INDICADORES CLÍNICOS E BIOLÓGICOS DA EFICÁCIA DO TRAMADOL COMO ADJUNTO AO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Pesquisadora Principal

Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben

Departamento de Neurociência de Ciência do Comportamento – FMRP/USP

Pesquisador Responsável

André Campiolo Boin

Pesquisadores Colaboradores

Dr. Alcion Sponholz Junior

Erick André Tomirotte Rebolla

Fabiana Maria das Graças Corsi-Zuelli

Prof. Dr. Frederico Guilherme Graeff

Gabriel Elias Corrêa Oliveira

Jéssica Morais Araújo

Dr. Marcos Gonçalves de Rezende

Prof. Dr. Paulo Louzada Junior

Dra. Rosana Shuhama

RIBEIRÃO PRETO

2019

RESUMO

A depressão é um transtorno mental frequente e de custos pessoais e sociais elevados. O tratamento farmacológico usual, com medicamentos que afetam a recaptação neuronal das monoaminas serotonina e noradrenalina, mostra-se eficaz. A duração média de três semanas para se obter a resposta terapêutica desejada, no entanto, pode aumentar o risco de suicídio. Além disso, a considerável proporção de pacientes refratários à terapêutica usual faz premente a necessidade de se encontrar tratamentos alternativos ou complementares. Há evidências pré-clínicas e clínicas que mostram a eficácia de agentes opioides na reversão do humor deprimido. Ainda, há evidências obtidas em modelos animais de pânico de que a estimulação do receptor *Mu-opioide* amplifica o efeito de um agente antidepressivo. O analgésico opioide tramadol alia fraca ação estimulante sobre o receptor *Mu-opioide* com inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina. Estes fundamentos levaram ao presente estudo, que visa avaliar o efeito do acréscimo de tramadol ao tratamento antidepressivo de escolha em pacientes em episódio depressivo maior grave. Trata-se de ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. A amostra será composta por 80 voluntários de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos e com diagnóstico de depressão grave sem sintomas psicóticos. O recrutamento ocorrerá durante a internação no complexo do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Os pacientes, em tratamento usual com inibidores seletivos da recaptação de serotonina, serão randomizados em dois grupos de intervenções associadas e padronizadas de 08/08h por 14 dias: (1) 50 mg de Tramadol ou (2) cápsula de placebo. Os pacientes serão reavaliados em ambulatório por mais 12 semanas. Durante o estudo, os voluntários responderão a instrumento sociodemográfico, de caracterização do transtorno, e escalas de avaliação de depressão, de estresse percebido, de ideias de desesperança, e de ideação suicida, de sonolência, de efeitos adversos a opioides e de qualidade de sono. A análise estatística será realizada com uso do pacote estatístico SPSS 20.0. Será calculada a área sob a curva, como porcentagem de melhora da sintomatologia, e, na comparação entre os grupos, será feita ANOVA de uma via, seguida do teste de Bonferroni. Também serão tomadas medidas de marcadores inflamatórios e da reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal para avaliar respostas endógenas ao tratamento. O desfecho, sintomas depressivos, será submetido à análise multivariada de variância, e as variáveis confundidoras serão ajustadas através de covariância (MANCOVA).

Palavras chaves: tramadol; episódio depressivo maior; eixo HHA; mediadores inflamatórios

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 4
1.1 EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR E IMPACTOS PESSOAL E SOCIAL 4
1.2 SISTEMA OPIOIDE E SEU POTENCIAL EFEITO ANTIDEPRESSIVO 5
1.3 TRAMADOL - OPIOIDE EXÓGENO ALVO DO ESTUDO 7
1.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E RESPOSTA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE ADRENAL NA DEPRESSÃO 8
2 JUSTIFICATIVA DO PROJETO 11
3 OBJETIVOS 11
3.1 OBJETIVO GERAL 11
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 12
4 MATERIAL E MÉTODOS 12
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO 12
4.2 AMOSTRAGEM E RECRUTAMENTO DE VOLUNTÁRIOS 12
4.2.1 Tamanho amostral e critérios de elegibilidade 12
4.2.2 Recrutamento de voluntários, randomização e vedamento 13
4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO 14
4.4 MENSURAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS 17
4.5 DOSAGEM DOS NÍVEIS DE CORTISOL SALIVAR APÓS O DESPERTAR 18
4.6 INFORMAÇÕES SECUNDÁRIAS DERIVADAS DE EXAMES DE ROTINA 19
4.7 INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA 19
4.7.1 Preparação das cápsulas 20
4.7.2 Dispensação da medicação 20
4.8 ESQUEMA DA COLETA DE DADOS 20
4.9 PLANEJAMENTO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA 22
5 ASPECTOS ÉTICOS 23
6 PREVISÃO ORÇAMENTÁRIA 24
7 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES 26
8 REFERÊNCIAS 26
9 ANEXOS 37
10 APÊNDICES 52

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR E IMPACTOS PESSOAL E SOCIAL

Episódios depressivos maiores (EDM) são caracterizados majoritariamente por humor deprimido e/ou perda de prazer ou interesse de caráter pervasivo e com duração de pelo menos duas semanas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Aqueles classificados como graves caracterizam-se pela presença de sintomas em número ou intensidade muito maior do que o requerido para o diagnóstico, interferindo significativamente no funcionamento cotidiano do indivíduo, além da ocorrência de ideação e/ou tentativa suicida, e/ou de sintomas psicóticos(AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Os transtornos depressivos são uma das principais causas de sofrimento e comprometimento emocional e de perda da produtividade, sendo uma prioridade para estudos em nível mundial (ANDRADE et al., 2003; FERRARI et al., 2013). De fato, estes transtornos ocupam posição de destaque nos problemas de saúde pública, ocupando o segundo lugar dentre os 20 principais problemas de saúde no mundo, e o primeiro dentre os transtornos mentais existentes (GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS, 2015). Enquanto nos Estados Unidos da América a prevalência ao longo da vida destes transtornos depressivos é de 17%, em países emergentes como o Brasil a prevalência parece ser de 8% (KESSLER et al., 2011; FERRARI et al., 2013).

Por seu caráter crônico e recorrente, os transtornos depressivos estão frequentemente associados a incapacitação funcional e comprometimento da saúde global dos indivíduos afetados, com altos custos envolvidos no cuidado direto, no uso aumentado dos serviços de saúde, na diminuição da qualidade de vida e da capacidade laboral.

Diversos estudos demonstram redução destes custos em indivíduos que respondem ao tratamento em relação aos não tratados ou resistentes ao tratamento. Os custos diretos envolvidos no tratamento de um indivíduo com um transtorno depressivo resistente são cerca de 40% maiores em relação aos custos daquele tido como respondedor (COREY-LISLE et al., 2002; GIBSON et al., 2010; NADKARNI et al., 2013). É esperado, portanto, que os custos diretos e indiretos e o impacto da doença sejam maiores não só na medida da gravidade do episódio, mas também na medida de sua duração e má resposta ao tratamento (GIBSON et al., 2010; OLCHANSKI et al., 2013).

