portadores Met	Val/Val	Valor de P
	(n=20)	(n=57)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Depressivo	47,36 (\pm 25,08)	38,75 (\pm 22,90)	0,062
Ciclotímico	59,37 (\pm 23,25)	54,16 (\pm 25,80)	0,338
Irritado	45,62 (\pm 23,74)	41,89 (\pm 20,93)	0,501
Hipertímico	42,32 (\pm 20,56)	53,75 (\pm 25,68)	0,092
Ansioso	47,50 (\pm 21,31)	50,44 (\pm 23,50)	0,532
Preocupado	76,00 (\pm 27,98)	81,40 (\pm 24,45)	0,476

Nota: Portadores Met: grupo de pacientes com os genótipos Met/Met e Met/Val; Val/Val: grupo de pacientes com os genótipos Val/Val; sexo M/F: masculino/feminino; DP: desvio padrão.

Tabela 16. Caracterização das diferenças de sexo, idade e dos escores dos tipos de temperamento do TEMPS-RJ em relação às variáveis do polimorfismo genético da BDNF Val66Met no grupo de pacientes com TDM.

TEMPS-RJ	Portadores Met	Val/Val	Valor de P
	(n=19)	(n=58)	
	Média (DP)	Média (DP)	
Depressivo	55.60 (\pm 26.50)	46.05 (\pm 26.69)	0.070
Ciclotímico	32.89 (\pm 18.26)	41.37 (\pm 22.48)	0.187
Irritado	40.13 (\pm 21.48)	42.88 (\pm 23.07)	0.636
Hipertímico	28.94 (\pm 22.06)	35.77 (\pm 24.15)	0.275
Ansioso	57.89 (\pm 21.33)	58.62 (\pm 20.57)	0.918
Preocupado	76.84 (\pm 20.29)	81.03 (\pm 16.51)	0.520

Nota: Portadores Met: grupo de pacientes com os genótipos Met/Met e Met/Val; Val/Val: grupo de pacientes com os genótipos Val/Val; sexo M/F: masculino/feminino; DP: desvio padrão.

5 – DISCUSSÃO

A partir da identificação das características de temperamento afetivo, utilizando-se o instrumento TEMPS-RJ, obtiveram-se resultados que apontam para uma associação entre essas características de personalidade e aspectos psicopatológicos e terapêuticos dos transtornos de humor. Foi possível também apontar traços de temperamentos mais encontrados em familiares de pacientes com esses transtornos e verificar uma tendência de associação do temperamento depressivo com a presença do alelo Met no polimorfismo BDNF Val66Met. O presente estudo apresenta indícios que evidenciam a necessidade de pesquisas e discussões utilizando-se a temática do temperamento afetivo em seus aspectos genéticos e clínicos.

A seguir, a discussão a respeito dos resultados encontrados neste estudo é feita a partir de tópicos. Primeiro, discutem-se os achados da avaliação do temperamento afetivo em pacientes, familiares e controles, apontando-se as diferenças entre os transtornos uni e bipolar nessa comparação. A seguir, são discutidos os indícios da influência do temperamento afetivo nas respostas antidepressivas. E depois os apontados resultados de uma possível tendência de associação de traços do temperamento afetivo com o polimorfismo BDNF Val66Met e a ausência de associação com o polimorfismo COMT Val158Met são discutidos. Por fim, apresentam-se as limitações do estudo a serem consideradas.

5.1 – Temperamentos afetivos: familiaridade e aplicação nas manifestações psicopatológicas do humor

No presente estudo, os temperamentos afetivos foram avaliados em pacientes com transtornos de humor, familiares saudáveis desses pacientes e em

controles. A comparação entre esses grupos demonstrou que as médias, em cada tipo de temperamento foram mais altas no grupo clínico que nos controles, exceto para o temperamento hipertímico. Esses achados sugerem que os traços temperamentais definidos pelo instrumento utilizado (TEMPS-RJ) são mais comuns em pacientes com transtorno de humor. Assim, os traços do temperamento afetivo podem representar marcadores de vulnerabilidade ou também serem considerados uma espécie de sintomatologia residual, mesmo nos pacientes em remissão. SOLOMON et al. (1996) propôs que pacientes bipolares em remissão sintomática teriam traços de personalidade que os diferem de controles sem transtorno psiquiátrico. Os pacientes com TB tipo I eutímicos apresentaram escores mais pronunciados em escalas de caracterização de personalidade, incluindo instabilidade emocional, neuroticismo, controle do ego, resiliência e fator histórico, dentre as mensurações detalhadas pelos autores (SOLOMON et al., 1996). No entanto, esses autores não realizaram a avaliação do temperamento afetivo, sendo o nosso estudo um complemento a esses achados.

Outro achado importante encontrado na comparação de grupos é que o grupo controle apresentou médias similares aos pacientes bipolares e médias maiores que os outros grupos na escala de temperamento hipertímico. Altos escores hipertímicos foram também encontrados em dois outros estudos (EVANS et al., 2005, MENDLOWICZ et al., 2005b). Esse achado pode ser um artefato produzido pelas próprias características da escala em forma de auto-questionário ou ser uma espécie de fator protetivo (*protective fator*, nas palavras dos autores) dado pelo temperamento hipertímico (EVANS et al., 2005), o que exige maiores investigações em futuros estudos. Em um estudo epidemiológico nacional para se

determinar os possíveis papéis do temperamento nos transtornos psiquiátricos, o temperamento hipertímico teve um efeito protetivo, como se estivesse inversamente associado ao surgimento de diversos transtornos, com exceção para a ansiedade de separação, transtorno bipolar, abuso de substâncias e transtornos do controle do impulso (KARAM et al., 2010). Sobre essa questão, nossos dados demonstrando que pacientes bipolares não se diferenciam significativamente dos controles no temperamento hipertímico corroboram com a exceção dada ao TB no estudo citado e sugerem que essa suposta moderação exercida por esse tipo de temperamento se tornaria mais frágil caso a pessoa apresente predisposição para desenvolver o transtorno bipolar.