Desta forma, um transtorno marcado por intenso sofrimento e dor, e que pode levar a desfechos fatais, precisa ter seu tratamento focado em remissão que venha após horas ou dias, e não após semanas ou meses. Assim, estratégias para tratamento efetivo e rápido do EDM mostram-se necessárias e urgentes.

1.2 SISTEMA OPIOIDE E SEU POTENCIAL EFEITO ANTIDEPRESSIVO

Por décadas, o sistema monoaminérgico vem sendo um dos principais focos da pesquisa psicofarmacológica nos transtornos depressivos (PAPAKOSTAS; IONESCU, 2015).

Os estudos das bases neurobiológicas da depressão, de fato, demonstram um papel importante dos sistemas monoaminérgicos no processamento emocional, como na busca de recompensa e na regulação emocional. Estes sistemas foram conceituados a partir de íntimas conexões funcionais entre amígdala, córtex cingulado anterior e córtex pré-frontal medial – mediadas por serotonina – e do sistema de recompensa, centrado no estriado ventral, e sua relação com o córtex orbitofrontal e pré-frontal medial – modulados por dopamina (KUPFER; FRANK; PHILLIPS, 2012).

O histórico uso de opioides como droga de abuso e como analgésico permitiu a observação empírica de seus efeitos euforizantes e antidepressivos tanto em modelos animais não-humanos quanto em humanos (BERROCOSO et al., 2009; BERROCOSO; MICO, 2009; YANG et al., 2011), sugerindo um papel dos opioides no tratamento e mesmo na fisiopatologia da depressão (BERROCOSO et al., 2009; LI et al., 2016). Emil Kraepelin chegou a propor o uso de opioides, em baixas doses e por tempo determinado, para o tratamento de melancolia (COLE, 1922).

A descoberta do sistema opioide encefálico dos mamíferos e da função neurotransmissora dos peptídeos opioides endógenos (as famílias de endorfinas, encefalinas e dinorfinas) em humanos reforçou tais propostas (PERT; SNYDER, 1973; BERROCOSO; MICO, 2009).

Além disso, verificou-se alta densidade de receptores opioides concentrados em áreas límbicas e hipotalâmicas (MILLIGAN et al., 2004; SHANG; FILIZOLA, 2015), já conhecidas por seu papel na regulação emocional e na fisiopatologia da depressão, bem como uma provável regulação recíproca entre o sistema opioide e o serotoninérgico em algumas áreas encefálicas (TAO; AUERBACH, 2002; HACHE et al., 2011; KARP et al., 2014).

A despeito destes achados, pouco se investiu no entendimento da relação entre medicações com ação opioide e tratamento de transtornos depressivos, provavelmente como

consequência do receio pelo potencial adictogênico destas drogas (BERROCOSO et al., 2009; LUTZ; KIEFFER, 2013b).

O sistema opioide constitui um complexo neuromodulatório composto por três peptídeos ligantes endógenos: endorfina, encefalina, e dinorfina, que se ligam a três tipos de receptores de membrana ligados à proteína G. Estes receptores, denominados *Mu* (μ ou MOR), *Kappa* (ϰ, KOR) e *Delta* (δ, DOR), estão presentes em neurônios centrais e periféricos (FILIZOLA; DEVI, 2012; LUTZ; KIEFFER, 2013a; STEIN, 2013).

Além de exercer papel fundamental no processamento e controle da dor, ele parece influenciar na regulação da resposta ao estresse, da respiração e do trânsito gastrointestinal, e em funções imunes e endócrinas (LUTZ; KIEFFER, 2013b; BODNAR, 2017). No tocante ao humor, os diferentes receptores parecem exercer funções distintas (LUTZ; KIEFFER, 2013a).

Tentando explorar melhor os efeitos analgésicos das drogas opioides sobre os diferentes receptores, inicialmente foi percebido o papel do KOR na modulação das vias dopaminérgicas do sistema de recompensa, que estão envolvidas nos comportamentos adictivos (LALANNE et al., 2014; CARLEZON; KRYSTAL, 2016).

O uso de agonistas KOR em modelos animais não humanos gera evitação condicionada de lugar (*conditioned place avoidance, CPA)* (SHIPPENBERG; HERZ, 1986), assim como, em seres humanos, gera sensações subjetivas de ansiedade, disforia e anedonia (PFEIFFER et al., 1986; WADENBERG, 2003; KNOLL; CARLEZON, 2010), sintomas esses que se encontram no núcleo da psicopatologia depressiva (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Supõe-se, desta forma, que o KOR tenha ações opostas ao MOR no que se refere à modulação do humor (PFEIFFER et al., 1986; SHIPPENBERG; HERZ, 1986). O uso de antagonistas KOR em modelos animais demonstrou efeitos correlatos aos antidepressivos em testes de nado forçado, suspensão da cauda e desamparo aprendido (LI et al., 2016), sugerindo potencial terapêutico dos antagonistas KOR nos quadros de humor (KNOLL; CARLEZON, 2010; LALANNE et al., 2014).

A ativação do DOR e sua associação com efeitos antidepressivos é o achado mais bem documentado e reproduzido neste campo (LALANNE et al., 2014). O uso de agonistas DOR em modelos animais de depressão – além dos três acima mencionados, também no modelo com bulbectomia olfatória – mostrou efeitos ansiolíticos e antidepressivos consistentes (CHU SIN CHUNG; KIEFFER, 2013), o que não ocorre em ratos modificados geneticamente (*knock-out)* para este receptor (PRADHAN et al., 2011; CHU SIN CHUNG; KIEFFER, 2013; LALANNE et al., 2014). O conjunto dessas e outras evidências sugere que o sistema DOR/encefalina regule

respostas emocionais do tipo ansioso e depressivo, podendo exercer importante papel nos quadros depressivos (CHU SIN CHUNG; KIEFFER, 2013).

O MOR é tradicionalmente relacionado aos processos de recompensa e o consequente desenvolvimento da dependência psicológica (LUTZ; KIEFFER, 2013b, 2013a; ROBINSON et al., 2017). Além disso, parece também participar da modulação da euforia e do humor (BERRETTINI, 2015). A ativação do MOR em vias mesocorticolímbicas promove, provavelmente por intermédio de vias glutamatérgicas, a liberação de dopamina em vias centrais de recompensa, gerando estes efeitos euforizantes e de elevação do humor (SPANAGEL; HERZ; SHIPPENBERG, 1992; CHARTOFF; CONNERY, 2014; ROBINSON et al., 2017).

Sendo protótipo de agonista MOR, a morfina é historicamente conhecida, por seus efeitos euforizantes e hedônicos agudos, que promovem o abuso, além dos conhecidos efeitos analgésicos (LALANNE et al., 2014). Em estudos com ratos *knock-out* para MOR, não foram observadas respostas que corresponderiam ao benefício de efeitos antidepressivos da buprenorfina (ROBINSON et al., 2017). Uma coorte de 420 adolescentes mostrou que portadores de um polimorfismo específico no gene MOR (OPRM1) – apresentando menor expressão e reatividade deste sistema – apresentaram risco elevado de evolução para EDM após eventos de vida estressores (SLAVICH et al., 2014). Supõe-se, assim, que a atividade MOR possa não somente estar relacionada ao tônus do humor, da motivação e da euforia, mas também com sua relação com vivências sociais e com a resposta a eventos estressores. Estaria, assim, diretamente envolvido na resposta emocional ao ambiente e no bem-estar social (PANKSEPP et al., 1978, 1980; EISENBERGER; LIEBERMAN; WILLIAMS, 2003; HSU et al., 2013, 2015; SLAVICH et al., 2014).

De forma geral, as descobertas relacionando a biologia de receptores opioides com o comportamento são bastante promissoras (PRADHAN et al., 2011), e envolvem desde a combinação até o desenvolvimento de drogas que contenham ambos efeitos, analgésico e antidepressivo.

1.3 TRAMADOL - OPIOIDE EXÓGENO ALVO DO ESTUDO

O tramadol é uma pró-droga sintética, metabolizada por enzimas do citocromo, gerando um composto dotado de ação central analgésica. Esta última é resultante de fraca estimulação do MOR, associada à inibição da recaptação das monoaminas serotonina e noradrenalina. Por

isso, o tramadol é considerado um opioide atípico (RAFFA et al., 1992).

Provavelmente devido a este mecanismo de ação combinado, seu potencial de abuso é inferior ao dos agonistas MOR mais potentes, como a morfina ou a oxicodona, sendo comercializado sem necessidade de prescrição especial. Com potencial menor, mas não ausente, evidências mais recentes indicam que seu uso prolongado em doses elevadas pode gerar dependência; para revisões recentes sobre o tramadol ver (BRAVO; MICO; BERROCOSO, 2017; MIOTTO et al., 2017).

O componente monoaminérgico do tramadol é semelhante ao dos antidepressivos tricíclicos, e sua estrutura química é análoga a outros como a venlafaxina e a fluoxetina, não sendo, portanto, surpresa que tenha demonstrado efeitos antidepressivos em modelos animais (ROJAS-CORRALES et al., 2002, 2004; TAYAL; KALRA; CHAWLA, 2008). Em outro estudo, também foi verificado que a ação do tramadol sobre o MOR potencializou a ação antidepressiva no uso concomitante com a venlafaxina (SZKUTNIK-FIEDLER et al., 2012).

Esta última evidência vai ao encontro de resultados pré-clínicos com modelos animais de pânico, indicativos de uma ação sinérgica de antidepressivos com opioides. Tais resultados, analisados em revisão recente (GRAEFF, 2017), mostram que a adição de um agonista MOR direto ou indireto amplifica a ação panicolítica do inibidor seletivo de recaptação de serotonina fluoxetina. Como se poderia esperar, o tramadol teve efeito do tipo panicolítico em um destes modelos – a fuga do braço aberto do labirinto em T-elevado (FIAES et al., 2017).

Tais fundamentos levaram ao presente estudo, que visa avaliar o efeito do acréscimo de tramadol ao tratamento antidepressivo de escolha em pacientes com depressão grave. Assim, visando maior compreensão dos possíveis mecanismos envolvidos na evolução e resposta ao tratamento farmacológico, serão também incluídos neste estudo marcadores biológicos que têm sido implicados na fisiopatogenia dos transtornos depressivos.

1.4 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E RESPOSTA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE ADRENAL NA DEPRESSÃO

Vários estudos têm demonstrado que a inflamação tem um importante papel na fisiopatologia da depressão e na resposta ao tratamento (KÖHLER et al., 2017; SYED et al., 2018).

Em recém publicada meta-análise foi descrito que pacientes deprimidos apresentam níveis sanguíneos elevados de vários marcadores inflamatórios, incluindo a interleucina (IL)-6, IL-10, IL-13, IL-18, IL-12, o fator de necrose tumoral-α (TNF-α), além de receptores de

citocinas, e.g. o receptor solúvel da IL-2, o receptor antagonista da IL-1, e o receptor solúvel do tipo 2 do TNF (DOWLATI et al., 2010; KÖHLER et al., 2017).

Outro estudo mostrou também aumento da proteína C reativa (PCR), um marcador não-específico de inflamação, nestes pacientes (WIUM-ANDERSEN et al., 2013). E, longitudinalmente, os marcadores inflamatórios que apresentaram maior associação com os transtornos depressivos foram a PCR e a IL-6 (VALKANOVA; EBMEIER; ALLAN, 2013; CHU et al., 2018).

As citocinas são proteínas de baixo peso molecular que podem alcançar o sistema nervoso central por cinco vias distintas, a saber, a via humoral (pelos órgãos circunventriculares), celular (por meio de quimiocinas), eixo intestino-sistema nervoso central, neural (nervo vago) e linfática. Não obstante, as citocinas podem ser produzidas diretamente no sistema nervoso central por células residentes do sistema imunológico, tais como a micróglia e os astrócitos (CORSI-ZUELLI et al., 2017).

Estudos recentes investigaram a relação entre o sistema opioide com o sistema imunológico através das citocinas inflamatórias. Em células componentes do sistema imunológico inato e adaptativo, como macrófagos, *natural killers*, células T, linfócitos B, e células dendríticas, foram encontrados receptores *Mu-opioide* (PLEIN; RITTNER, 2018). Quando ocorre injúria tecidual, há liberação de citocinas que, juntamente com produtos bacterianos e hormônios, estimulam neutrófilos, macrófagos e células-T a produzirem opioides endógenos, os quais se ligam aos receptores nociceptivos periféricos, promovendo alívio da dor inflamatória e neuropática (PLEIN; RITTNER, 2018).

Na observação clínica de pacientes em uso crônico de doses altas de morfina, foi constatado risco aumentado de desenvolvimento de doenças infecciosas. Isso levou alguns pesquisadores a questionarem qual poderia ser o papel do sistema opioide na imunidade, e a encontrarem uma menor liberação de citocinas inflamatórias, como IL-6 e TNF-α, por monócitos expostos à morfina, sustentando a relação entre os sistemas imune e opioide (BONNET et al., 2008).

Sabe-se que a relação entre o sistema opioide e o imunológico não se restringe somente à modulação da resposta inflamatória e nociceptiva periférica. O sistema opioide também participa da resposta ao estresse, na qual já se observou o papel das citocinas inflamatórias e do eixo hipotálamo-hipófise adrenal (HHA) (BRUNTON; RUSSELL, 2008).