Outro aspecto do estudo aqui apresentado é a diferenciação entre pacientes “bipolares” e “unipolares”, utilizando os temperamentos afetivos. MENDLOWICZ et al. (2005a) encontraram altos escores para o temperamento ciclotímico em pacientes bipolares em comparação aos unipolares, sugerindo que oscilações do humor inter-episódicas são mais comumente vivenciadas nos pacientes bipolares. Nossos dados confirmam esse achado e também demonstram que os traços de temperamento hipertímico são mais altos em bipolares que em unipolares. Dessa forma, a análise do temperamento afetivo pode ser uma ferramenta clínica útil para se avaliar o risco de um paciente que apresenta a princípio um Transtorno Depressivo Maior tornar-se um paciente com Transtorno Bipolar. Nesse sentido, existem evidências de que a instabilidade sub-sindrômica do humor prediz bipolaridade em pacientes que estejam diagnosticados com TDM (AKISKAL et al., 1995) e que muitos pacientes classificados como não-bipolares pelos critérios do DSM-IV seriam na verdade

“depressivos hipertímicos” e pertencentes a um amplo espectro do humor, chamado por Akiskal de espectro bipolar (AKISKAL e PINTO,1999).

No entanto, Akiskal aponta que os temperamentos afetivos são processos intermediários entre a predisposição genética e fatores ambientais que afetam o desenvolvimento, ou seja, são elementos constitucionais e que podem ou não se manifestar nos episódios clínicos dos transtornos de humor (AKISKAL, 1995). Diferenças nas circunstâncias de vida, gênero, e outros estressores ambientais podem em última instância determinar quando uma desregulação temperamental passará a se manifestar como episódio depressivo maior, transtorno bipolar, ou simplesmente se manter como um traço de personalidade (MENDLOWICZ et al., 2005a).

Outro importante achado é que o grupo TB apresentou maiores escores em todas as sub-escalas do TEMPS-RJ em relação aos familiares saudáveis (grupo FS) e o grupo TDM pontuou mais que os FS em quatro sub-escalas (depressivo, irritado, ansioso e preocupado). Exatamente nessas quatro sub-escalas, os FS pontuaram mais que o grupo controle (GC). Há suporte na literatura para a ideia de que os temperamentos afetivos “mais patológicos” (ou seja, escores mais altos no TEMPS-RJ) sejam encontrados em pacientes, seguidos por seus familiares e por último nos controles (EVANS et al., 2005; MENDLOWICZ et al., 2005b). Como considerado por EVANS et al. (2005), essa observação é consistente com a teoria de que o temperamento afetivo é um traço genético quantitativo que pode exercer influência na susceptibilidade aos transtornos do humor.

Com o objetivo de melhor esclarecer as diferenças em termos de temperamento afetivo entre os familiares de nossos pacientes, foram criados sub-grupos de pacientes (FSTB e FSTDm). Ambos os sub-grupos pontuaram

significativamente mais alto que os controles em três sub-escalas do TEMPS-RJ (depressivo, irritado e preocupado). Porém, um relevante achado foi o de que os FSTB pontuaram significativamente mais alto que os controles no temperamento ciclotímico, enquanto os FSTDM pontuaram mais alto que os controles no temperamento ansioso, dois tipos específicos de temperamento que também foram característicos de cada tipo clínico de transtorno de humor (TB e TDM), quando feita a comparação entre os pacientes. E, de forma interessante, quando realizada a comparação entre os referidos sub-grupos, encontrou-se que os mesmos tipos de temperamento afetivo (ciclotímico e hipertímico) que diferenciam os pacientes, também diferenciam seus familiares. Esse achado original confirma a teoria de que algumas dimensões do temperamento têm transmissão familiar como traços quantitativos integrantes de um espectro do humor. Assim, em relação às hipóteses propostas, aponta-se para a confirmação da agregação familiar do temperamento afetivo e da sua associação às manifestações psicopatológicas do humor em características clínicas, como, por exemplo, a polaridade dos Transtornos de Humor. Foi possível apontar essas referidas associações, porém considera-se a necessidade de estudos prospectivos para melhor detalhamento da questão do temperamento afetivo como fator de vulnerabilidade ou sintoma residual para os transtornos de humor, comparando-se as características do temperamento afetivo de indivíduos antes de iniciar o transtorno de humor e depois de acometido pelo mesmo.

5.2 - Influência dos temperamentos afetivos na resposta ao antidepressivo

Um dos objetivos deste trabalho foi a avaliação da resposta ao antidepressivo nos pacientes em estudo, verificando a associação desse parâmetro com as características do temperamento afetivo.

E o resultado indica que os pacientes bipolares que usaram antidepressivo, e em que não houve qualquer melhora dos sintomas, tiveram os escores mais elevados no TEMPS-RJ para os tipos depressivo ($p=0,001$) e ansioso ($p=0,01$). E já no grupo de pacientes em que houve remissão completa dos sintomas depressivos com o medicamento, predominou o temperamento hipertímico e ciclotímico. Ao analisarem-se os pacientes que ciclaram para mania durante as primeiras oito semanas de uso do antidepressivo, encontram-se os mais altos índices dos escores ciclotímico ($p=0,01$) e hipertímico ($p=0,001$).

Assim, na polêmica questão do uso de antidepressivos em pacientes com TB, aponta-se para a associação dos temperamentos hipertímico e ciclotímico com o fenômeno da mania induzida por antidepressivo. Entretanto, para se confirmar esse achado como um fator clínico de risco para a ciclagem induzida seria necessário um ensaio clínico prospectivo randomizado.