Em um dos estudos, foi observado que o TNF-α e a IL-6 estimulam o eixo HHA a liberar glicocorticóides, que sabidamente estão implicados na fisiologia da depressão. Além disso, a produção anormal de citocinas inflamatórias acarreta o aumento da expressão da enzima

indolamina-dioxigenase (IDO), que degrada o triptofano, precursor da serotonina (DOWLATI et al., 2010).

Outro dado importante é a ação das citocinas nos astrócitos, que aumentam a produção de glutamato, ao mesmo tempo em que diminuem a recaptação desse neurotransmissor, podendo culminar em eventos de excitotoxicidade, por meio da ligação em receptores do tipo N-metil D-Aspartato (NMDA). Como resultado, observaram-se diminuições dos níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF), molécula envolvida na sobrevivência neuronal e neurogênese, vastamente estudada na fisiopatologia da depressão (DOWLATI et al., 2010).

Em congruência com estas evidências, sugere-se que as citocinas possam estar associadas diretamente com o desenvolvimento dos sintomas depressivos, já que a produção exacerbada desses mediadores no sistema nervoso central relaciona-se com alterações na produção de diversos neurotransmissores (incluindo serotonina, noradrenalina, dopamina, e seus respectivos receptores), culminando, ainda, na hiperativação do eixo HHA (BREBNER et al., 2000; DUNN, 2000).

Conforme descrito anteriormente, a regulação da resposta ao estresse pelo sistema opioide parece ser principalmente exercida por receptores *Mu-opioide*, os quais parecem estar diretamente envolvidos na resposta emocional ao ambiente (SLAVICH et al., 2014).

Dentre os mecanismos fisiológicos que medeiam a resposta a eventos estressores, destaca-se aquele exercido pelo eixo HHA (JURUENA et al., 2015; ROOS; LEVENS; BENNETT, 2018), cuja atividade também está implicada na ativação do sistema imune (BEISHUIZEN; THIJS, 2003; JOVANOVIĆ et al., 2014; OSBORNE et al., 2018).

O eixo HHA é composto de hormônios que se regulam por *feedback* negativo: o hormônio liberador da corticotrofina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH), produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo, atua sobre a hipófise anterior, induzindo a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) que, por sua vez, age em receptores no córtex da glândula adrenal, onde é sintetizado e liberado o cortisol, um hormônio glicocorticoide (MILLER; O'CALLAGHAN, 2002).

O funcionamento do eixo HHA varia conforme o ritmo circadiano, sendo os níveis de cortisol mais elevados ao despertar, pela manhã, decaindo ao longo do dia, apresentando picos secretórios (YOUNG; CARLSON; BROWN, 2001). Dentre eles, o mais expressivo é a resposta do cortisol ao despertar (*cortisol awakening response*, CAR), que ocorre no período da manhã, cerca de 30 minutos após o despertar, quando são detectadas concentrações máximas nos níveis de cortisol (WILHELM et al., 2007).

O CAR é uma medida endógena do estresse e é utilizado para verificar o nível de

reatividade do eixo HHA (DUAN et al., 2013). Estudos avaliando o CAR encontraram aumento na reatividade do eixo HHA em transtornos depressivos (VREEBURG et al., 2009; LAMERS et al., 2013).

Assim, com base nos dados expostos, inferimos que poderá haver uma interação funcional entre sistema opioide, resposta inflamatória, e reatividade do eixo HHA, associada à melhora clínica, produzida pela associação do tramadol com inibidores seletivos de recaptação de serotonina no início do tratamento do EDM.

2 JUSTIFICATIVA DO PROJETO

Tendo em vista os argumentos apresentados, é plausível que a adição de tramadol a um antidepressivo possa amplificar a ação deste último, acelerando a resposta terapêutica e tornando respondentes pacientes refratários. Mais ainda, uma ação antidepressiva rápida do próprio tramadol pode ser particularmente útil para evitar suicídio. Neste sentido, três relatos de casos publicados são bastante sugestivos (SPENCER, 2000; ROUGEMONT-BÜCKING; GAMMA; PANKSEPP, 2017). No primeiro, um paciente jovem com depressão grave e marcada ideação suicida mostrou rápida elevação do humor após injeção intramuscular de tramadol, que regrediu após cessação do tramadol e introdução de citalopram (SPENCER, 2000). Em segundo relato, são descritos dois casos clínicos de depressão com componente de estresse social, revelando resposta terapêutica rápida e persistente ao longo de meses com uso de doses variáveis de tramadol (ROUGEMONT-BÜCKING; GAMMA; PANKSEPP, 2017). Contudo, não se encontrou na literatura, nenhum estudo controlado sobre o efeito antidepressivo do tramadol, o que torna pioneira a presente proposta.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, por meio de indicadores clínicos e biológicos, a eficácia do acréscimo de tramadol, na dose diária de 150 mg, por tempo limitado (14 dias), ao tratamento com inibidores seletivos de recaptação de serotonina em pacientes com depressão grave que justifique internação e que não precisem de uso de antipsicótico, comparado à administração de placebo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a eficácia do tramadol, como adjunto ao tratamento farmacológico habitual, na redução da gravidade de sintomas depressivos, aferida por meio da escala de avaliação da gravidade de sintomas, ao longo de 12 semanas após esquema de administração assistida (desfecho principal);
- Verificar a eficácia do tramadol como adjunto ao tratamento farmacológico habitual na remissão da ideação suicida (desfecho secundário);
- Verificar a associação do perfil inflamatório (PCR, TNF-α, IL-6, IL-10, IL-17a e TGFb) com a gravidade da depressão no momento da internação e seu papel como preditor da resposta ao tratamento farmacológico;
- Verificar a associação da reatividade do eixo HHA com a gravidade da depressão no início da internação e seu papel como preditor da resposta ao tratamento farmacológico.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com a finalidade de observar a resposta clínica e biológica após intervenção farmacológica na depressão grave.

4.2 AMOSTRAGEM E RECRUTAMENTO DE VOLUNTÁRIOS

4.2.1 Tamanho amostral e critérios de elegibilidade

A amostra será composta por 80 voluntários de ambos os sexos, com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de depressão grave sem necessidade do uso de antipsicóticos segundo diagnóstico clínico com base no DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O poder da amostra foi calculado considerando-se nível de significância de 5%, poder do teste de 80% bicaudal, detecção de redução de pelo menos 3,6 pontos na Escala de Depressão

de Hamilton (HAM-D; ver seção *4.3 Instrumentos de avaliação*), ou seja, 20% de redução HAM-D de 17, escore mínimo para inclusão no estudo, com diferença desejável e valor de desvio padrão de 4,5, conforme estudo prévio (TADIĆ et al., 2016).

Serão excluídos do estudo pacientes com (1) diagnósticos de transtorno afetivo bipolar ou episódio maníaco prévio; (2) transtorno obsessivo compulsivo; (3) transtorno alimentar; (4) pacientes com indicação clínica de uso de antipsicóticos; (5) transtorno do uso de substâncias psicoativas; (6) pacientes gestantes e lactantes; (7) portadores de hepatopatias; (8) portadores de insuficiência renal (*clearance* < 30); (9) que estejam em uso de medicações com potencial interação com tramadol (APÊNDICE A); ou com outra condição médica grave: (10) com comorbidades que afetam o sistema imunológico, incluindo doença autoimune ou e inflamatória (ex.: artrite reumatoide, esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico etc.); (11) infecção recente que precisou de antibiótico no último mês; (12) infecções crônicas (vírus da imunodeficiência humana, Hepatite B e C); (13) histórico de câncer atual ou prévio, e (14) que estejam em uso de medicações que interfiram no sistema imunológico (ex.: glicocorticóides, anti-inflamatórios não esteroidais). Também serão excluídos do estudo (15) pacientes em uso de duas ou mais medicações antidepressivas, antipsicóticos ou estabilizadores de humor.

4.2.2 Recrutamento de voluntários, randomização e vedamento

O recrutamento de voluntários para participação no estudo se dará no momento da internação nas enfermarias de Psiquiatria da Unidade de Emergência (UE, HCFMRP-USP) ou de Internação Breve (EPIB, HCFMRP-USP) motivada por EDM grave e sem sintomas psicóticos confirmados.

A identificação e o encaminhamento dos pacientes para o estudo serão realizados pelos médicos psiquiatras assistentes membros do grupo de pesquisa.

O convite para participação, apresentação e, em caso de aceite, preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, APÊNDICE C) serão realizados pelos membros do grupo de pesquisa devidamente treinados e pesquisadores responsáveis.

Os participantes serão alocados aleatoriamente para um dos grupos do estudo após a entrevista inicial. A alocação randômica dos pacientes s grupos de intervenção distintas ficará a cargo de médico assistente (Figura 1).

O pesquisador responsável pela coleta sorteará um número referente ao envelope contendo a medicação que o paciente receberá. A designação de cada número, com a medicação ou placebo, permanecerá na posse de farmacêutico que executou a confecção das cápsulas; o

farmacêutico não participará como membro do estudo (ver subseção *4.7.1 Preparação das cápsulas*).

As designações só serão reveladas ao final do estudo ou no caso de o paciente apresentar efeito colateral importante.

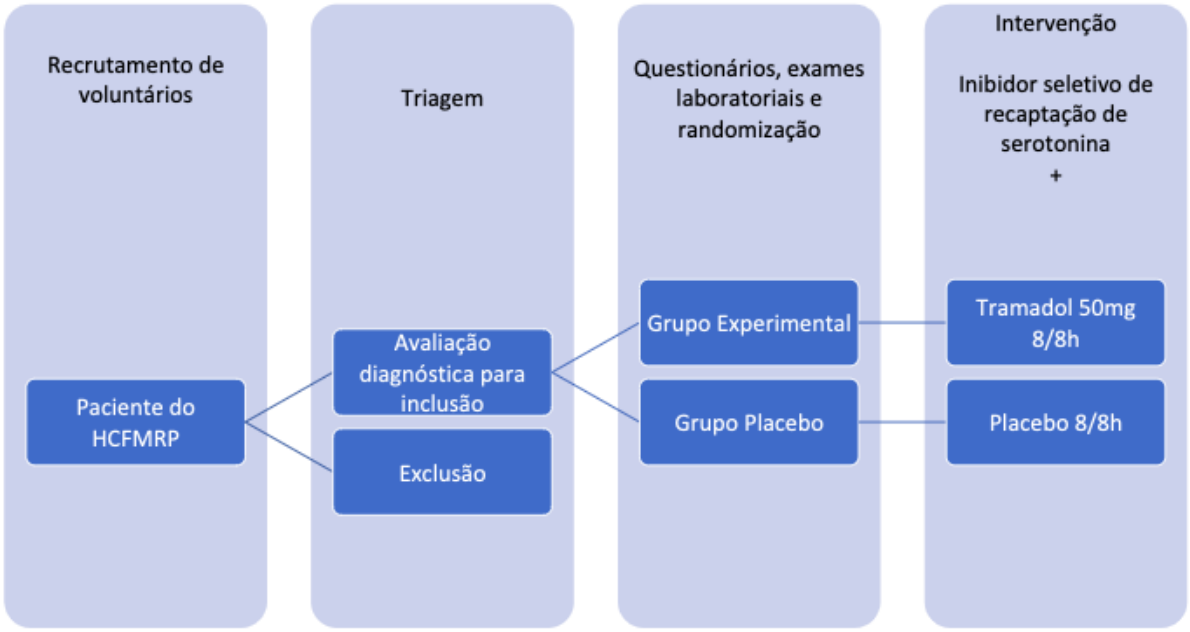

Figura 1. Fluxograma da alocação dos pacientes para o ensaio clínico

4.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Listados, abaixo, estão os instrumentos que serão empregados na inclusão e nas reavaliações dos voluntários do estudo (ver subseção *4.8 Esquema de coleta de dados* para identificação dos dias de aplicação e/ou reaplicação dos instrumentos). A aplicação dos instrumentos será feita pelos pesquisadores membros da equipe de pesquisa, na forma de entrevista, para garantir padronização da coleta de dados.

- **Questionário sociodemográfico e clínico (QSC):** para checagem de critérios de elegibilidade e caracterização dos pacientes aplicado no momento da entrevista inicial. O questionário (APÊNDICE B) contém itens sociodemográficos (ex.: idade, sexo e estado civil) e clínicos (ex.: idade de início da depressão, duração do episódio atual, número de episódios, tempo de doença, subtipo de depressão), e foi desenvolvida para esse estudo;

- **Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D):** foi desenvolvida por Hamilton (HAMILTON, 1960) e contém **17 itens** (ANEXO A) que avaliam a gravidade dos sintomas depressivo. O *cutoff* é a pontuação acima de 18 (MORENO; MORENO, 1998);

- **Escala Numérica de Efeitos Adversos de Opioides:** para avaliar possíveis efeitos colaterais do tramadol, será aplicada a escala numérica de efeitos adversos de opioides (NOSE, *Numerical Opioid Side Effect*) (SMITH, 2005), que contém 10 itens (ANEXO B);

- **Avaliação da qualidade do sono em adultos e da sonolência diurna:** Devido ao fato de que alterações dos ciclos de sono e vigília poderem modificar a regulação do eixo HHA, os voluntários serão convidados a responder o questionário de qualidade do sono (PSQI, *Pittsburgh Sleep Quality Index*). O PSQI (ANEXO C), validado para a população brasileira (BERTOLAZI et al., 2011), avalia a qualidade do sono e distúrbios apresentados ao longo do mês anterior à sua aplicação.

Esta ferramenta permite classificar os participantes em "bons" e "maus" dormidores, e também apresenta informação sobre a presença de múltiplos distúrbios que possam afetar a qualidade do sono noturno (BUYSSE et al., 1989; MONK et al., 1994).