Os resultados também apontam que os pacientes que respondem bem ao antidepressivo também têm esses traços de temperamento associados a indução de mania, cabendo aqui então a suposição de que a resposta antidepressiva em forma de ciclagem para mania pode ser um tipo de “exagero” da resposta adequada nesses pacientes. Desse modo, como forma de sugestão a partir dos resultados apresentados, propõe-se que é preciso ter mais cuidado em relação ao risco de ciclagem ao administrar antidepressivos aos pacientes com proeminentes escores para os temperamentos ciclotímico e hipertímico (de acordo com os resultados deste estudo, a partir de escores TEMPS-RJ iguais a 62,5),

“protegendo-os” melhor da possibilidade da síndrome maníaca com estabilizador de humor e com estratégias psico-educacionais. Entretanto, jamais os privando por completo dessa possibilidade terapêutica, diante de refratariedade dos sintomas depressivos aos estabilizadores de humor. Um estudo de revisão sobre o tema “Mania Induzida por Antidepressivos” conclui que os antidepressivos são eficazes no tratamento agudo da depressão bipolar e que o risco de indução de mania pode ser manejado (GIJSMAN et al., 2004). Há autores que chamam a atenção para o risco das conseqüências do paciente bipolar deprimido ter seu quadro agravado caso não receba um tratamento sabidamente eficaz para a depressão e defendem menor restrição ao uso de antidepressivo no TB (MÖLLER & GRUNZE, 2000; HAUSSMANN et al., 2007).

Nos pacientes bipolares com escores TEMPS-RJ maiores para os temperamentos depressivo e ansioso foi encontrado mais “ausência de resposta”, mesmo com o uso do antidepressivo. É de se supor que talvez, nesses casos que estejam evoluindo com agravamento do quadro depressivo, mesmo com o uso correto da medicação, a estratégia terapêutica tenha que considerar essa característica clínica relacionada ao temperamento.

A partir desses achados, pode-se propor que a avaliação do temperamento afetivo tem uma importância significativa não somente em termos de diagnóstico, mas também de prognóstico e de conduta terapêutica no Transtorno Bipolar.

Entre os pacientes com TDM, encontra-se no grupo que não respondeu ao antidepressivo, em relação aos outros dois grupos de resposta, taxas mais altas dos escores TEMPS-RJ depressivo, ciclotímico, irritado, ansioso e preocupado, mas principalmente do escore depressivo. Pacientes com esse perfil de temperamento responderiam pior ao medicamento e talvez precisassem de um

suporte psicoterápico mais intensivo ou mesmo uma intervenção farmacológica que considere essa questão.

Nos pacientes em que a resposta foi completa, com remissão total dos sintomas, todos os escores foram os mais baixos encontrados em todos os tipos de temperamento, exceto o hipertímico. Assim, pode-se dizer que os pacientes deprimidos com temperamento hipertímico tendem a ter melhor resposta ao antidepressivo do que um paciente deprimido com temperamento depressivo ou ansioso. Vale aqui lembrar que essa afirmativa é válida se o paciente não tiver predisposição para desenvolver mania, como discutido anteriormente.

Como descrito em um recente artigo de revisão sobre a associação do temperamento e resposta ao antidepressivo, no qual foram avaliados estudos que utilizaram o Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger como instrumento para avaliação do temperamento, altos escores para “Evitação de Dano” foram associados com a presença de sintomas depressivos e estavam claramente associados à resposta antidepressiva (KAMPMAN e POUTANEN, 2011). O diferencial e original do nosso estudo é que também foram encontradas associações da resposta ao antidepressivo com variáveis do temperamento, porém utilizando o instrumento TEMPS-RJ, caracterizando melhor o componente afetivo do temperamento.

Não somente em relação à resposta antidepressiva o temperamento afetivo está associado, mas também ao prognóstico de outras doenças clínicas, como o diabetes melito tipo II. Em outro recente artigo de revisão, os autores concluem que o temperamento depressivo pode ser considerado um fator associado ao prognóstico dessa doença, especificando que altos escores para o temperamento depressivo mensurado pelo TEMPS-A estão associados a menor aderência ao

tratamento e pior controle glicêmico (GOIS et al., 2012). Esses autores consideram ser essa avaliação do temperamento, um fator clínico importante em relação à prevenção de um deteriorado controle glicêmico nos pacientes diabéticos. Em nosso estudo, exatamente esse mesmo tipo de temperamento (depressivo) foi também associado a pior resposta ao antidepressivo.

Ao se considerar que a resiliência deve ser ativamente desenvolvida e sustentada individualmente como uma fonte de defesa contra a depressão (BOARDMAN et al., 2011), é possível considerar que uma variável constitucional individual como o temperamento esteja associada a essa característica clínica dos pacientes. Tal conclusão, de certa forma, tem associação com os resultados aqui apresentados que demonstram a influência das características do temperamento afetivo na resposta ao tratamento.

Assim, a partir dos dados apresentados é possível postular que o temperamento afetivo é um instrumento clínico útil para se obter informações a respeito da resposta antidepressiva, o que está associado ao prognóstico. Deve-se atentar para as características do temperamento afetivo ao se conduzir um caso de transtorno de humor, pois é uma variável constitucional do paciente que exerce influência na sua capacidade de recuperação, o que é favorável à confirmação da segunda hipótese deste estudo.

5.3 – Características do temperamento afetivo e suas associações com variáveis genéticas da COMT e do BDNF.

No estudo da associação das características do temperamento afetivo com o polimorfismo COMT Val158Met nos pacientes, esperava-se que o fato da função dopaminérgica em lobo pré-frontal ser alterada de acordo a presença ou

não do alelo Val exercesse influência na constituição do temperamento afetivo, pois, como apresentado no capítulo de Introdução, tal polimorfismo está associado a várias alterações psicopatológicas. Porém, não foi encontrada qualquer associação.

Deve-se considerar, no entanto, que o temperamento afetivo é um fenótipo complexo que talvez exija uma avaliação genética mais extensiva com a genotipagem de outros polimorfismos do gene COMT e de outros genes. É limitado o achado deste estudo nesse sentido, tendo em vista que só o principal SNP do gene COMT foi avaliado. Tal consideração poderá ser foco de pesquisa envolvendo essas mesmas amostras colhidas neste estudo, além da necessária ampliação da amostra populacional estudada.

Em relação ao polimorfismo Val66Met, encontrou-se uma tendência à associação do alelo Met com o temperamento depressivo, o que está em acordo com os estudos que mostram que uma menor secreção de BDNF estaria associada a sintomas depressivos (DUMAN et al., 1997; DUMAN and MONTEGGIA, 1997; ANGELUCCI et al., 2000; HASHIMOTO et al. 2004; MARTINOWICH et al., 2007; SCHMIDT and DUMAN, 2007). A leve tendência à hipertímia na população bipolar detectada em homozigotos Val/Val também estaria em acordo com os achados de associação dos sintomas maníacos com maiores níveis de BDNF (TSAI, 2004). Porém as mesmas limitações expostas acima na discussão sobre os achados do polimorfismo COMT são aplicáveis também na análise aqui realizada.

5.4 – Limitações do estudo

O estudo apresenta limitações que devem ser consideradas.

No grupo de pacientes bipolares, foram agrupados pacientes com TB do tipo I e II, apesar de existirem diferenças no curso clínico desses tipos de transtorno (VIETA et al., 1997). Todavia, devem ser consideradas as hipóteses de que o TB tipo II seja intermediário entre o TB I e o TDM, dentro de um *continuum* dos transtornos de humor (EVANS et al., 2005).

Quando o grupo controle foi recrutado, o pesquisador mencionava que o estudo era sobre transtornos psiquiátricos, o que pode ter sido um viés no tipo de voluntário que se interessou em participar da pesquisa.

Quando o grupo de familiares foi formado, não foi possível que todos os pacientes tivessem um familiar no estudo ou por indisponibilidade ou por não se adequarem aos critérios de inclusão e exclusão.

Outra limitação é que apesar dos esforços para diminuir a influência do estado de humor dos pacientes ao responder ao questionário, aceitando apenas aqueles com escores menores que oito nas escalas de Hamilton e Young, algum efeito de sintomas do humor nas respostas dos pacientes deve ser considerado. Também cabe aqui ressaltar que, apesar do cuidado com o diagnóstico do transtorno de humor e dos critérios de exclusão já informados, não houve controle sobre a influência de co-morbidades possíveis no grupo dos pacientes.

Em relação à avaliação da resposta ao antidepressivo, a principal limitação é o fato de ter sido retrospectiva, não sendo possível uma padronização de forma mais objetiva dos tipos de resposta. Um estudo ideal deveria utilizar pacientes que nunca receberam antidepressivos e que iniciariam então seu tratamento, sendo os participantes avaliados prospectivamente pelo período da pesquisa, o

que exigiria bastante tempo para se atingir a amostra aqui almejada, pois seria mais difícil a captação desse perfil de pacientes nos locais onde a pesquisa foi realizada.

Apesar de estar disponível a informação de qual antidepressivo o paciente fez uso, a comparação entre esses medicamentos dentro de cada grupo de resposta não foi possível devido ao número muito baixo que tínhamos em cada subgrupo formado. Assim, a não padronização do tipo de tratamento antidepressivo é uma limitação.

Em relação ao tipo de resposta “ciclagem maníaca” ao receber o antidepressivo, mesmo delimitando-se o período de oito semanas para essa caracterização, não é impeditiva a possibilidade da ocorrência de um episódio maníaco espontâneo “não induzido”.

Em relação ao estudo genético, é preciso considerar a possibilidade de vieses devidos à estratificação étnica. Outra importante limitação é o tamanho da amostra, principalmente dos grupos de pacientes separados de acordo com o diagnóstico (grupos TB e TDM) que foram submetidos à análise genética.

6 – Conclusões

Os resultados do estudo são consistentes com a ideia dos temperamentos afetivos serem um traço quantitativo relacionado aos transtornos de humor, dando suporte ao conceito de espectro do humor. O estudo demonstra que os temperamentos ciclotímico e hipertímico estão relacionados com a susceptibilidade à bipolaridade nos pacientes que desenvolvem transtorno de humor. O temperamento ciclotímico é um traço característico encontrado em familiares de pacientes bipolares e poderia representar um temperamento

específico geneticamente ligado às bases biológicas da bipolaridade. O temperamento hipertímico pode não representar um diferencial entre pacientes e pessoas saudáveis, mas em indivíduos com susceptibilidade para o transtorno bipolar, seria um fator de risco. O temperamento ansioso é mais comum nos pacientes com transtorno depressivo maior e seus familiares, o que indica a necessidade de maior investigação dessa associação na caracterização desse transtorno e em seu tratamento, incluindo as fases inter-episódicas.

Não foram encontrados achados significativos em relação aos polimorfismos genéticos estudados, apenas uma tendência à associação do alelo Met do polimorfismo BDNF Val66Met ao temperamento depressivo. Entretanto, tendo em vista o exposto na discussão, serão necessárias pesquisas envolvendo outras variáveis genéticas, uma importante perspectiva futura.

Os resultados mostram também que os temperamentos afetivos influenciam a resposta ao antidepressivo, sendo o temperamento depressivo mais associado à má resposta e o temperamento hipertímico às respostas completas. Nos pacientes bipolares, o risco de mania ao receber o antidepressivo está associado aos temperamentos ciclotímico e hipertímico. Formula-se a perspectiva de que os temperamentos afetivos estariam associados à resiliência individual e que pesquisas de associação das características de temperamento com o prognóstico e controle de doenças, não somente psiquiátricas mas também clínicas, fazem-se necessárias, outra perspectiva futura.