O PSQI apresenta os seguintes componentes: qualidade do sono; latência do sono; duração do sono; eficiência do sono; distúrbios do sono; uso de medicação para dormir; e alteração das atividades diárias. O índice geral do PSQI > 5 pontos tem uma sensibilidade de 88,5% e especificidade de 89,6% na identificação de sono de "boa" e "má" qualidade (BUYSSE et al., 1989)**;**

- **Escala de Sonolência de Epworth (*Epworth Sleepiness Scale, ESS*):** que avalia a sonolência diurna em adultos (JOHNS, 1991; BERTOLAZI et al., 2009). Ela é composta por 8 itens (ANEXO D) que descrevem situações cotidianas nas quais uma pessoa pode cochilar. Para cada situação são atribuídos 4 níveis de resposta de acordo com a chance de cochilar que variam de nenhuma a intensa. Pessoas cuja soma dos escores variam de 0-9 apresentam baixa sonolência, de 10-24 indicam sonolência média, e acima de 24 a sonolência é alta, havendo implicações médicas;

● **Escala de Estresse Percebido:** uma vez que o sistema opioide age reduzindo a atividade do eixo HHA, num mecanismo de contra regulação de respostas ao estresse (BALI; RANDHAWA; JAGGI, 2015), será aplicada a Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale, PSS-14*) (COHEN; KAMARCK; MERMELSTEIN, 1983; LUFT et al., 2007), que mensura o grau em que os indivíduos consideram suas vidas imprevisíveis, incontroláveis e sobrecarregadas, componentes centrais na experiência de estresse. A PSS é composta por 14 questões (ANEXO E), cujas pontuações variam de zero a quatro. As questões positivas (4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) têm sua pontuação somada invertida: 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0; as demais são questões negativas e devem ser somadas diretamente. O total da escala pode variar de 0 a 56;

● **Escala de Ideação Suicida (BSI):** foi idealizada por Beck (BECK; KOVACS; WEISSMAN, 1979), traduzida e adaptada para o português (CUNHA, 2001), e é composta por 21 itens que avaliam a ideação, gravidade, plano e comportamento suicida (ANEXO F). Cada item é composto por alternativas com gravidade de 0 a 2 pontos tipo *Likert*. É calculada apenas a soma dos pontos dos primeiros 19 itens que avaliam a ideação, e a sua soma varia de 0-38, indicando a gravidade. Não existe um ponto de corte para definição de alto risco, pontuações mais altas indicam maior risco de ideação suicida. Os itens 20 e 21 abordam o número de tentativas de suicídio anteriores;

● **Escala de Desesperança:** A desesperança é tida como um nexo causal entre depressão e suicídio, sendo considerada mais preditora para o suicídio do que a depressão. Originalmente, a desesperança foi concebida como uma dimensão do pessimismo, ou extensão das atitudes negativas referentes ao passado. Para a avaliação quantitativa da desesperança, será utilizada a Escala de Desesperança de Beck (*Beck Hopelessness Scale*, *BHS*) (BECK et al., 1974), traduzida e validada para uso no Brasil (CUNHA, 2001). A BHS é uma escala com 20 itens que descrevem atitudes a serem avaliadas com relação ao futuro, os itens são dicotômicos (certo ou errado) (ANEXO G). No total dos itens, 9 são classificados como verdadeiros e 11 como falsos. O total dos escores varia de 0-20 e avalia a desesperança nos seguintes níveis: 0-4 (mínimo); 5-8 (leve); 9-13 (moderado) e 14-20 (grave);

● **Estresse precoce:** Histórico de trauma na infância parece estar relacionado com a ideação suicida (BAHK et al., 2017) e na resposta ao tratamento com antidepressivos em adultos com depressão maior (WILLIAMS et al., 2016). A história de trauma precoce será avaliada por meio do Questionário de Trauma na Infância (*Childhood Trauma Questionnaire*,

CTQ) (BERNSTEIN et al., 2003), traduzido e validado para o Brasil (GRASSI-OLIVEIRA; STEIN; PEZZI, 2006). O CTQ é composto por 28 itens que investiga a ocorrência e a gravidade de 5 tipos de traumas: abuso emocional, abuso físico, abuso sexual, negligência emocional e negligência física (ANEXO H). Os escores para cada item variam de 1 a 5 pontos ("nunca" a "sempre"), sendo que dois itens sobre negligência física e cinco itens sobre negligência emocional possuem escores invertidos (MACDONALD et al., 2016). De acordo com os escores totais, os subtipos de traumas podem ser classificados em quatro níveis de gravidade: Nenhuma-Mínima, Baixa-Moderada, Moderada-Grave, Grave-Extrema.

4.4 MENSURAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DOS MARCADORES INFLAMATÓRIOS

A coleta do sangue para estudo do perfil de mediadores inflamatórios será realizada no período da manhã. O sangue será coletado em tubos contendo EDTA (4mL/tubo) e imediatamente colocado em gelo. Em até 30 minutos após a coleta, os tubos serão centrifugados por 10 minutos, a 3500 rpm.

O plasma será aliquotado e armazenado em freezer (-70°C) no laboratório de Imunologia Molecular do HCFMRP-USP até o momento das dosagens (APÊNDICE G - Solicação de Criação de Biorrepositório). As coletas deverão ser registradas em protocolo (APÊNDICE D).

A PCR e as citocinas IL-6, TNF-α, IL-10, IL-17a e TGF-b serão dosadas por imunoensaio com microesferas do tipo multiplex, utilizando o kit comercial para humanos (Milliplex™ MAP). Estas serão dosadas em analisador Luminex™ (Luminex-100 system – Luminex Corp, MERCK) de acordo com as instruções do fabricante, sendo utilizados 25µL das amostras para as análises.

O kit Milliplex™ contém todos os componentes necessários (incluindo padrões, controles de qualidade, microesferas exclusivas conjugadas a anticorpos, anticorpos de detecção, tampão de ensaio e tampão de lavagem) para ensaio de 96 poços em microplaca.

Vantagens desta tecnologia incluem a quantificação simultânea de diversas proteínas contidas na amostra, em quantidades mínimas necessárias (25µL) ofertando, portanto, alta densidade e rendimento simultâneo. Essa característica proporciona dados mais robustos, altamente reprodutíveis, mais confiáveis e precisos. Em termos de sensibilidade, esta tecnologia fornece maior consistência para a dosagem dos mediadores quando comparado com as tecnologias convencionais (BELZEAUX et al., 2017).

4.5 DOSAGEM DOS NÍVEIS DE CORTISOL SALIVAR APÓS O DESPERTAR

O cortisol livre difunde-se na saliva por meio de processo passivo, não sendo, portanto, influenciado pelo fluxo salivar. De forma geral, o método de coleta de cortisol salivar, além do baixo custo, é pouco invasivo, não provocando resposta estressora no eixo.