Enfim, o estudo embasa com evidências o conceito de que os temperamentos afetivos constituem um instrumento útil tanto para a avaliação clínica, quanto para propósitos de pesquisa nas manifestações psicopatológicas

do humor, tais como estudos mensurando traços quantitativos ligados à genética e à neurobiologia do espectro do humor.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKISKAL H.S. Dysthymic disorder: psychopathology of proposed chronic depressive subtypes. *American Journal of Psychiatry* 140: 11-20, 1983.

AKISKAL H.S. Delineating irritable–choleric and hyperthymic temperaments as variants of cyclothymia. *Journal Personality. Disorders.* 6: 326–342, 1992.

AKISKAL H.S. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *Journal of Affective Disorders* 62: 17–31, 2001.

AKISKAL H.S. Toward a definition of generalized anxiety disorder as an anxious temperament type. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 393, 66–73, 1998.

AKISKAL H.S. The bipolar spectrum -- the shaping of a new paradigm. *Curr Psychiatry Repport* 4:1-3, 2002.

AKISKAL H.S.; AKISKAL K.K.; HAYKAL R.F.; MANNING J.S.; CONNOR P.D. TEMPS-A: progress towards validation of a self-rated clinical version of the Temperament Evaluation of the Memphis, Pisa, Paris, and San Diego autoquestionnaire. *Journal of Affective Disorders* 85: 3–16, 2005a.

AKISKA H.S.; MALLYA G. Criteria for the “soft” bipolar spectrum:treatment implications. *Psychopharmacol. Bulletin* 23: 68–73, 1987.

AKISKAL H.S.; MENDLOWICZ M.V.; JEAN-LOUIS G.; RAPAPORT M.H.; KELSOE J.R.; GILLIN J.C.; SMITH T.L. TEMPS-A: validation of a short version of a self-rated instrument designed to measure variations in temperament. *Journal of Affective Disorders* 85: 45–52, 2005b.

AKISKAL K.K.; AKISKAL H.S. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders* 85 (1–2): 231–239, 2005.

ALLPORT G.W. *La personalidad*. Herder: Barcelona, 1966.

ALLPORT G.W. *Pattern and Growth in Personality*. Holt, Rinehart and Winston: Nova York, 1961.

ALONSO-FERNÁNDEZ F. *Fundamentos de la Psiquiatria Actual*. Vol.1 cap.6, 4a. Edição. Madri: Editorial Paz Montalvo, 1979.

AMORIM P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): Validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 22 (3): 106–115, 2000.

ANGELUCCI F.; ALOE L.; VASQUEZ P.J.; MATHE A.A. Mapping the differences in the brain concentration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) in an animal model of depression. *Neuroreports* 11: 1369–1373, 2000.

BARRANTES N.; COLOM F.; CLARIDGE G. Temperamento e Personalidade en los Transtornos Bipolares. In: Vieta, E. Transtornos Bipolares Avances Clínicos e Terapéuticos 1a Ed. Madrid: Medica Panamericana, 2001.

BASTOS C. L. Manual do exame psíquico. Rio de Janeiro: Revinter, 1997.

BOARDMAN F.; GRIFFITHS F.; KOKANOVIC R.; POTIRIADIS M.; DOWRICK C; GUNN J. Resilience as a response to the stigma of depression: A mixed methods analyses. *Journal of Affective Disorders*, v. 135, p. 267-276, 2011.

BOZIKAS V. P.; TONIA T.; FOKAS K.; KARAVATOS A.; KOSMIDIS M. H. Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 91, p. 53-56, 2006.

BRUDER G.E.; KEILP J.G.; XU H.; SHIKHMAN M.; SCHORI E.; GORMAN J.M.; GILLIAM T.C. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes and working memory: associations with differing cognitive operations. *Biological Psychiatry* 58 (11): 901–7, 2005.

CASPI A.; MOFFITT T.E.; CANNON M.; MCCLAY J.; MURRAY R.; HARRINGTON H.; TAYLOR A.; ARSENEAULT L.; WILLIAMS B.; BRAITHWAITE A.; POULTON R.; CRAIG I W. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-

methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biological Psychiatry* 57 (10): 1117-1127, 2005.

CASPI A.; HENRY B.; MCGEE R.O.; MOFFITT T.E.; SILVA P.A. Temperament origins of child and adolescent behavior problems: from age 3 to age 15. *Child Dev* 66: 55-68, 1995.

CATELL R.B. Personality, motivation: Structure and measurement. World Book: New York, 1957.

CHEN J.; LIPSKA B.K.; HALIM N. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics* 75: 807-21, 2004.

Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 – Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas – Coordenação Organização Mundial Da Saúde; trad. Dorgival Caetano. Editora.Artes Médicas, 1993.

COLZATO L.S.; VAN DER DOES A.J.W.; KOUWENHOVEN C.; ELZINGA B.M.; HOMMEL B. BDNF Val66Met polymorphism is associated with higher anticipatory cortisol stress response, anxiety, and alcohol consumption in healthy adults. *Psychoneuroendocrinology* 36: 1562—1569, 2011.

DALGALARRONDO P. *Psicopatologia e Semiologia dos Transtornos Mentais*. 2ª. Edição. Porto Alegre: Artmed, 2008.

DUMAN R.S. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biological Psychiatry* 44: 324–335, 1998.

DUMAN R.S.; HENINGER G.R.; NESTLER E.J. A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry* 54: 597–606, 1997.

DUMAN R.S.; MONTEGGIA L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry* 59:1116–1127, 1997.

EGAN M.F.; KOJIMA M.; CALLICOTT J.H.; GOLDBERG T.E.; KOLACHANA B.S.; BERTOLINO A.; ZAITSEV E.; GOLD B.; GOLDMAN D.; DEAN M.; LU B.; WEINBERGER D.L. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 112: 257—269, 2003.

ERFURTH A.; GERLACH A.L.; HELLWEG I.; BOENIGK I.; MICHAEL N.; AKISKAL H.S. Studies on a German (Münster) version of the temperament autoquestionnaire TEMPS-A: construction and validation of the brief TEMPS-M. *Journal of Affective Disorders* 85: 53–69, 2005.

EVANS L.; AKISKAL H.S.; KECK P.E.; JR. MCELROY; S.L. SADOVINCK; A.D. REMICK; R.A. KELSOE; J.R. Familiality of temperament in bipolar

disorder:support for a genetic spectrum. *Journal of Affective Disorders* 85: 153-168, 2005.

FIGUEIRA M.L.; CAEIRO L.; FERRO A.; SEVERINO L.; DUARTE P.M.; ABREU M.; AKISKAL H.S.; AKISKAL K.K. Validation of the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego (TEMPS-A): Portuguese-Lisbon version. *J. Affect. Disord.* 111: 193–203, 2008.

FLECK MP; BERLIM MT; LAFER B; SOUGEY EB; DEL PORTO JA; BRASIL MA; JURUENA MF; HETEM LA. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Revista Brasileira de Psiquiatria* 31 (Supl.I:S7-17), 2009.

GIJSMAN H.J.; GEDDES J.R.; RENDELL J.M.; NOLEN W.A.; GOODWIN G.M. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry* 161 (9): 1537-1547, 2004.

GOGHARI VM; SPONHEIM SR. Differential association of the COMT Val158Met polymorphism with clinical phenotypes in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research* 103(1-3):186-91, 2008.

GOIS C.; AKISKAL H.; AKISKAL K.; FIGUEIRA M.L. Depressive temperament, distress, psychological adjustment and depressive symptoms in type 2 diabetes. *Journal of Affective Disorders* 143: 1–4, 2012.

GOIS C.; BARBOSA A.; FERRO A.; SANTOS A.L.; SOUSA F.; AKISKAL H.; AKISKAL K.; FIGUEIRA M.L. The role of affective temperaments in metabolic control in patients with type 2 diabetes. *Journal of Affective Disorders* 134: 52–58, 2011.

GOLDBERG TE; EGAN MF; GSCHEIDLE T; COPPOLA R; WEICKERT T; KOLACHANA BS. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 60: 889–896, 2003.

GONUL A.S.; AKDENIZ F.; TANELI F.; EKER C.; VAHIP S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 255(6): 381-386, 2005.

GOTO S.; TERAO T.; HOAKI N.; WANG Y. Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder: a supportive evidence for bipolar II/2 and IV. *Journal of Affective Disorders* 129(1-3):34-8, 2011.

GREEN E.K.; RAYBOULD R.; MACGREGOR S.; HYDE S.; YOUNG A.H.; O'DONOVAN M.C.; OWEN M.J.; KIROV G.; JONES L.; JONES I.; CRADDOCK N. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder: case-control study of over 3000 individuals from the UK. *British Journal of Psychiatry* 188: 21-25, 2006.

GROSSMAN M.H.; EMANUEL B.S.; BUDARF M.L. "Chromosomal mapping of the human catechol-O-methyltransferase gene to 22q11.1-q11.2". *Genomics* 12 (4): 822–5, 1992.

HAIR J.F.; ANDERSON R.E.; TATHAM R.L.; & BLACK W.C. *Multivariate Data Analysis*, (6th ed.). New Jersey: Prentice Hall Press, 2005.

HAMILTON M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23: 56–62, 1960.

HANTOUCHE EG; ALLILAIRE JP; BOURGEOIS ML ET AL. The feasibility of selfassessment of dysphoric mania in the French national EPIMAN study. *Journal of Affective Disorders* 67: 97–103, 2001.

HASHIMOTO K.; SHIMIZU E.; IYO M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Research Reviews* 45(2): 104-114, 2004.

HAUSMANN A.; HÖRTNAGL C.; WALPOTH M.; FUCHS M.; CONCA A. Are there substantial reasons for contraindicating antidepressants in bipolar disorder? Part II: facts or artefacts? *Neuropsychiatr* 21 (2): 131-158, 2007.

HENRY C.; LACOSTE J.; BELLIVIER F. Temperament in bipolar illness: impact on prognosis. *Journal of Affective Disorders* 56: 103–108, 1999.

HENRY C.; SORBARA F.; LACOSTE J.; GINDRE C.; LEBOYER M.
Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors.
Journal of Clinical Psychiatry 62 (4): 249-255, 2001.

HENRY C.; SORBARA F.; LACOSTE J.; GINDRE C.; LEBOYER M.
Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. J
Clin Psychiatry 62 (4): 249-255, 2001.

HIRSCHFEL, R.M.A.; KLERMAN G.L.; KELLER M.B.; ANDREASEN N.C.;
CLAYTON P.J. Personality of recovered patients with bipolar affective disorder.
Journal of Affective Disorders 11: 81-89, 1986.

HUANG E.J.; REICHARDT L.F. Neurotrophins: roles in neuronal
development and function. Annual Review of Neuroscience 24: 677-736, 2001.

HUANG E.J.; REICHARDT L.F. Trk receptors: roles in neuronal signal
transduction. Annual Review of Biochemistry 72:609-642, 2003.

JASPERS K. Psicopatologia geral. 8a. Edição. Rio de Janeiro: Atheneu,
1994.

JUDD L.L.; AKISKAL H.S. Delineating the longitudinal structure of
depressive illness: beyond clinical subtypes and duration thresholds.
Pharmacopsychiatry 33: 3-7, 2000.

KAMPMAN O.; POUTANEN O. Can onset and recovery in depression be predicted by temperament? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 135: 20-27, 2011.

KANEDA A; YASUI-FURUKORI N; NAKAGAMI T; SATO Y; KANEKO S. The influence of personality factors on paroxetine response time in patients with major depression. *Journal of Affective Disorders*. 135(1-3): 321-5, 2011.