Para a coleta da saliva, os participantes receberão dois tubos de plástico contendo um chumaço de algodão (*salivettes*), identificados com seu código identificador e mostrando os tempos de coleta.

Em cada período, as amostras de cortisol salivar serão colhidas imediatamente após o despertar (**T1**) e 30 minutos após o despertar (**T2**). Os participantes serão instruídos a executarem a primeira coleta ainda no leito, antes de levantar.

Para a segunda coleta, eles serão instruídos a realizar um bochecho com água, não escovar os dentes, não fumar, nem ingerir bebidas (exceto água), bem como a não comer ou executar tarefas estressantes.

Embora o cortisol salivar sofra baixa influência de alterações na temperatura ambiente (LEVINE et al., 2007), os voluntários também serão instruídos a manterem as amostras de saliva no congelador até o dia seguinte quando deverão levar os *salivettes* na visita ambulatorial. Durante o transporte, até a entrega no ambulatório, os voluntários serão orientados a manterem os *salivettes* protegidos do contato direto com o sol e demais fontes de calor.

Além das explicações e coletas acompanhadas por membros da equipe de pesquisa, que garantirão treino durante a internação, será fornecido ao voluntário uma cópia, por escrito, de orientações sobre os procedimentos de coleta, juntamente com uma lista de checagem (APÊNDICE E).

O voluntário e/ou responsável serão orientados a registrar a data, a hora e os cuidados antes de cada coleta, bem como para informar sua condição médica geral, uso de medicação; ou, no caso das mulheres, se elas estavam fazendo uso de anticoncepcional, e em qual período do ciclo menstrual. As instruções e variáveis a serem consideradas na avaliação do CAR, foram detalhadas em uma revisão rica e atualizada (STALDER et al., 2016).

As amostras de saliva serão centrifugadas a 3.000 rpm durante 10 minutos e armazenadas a -30º C (APÊNDICE G- Solicitação de Criação de Biorrepositório). A centrifugação e a dosagem do cortisol salivar será feita no Laboratório de Endocrinologia da FMRP-USP (APÊNDICE F - Manifestação de Anuência). Alíquotas de saliva (25 µL) serão submetidas em uniplicata ao método de ELISA (Expanded Range High Sensitivity Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit).

Para evidenciar e confirmar a presença da reatividade no eixo HHA logo após o despertar, será calculado o seu incremento relativo (incremento relativo das concentrações de cortisol após o despertar, CARi%) (CLOW et al., 2004), dado pela fórmula: CARi% = {[(T2-T1)/T1]*100}. Um CARi ≥ 50% será o cutoff usado para estabelecer a presença de reatividade do eixo HHA (PRUESSNER et al., 1997).

4.6 INFORMAÇÕES SECUNDÁRIAS DERIVADAS DE EXAMES DE ROTINA

Na admissão nas enfermarias UE e EPIB, os pacientes são submetidos a exames hematológicos e bioquímicos já estabelecidos como rotina do serviço.

Essa rotina de exames conta com a coleta de aproximadamente 45 mL de sangue para obter soro e/ou plasma. Assim, além da realização do hemograma completo, serão dosados os níveis de TSH (*thyroid-stimulating hormone* - hormônio estimulador da tireoide), TGO (transaminase glutâmico-oxalacética), TGP (transaminase glutâmico-pirúvica), PCR (Proteína C reativa) ureia e creatinina. Será também coletada urina (aproximadamente 50 mL) para exame toxicológico de maconha e cocaína.

Os ensaios são realizados no laboratório de análises clínicas do HCFMRP-USP, de acordo com a indicação do médico responsável pela assistência ao paciente e dentro das rotinas clínicas das enfermarias de psiquiatria. Seus resultados são disponibilizados pelo sistema de prontuário eletrônico da instituição.

4.7 INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA

Após a avaliação inicial dos participantes, será iniciado o ensaio clínico com duas opções de intervenção associada de 08/08h por 14 dias: (1) 50 mg de Tramaldol ou (2) um comprimido de placebo.

Todos os pacientes receberão tratamento usual, com administração de medicação antidepressiva da classe dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina.

Será permitida a prescrição de medicação adicional para manejo de sintomas como insônia, agitação, ansiedade e efeitos colaterais medicamentosos, excluindo-se a prescrição de uma segunda droga antidepressiva, neuroléptica ou estabilizadora de humor, conforme descrito nos critérios de exclusão. Caso o paciente venha a necessitar de uma das classes de drogas referidas, ele será informado e excluído da pesquisa.

4.7.1 Preparação das cápsulas

As cápsulas de tramadol e de placebo serão manipuladas em farmácia local do município de Ribeirão Preto/SP. Ainda, nesta unidade, será colocada a quantidade de comprimidos necessária para o tratamento completo, em envelopes numerados de 01 a 80.

4.7.2 Dispensação da medicação

Os participantes do estudo receberão os comprimidos a serem utilizados durante a internação na UE ou EPIB no horário de sua medicação proveniente do envelope determinado quando de sua alocação para grupo tramadol ou placebo, que ficará aos cuidados de cada pesquisador responsável pela coleta de dados.

4.8 ESQUEMA DA COLETA DE DADOS

No momento da seleção, após a leitura e assinatura TCLE pelos voluntários, será aplicado o questionário sociodemográfico e clínico QSC.

Nesta ocasião, serão checados os exames de rotina como descritos na seção *4.6 Informações secundárias derivadas de exames de rotina*, e.g. hemograma completo e funções tireoidiana além do eletrocardiograma. Sendo normais os resultados dos exames, os voluntários serão alocados aos grupos e, durante a internação por 14 dias, assistidos na administração do tramadol/placebo para asseguramento de aderência e vigilância da evolução clínica, sendo que, após este período, receberá alta conforme critério clínico.

O protocolo de avaliações está esquematizado no **Quadro 1**.

Os participantes serão convidados a coletarem amostras de saliva em quatro períodos distintos, divididos em duas ocasiões: durante a internação (**D1**, início do tramadol, e **D14**), e no domicílio (**D28** e **D84**, após a primeira coleta).

As coletas de amostras de sangue para análise de mediadores inflamatórios, e de saliva para análise dos níveis de cortisol, serão realizadas durante a internação (**D1** e **D14**); e após a alta no ambulatório (**D84)** para os mediadores inflamatórios.

Nas coletas domiciliares e ambulatoriais, poderão ocorrer variações de três dias para mais ou para menos de acordo com a disponibilidade do paciente e de agendamento da Unidade de Saúde.

Quadro 1. Esquema dos dias de coleta de dados clínicos e de marcadores biológicos.