KARAM EG; SALAMOUN MM; YERETZIAN JS; MNEIMNEH ZN; KARAM AN; FAYYAD J; HANTOUCHE E; AKISKAL K; AKISKAL HS. The role of anxious and hyperthymic temperaments in mental disorders: a national epidemiologic study. *World Psychiatry* 9(2): 103–110, 2010.

KAROUM F.; CHRAPUSTA S.J.; EGAN M.F. 3-Methoxytyramine is the Major Metabolite of Released Dopamine in the Rat Frontal Cortex: Reassessment of the Effects of Antipsychotics on the Dynamics of Dopamine Release and Metabolism in the Frontal Cortex, Nucleus Accumbens, and Striatum by a Simple T. *Journal of Neurochemistry* 63 (3): 972–9, 2002.

KEERS R; UHER R. Gene-environment interaction in major depression and antidepressant treatment response. *Current Psychiatry Report* 14(2):129-37, 2012.

KLEIN D.N.; DEPUE R.A.; SLATER J.F. Cyclothymia in the adolescent offspring of parents with bipolar affective disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 94:115–127, 1985.

KOZISEK M.E.; MIDDLEMAS D.; BYLUND D.B. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacology and Therapeutics* 117(1): 30-51, 2008.

KRAEPELIN E. *Fundamental states in: Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Livingstone, Edinburgh, 1921.

KREBS M.O.; KAZES M.; OLIÉ J.P.; LOO H.; AKISKAL K.K.; AKISKAL H.S. The French version of the validated short TEMPS-A: the temperament evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *J. Affect. Disord.* 96, 271–273, 2006.

KRETSCHMER E. *Constitución y carácter*. Labor: Barcelona, 1947

LACHMAN H.M.; MORROW B.; SHPRINTZEN R. Association of codon 108/158 catechol-o-methyltransferase gene polymorphism with the psychiatric manifestations of velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 67: 468-72, 1996.

LEWINSOHN PM; KLEIN DN; DURBIN EC et al. Family study of subthreshold depressive symptoms: risk factor for MDD? *Journal of Affective Disorders* 77: 149–157, 2003.

LOTTA T; VIDGREN J; TILGMANN C. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and

description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34 (13): 4202–10, 1995.

MARTINOWICH K.; MANJI H.; LU B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience* 10(9): 1089-1093, 2007.

MATSUMOTO M. Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: Evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience* 116: 127, 2003.

MATSUMOTO S.; AKIYAMA T.; TSUDA H.; MIYAKE Y.; KAWAMURA Y.; NODA T.; AKISKAL K.K.; AKISKAL H.S. Reliability and validity of TEMPS-A in a Japanese non-clinical population: application to unipolar and bipolar depressives. *J. Affect. Disord.* 85: 85–92. 2005.

MCGRATH M; KAWACHI I; ASCHERIO A; COLDITZ GA; HUNTER DJ; DE VIVO I. Association between catechol-O-methyltransferase and phobic anxiety. *Am J Psychiatry* 161: 1703–1705, 2004.

MENDLOWICZ M.V.; AKISKAL H.S.; KELSOE J.R.; RAPAPORT M.H.; JEAN-LOUIS G.; GILLIN J.C. Temperament in the clinical differentiation of depressed bipolar and unipolar major depressive patients. *J. Affect. Disord.* 84: 219–223, 2005a.

MENDLOWICZ M.V.; JEAN-LOUIS G.; KELSOE J.R.; AKISKAL H.S.
A comparison of recovered bipolar patients, healthy relatives of bipolar probands,
and normal controls using the short TEMPS-A. *J. Affect. Disord.* 85: 147–151,
2005b.

MERIKANGAS K R; SWENDSEN J.D.; PREISIG M.A.; CHAZAN R.Z.
Psychopathology and temperament in parents and offspring: results of a family
study. *Journal of Affective Disorders* 51: 63-74, 1998.

MÖLLER H.J.; GRUNZE H. Have some guidelines for the treatment of
acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur
Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250 (2): 57-68, 2000.

MONROE S.M.; SIMONS A. D. Diathesis-stress theories in the context of
life-stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological
Bulletin* 110:406–425, 1991.

MÜLLER D.J.; DE LUCA V.; SICARD T.; KING N.; STRAUSS J.;
KENNEDY J.L. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and rapid-cycling
bipolar disorder: family-based association study. *British Journal of Psychiatry* 189:
317-323, 2006.

NEVES-PEREIRA M.; MUNDO E.; MUGLIA P.; KING N.; MACCIARDI F.;
KENNEDY J.L. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to

bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *American Journal of Human Genetics* 71: 651–655, 2002.

PIERRE CHIARONI E.G.; HANTOUCHE J.; GOVERNET J.; AZORIN M.; AKISKAL H.S. The cyclothymic temperament in healthy controls and familiarly at risk individuals for mood disorder: endophenotype for genetic studies? *Journal of Affective Disorders* 85 (1): 135-145, 2005.

POMPILI M.; GIRARDI P.; TATARELLI R.; ILICETO P.; DE PISA E.; TONDO L.; AKISKAL K.K.; AKISKAL H.S. TEMPS-A (Rome): psychometric validation of affective temperaments in clinically well subjects in mid- and south Italy. *Journal of Affective Disorders* 107: 63–75, 2008.

PRETI A.; VELLANTE M.; ZUCCA G.; TONDO L.; AKISKAL K.; AKISKAL H. The Italian version of the validated short TEMPS-A: The Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego. *Journal of Affective Disorders* 120: 207–212, 2010.

RIHMER Z.; AKISKAL K.K.; RIHMER A.; AKISKAL H.S. Current research on affective temperaments. *Current Opinion in Psychiatry* 23 (1):12–18, 2010.

RÓZSA S.; RIHMER Z.; GONDA X.; SZILI I.; RIHMER A.; KO N.; NÉMETH A.; PESTALITY P.; BAGDY G.; ALHASSOON O.; AKISKAL K.K.; AKISKAL H.S. A study of affective temperaments in Hungary: internal consistency and concurrent

validity of the TEMPS-A against the TCI and NEO-PI-R. *Journal of Affective Disorders* 106: 45–53, 2008.

SÁNCHEZ-MORENO J.; BARRANTES-VIDAL N.; VIETA E.; MARTÍNEZ-ARÁN A.; SAIZ-RUIZ J.; MONTES J.M.; AKISKAL K.K.; AKISKAL H.S. Process of adaptation to Spanish of the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Scale. Self applied version (TEMPS-A). *Actas Esp. Psiquiatr.* 33: 325–330, 2005.

SCHMIDT H.D.; DUMAN R.S. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behavioural Pharmacology* 18(5-6): 391-418, 2007.

SCHNEIDER K. *Clinical Psychopathology*. New York: Grune and Stratton, 1959

SHIMIZU E.; HASHIMOTO K.; OKAMURA N.; KOIKE K.; KOMATSU N.; KUMAKIRI C.; NAKAZATO M.; WATANABE H.; SHINODA N.; OKADA S.; IYO M. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biological Psychiatry* 54(1): 70-75, 2003.

SILBERSCHMIDT A.L.; SPONHEI, S.R. Personality in relation to genetic liability for schizophrenia and bipolar disorder: differential associations with the COMT Val 108/158 Met polymorphism. *Schizophr Res.* 100(1-3):316-24, 2008.

SKLAR P.; GABRIEL S.B.; MCINNIS M.G.; BENNETT P.; LIM Y.M.; TSAN G.; SCHAFFNER S.; KIROV G.; JONES I.; OWEN M.; CRADDOCK N.; DEPAULO J.R.; LANDER E.S. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Molecular Psychiatry* 7: 579–593, 2002.

SMITH M.A.; MAKINO S.; KVETNANSKY R.; POST R.M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *The Journal of Neuroscience* 15:1768–1777, 1995.

SOLOMON D.A.; SHEA M.T.; LEON A.C.; MUELLER T.I.; CORYELL W.; MASER J.D.; ENDICOTT J.; KELLER M.B. Personality traits in subjects with bipolar I disorder in remission. *Journal of Affective Disorders* 40: 41-48, 1996.

STAHL S. M. *Psicofarmacologia – Base Neurocientífica e Aplicações Práticas*. 2ª. Edição. Rio de Janeiro: Editora MEDSI, 2002.

STEIN M.B.; FALLIN M.D.; SCHORK N.J.; GELERNTER J. COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology* 30(11): 2092-102, 2005

TSAI S.J. Is mania caused by overactivity of central brain-derived neurotrophic factor? *Medical Hypotheses* 62(1):19-22, 2004.

UHER R. Genes, environment, and individual differences in responding to treatment for depression. *Harv Rev Psychiatry*. 19(3):109-24, 2011.

VÁZQUEZ G.H.; TONDO L., MAZZARINI L., GONDA X. Affective temperaments in general population: a review and combined analysis from national studies. *Journal of affective disorders* 139(1):18-22, 2012.

VÁZQUEZ G.H.; NASETTA S.; MERCADO B.; ROMERO E.; TIFNER S.; RAMÓN M. DEL L.; GARELLI V.; BONIFACIO A.; AKISKAL K.K.; AKISKAL H.S. Validation of the TEMPS-A Buenos Aires: Spanish psychometric validation of affective temperaments in a population study of Argentina. *Journal of Affective Disorders* 100: 23–29, 2007.

WICHERS M; AGUILERA M; KENIS G; KRABBENDAM L; MYINGERMEYS I; JACOBS N; PEETERS F; DEROM C; VLIETINCK R; MENGELERS R; DELESPAUL P; VAN OS J. The catechol-O-methyl transferase Val158Met polymorphism and experience of reward in the flow of daily life. *Neuropsychopharmacology* 33 (13): 3030–6, 2008.

WIDIGER T.A. Personality and Psychopathology. *World Psychiatry Journal* 10: 103-106, 2011.

WOODRUFF E.; GENARO L.T.; LANDEIRA-FERNANDEZ J.; CHENIAUX E.; LAKS J. JEAN-LOIUS G.; NARDI A.E.; VERSIANI M.C.; AKISKAL H.S.; MENDLOWICZ M.V. Validation of the Brazilian brief version of the temperament

auto-questionnaire TEMPS-A: The brief TEMPS-Rio de Janeiro. *Journal of Affective Disorders* 134: 65-76, 2011.

WOODWARD N.D.; JAYATHILAKE K.; MELTZER H.Y. COMT val108/158met genotype, cognitive function, and cognitive improvement with clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 90(1-3): 86-96, 2007.

YASUDA S.; LIANG M.H.; MARINOVA Z.; YAHYAVI A.; CHUANG D.M. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Molecular Psychiatry* 14(1):51-59, 2009.

YATHAM L.N.; KENNEDY S.H.; SCHAFFER A.; PARIKH S.V.; BEAULIEU S.; O'DONOVAN C.; MACQUEEN G.; MCINTYRE R.S.; SHARMA V.; RAVINDRAN A.; YOUNG L.T.; YOUNG A.H.; ALDA M.; MILEV R.; VIETA E.; CALABRESE J.R.; BERK M.; HA K.; KAPCZINSKI F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders*. 11(3):225-55, 2009.

YOUNG R.C.; BIGGS J.T.; ZIEGLER V.E.; MEYER D.A. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry* 133: 429–435, 1978.

ZHU G.; LIPSKY R.H.; XU K. Differential expression of human COMT alleles in brain and lymphoblasts detected by RT-coupled 5' nuclease assay. *Psychopharmacology* 177: 178-84, 2004

ANEXOS

ANEXO 1
Questionário TEMPS-RJ

ANEXO 2

Pareceres dos Comitês de Ética em Pesquisa dos locais onde a pesquisa foi realizada.

ANEXO 3

Artigo publicado no *Journal of Affective Disorders*