Coleta de dados	D0	D1*	D4*	D7*	D14*	D21	D28	D84
QSC	✓							
TCLE	✓							
Sangue		✓			✓			✓
Saliva		✓			✓		✓	✓
HAM-D	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
NOSE		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
PSQI	✓						✓	✓
ESS					✓			
CTQ				✓				
PSS-14	✓				✓		✓	✓
BSI	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓
BHS	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓

* Em vigência do tramadol ou placebo
QSC = Questionário Sociodemográfico e Clínico;
TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
BHS = Escala de Desesperança (*Beck Hopelessness Scale*);
BSI = Escala de Ideação Suicida (*Scale for Suicide Ideation*);
CTQ = Escala de Estresse Precoce (*Childhood Trauma Questionnaire*);
ESS = Escala de Sonolência (*Epworth Sleepiness Scale*);
HAM-D = Escala de Depressão de Hamilton;
NOSE = Escala Numérica de Efeitos Adversos Opioides (*Numerical Opioid Side Effect*);
PSQI = Questionário do Sono (*Pittsburgh Sleep Quality Index*);
PSS-14 = Escala de Estresse Percebido (*Perceived Stress Scale*).

Ao longo do estudo, os pacientes serão chamados para responderem a questionários e escalas no dia da admissão (**D-0**), durante a internação no primeiro (**D-1**), quarto (**D-4**), sétimo (**D-7**) e décimo-quarto (**D-14**) dias; e em ambulatório, após a alta, no vigésimo-primeiro (**D-21**), vigésimo-oitavo (**D-28**) e octogésimo-quarto (**D-84**) dias**.**

Todas as avaliações serão feitas por membros do grupo de pesquisa cegos quanto ao grupo em que o participante está alocado após definição diagnóstica.

4.9 PLANEJAMENTO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados serão analisados utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0.

Os escores na escala HAM-D serão considerados como desfecho principal do estudo.

Será calculada a área sob a curva, que servirá como porcentagem de melhora da sintomatologia apresentada pelo voluntário durante o estudo.

Inicialmente, os dados serão avaliados quanto à normalidade, presença de valores atípicos pelo teste de Shapiro-Wilk.

Quando a distribuição for não-paramétrica, realizar-se-á a padronização por *Z-score* ou log.

As variáveis categóricas serão analisadas por meio do teste de Qui-quadrado de Pearson, e as variáveis contínuas por meio da ANOVA de uma via.

A comparação entre os dois grupos de intervenção farmacológica será feita por meio de ANOVA de uma via, seguida do teste de Bonferroni.

A escala de efeitos colaterais NOSE terá seu escore total avaliado por ANOVA de uma via, e a presença de efeitos colaterais específicos, pelo teste exato de Fisher.

A variação dos níveis de cortisol salivar livre e das concentrações de citocina e CRP, ao longo do estudo, serão submetidas à MANOVA de medidas repetidas, com um fator entre-grupos [tratamento (tramadol e placebo)] e um fator intra-grupo [tempo (dias de coleta)]. Os graus de liberdade dos fatores repetidos serão corrigidos usando o Épsilon Huynh-Feldt.

Como verificação secundária, será realizada a análise multivariada de covariância (MANCOVA), incluindo como covariáveis aquelas variáveis demográficas e clínicas que possam interferir com o desfecho (níveis de cortisol e mediadores inflamatórios).

Análises de correlação serão realizadas pelo teste de Pearson.

O tamanho do efeito será determinado pelo teste *d* de Cohen, definido como "pequeno" para valores de *d* igual ou inferior a 0,20; "médio" para valores ao redor ou superiores a 0,50 e "grande" para valores superiores a 0,80 (COHEN, 1988).

Valores de $p < 0,05$ serão considerados estatisticamente significativos em todos os testes.

5 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP) e será registrado no ClinicalTrials.gov.

Os pacientes que preencherem os critérios para inclusão no estudo serão convidados a participar, voluntariamente, da pesquisa. No momento do convite, será esclarecido que, caso não haja interesse em participar, essa decisão não trará nenhum prejuízo ao voluntário.

A todos os voluntários será garantido o direito de receber informações e esclarecimentos acerca de qualquer questão ou dúvida que surjam no transcorrer da pesquisa, ainda que isso possa influenciar sua vontade de permanecer no estudo. Em qualquer momento, o voluntário poderá retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo.

Será garantida, ainda, a confidencialidade de qualquer dado que possa identificar pessoalmente o voluntário. A anonimização de informações por eles fornecidas ao longo do estudo será garantida a menos que apresente algum efeito colateral importante que justifique a necessidade de verificar tais informações para garantir uma melhor intervenção médica.

O TCLE (APÊNDICE C) será lido para todos os voluntários. Nele serão fornecidas informações sobre objetivos, justificativas, duração, procedimentos, riscos e benefícios do estudo ao qual estão sendo convidados a participar.

Somente serão incluídos os voluntários que assinarem o TCLE. Se o paciente não estiver em condições de assinar o documento e não houver um responsável presente, ele não será incluído do estudo.

A medicação (tramadol), que será utilizada em cerca de 50% dos participantes, é medicação analgésica amplamente utilizada na prática clínica, com contraindicações e efeitos colaterais bem estabelecidos. Sendo assim, os pacientes que apresentem contraindicações ao uso desta medicação serão excluídos do estudo (ver critérios em subseção *4.2.1 Tamanho amostral e critérios de elegibilidade*).

A dosagem da medicação utilizada neste ensaio clínico será 50% inferior à dosagem máxima (400 mg/dia), orientada pelo laboratório, o que diminui os riscos de participação no estudo. Portanto, o risco de participação no presente estudo é mínimo.

A depressão grave que não necessita do uso de antipsicóticos é amplamente conhecida e diagnosticada, contando com tratamentos padronizados. Contudo o início do efeito terapêutico é tardio. Como consequência, o paciente demora a retornar às atividades produtivas, além de ficar exposto ao risco de suicídio, que é comum nesta condição. Em estudos com

animais e relatos de caso, o tramadol apresenta efeito do tipo antidepressivo, com início rápido. Assim, o tratamento a ser estudado será comparado com o uso do placebo, ambos associados ao tratamento convencional com antidepressivo.

6 PREVISÃO ORÇAMENTÁRIA

O **Quadro 2** apresenta a previsão orçamentária.

Do material impresso, na avaliação inicial de cada voluntário será necessária uma cópia do QSC (total de 80 cópias). Durante o tratamento, para cada voluntário, serão necessárias oito cópias da escala HAM-D a ser aplicada nos dias previamente citados (total de 640 cópias); uma cópia do PSQI, ESS, e CTQ (total de 240 cópias); sete cópias da escala NOSE (total de 560 cópias); quatro cópias da PSS-14 e do protocolo de coleta de saliva (total de 640 cópias), e três cópia do protocolo de coleta do sangue (total de 240 cópias). Ainda, para cada voluntário serão providenciadas duas cópias do TCLE, totalizando 160 cópias. O material de cada voluntário deverá ser organizado em pasta individual, totalizando 80 pastas. Assim, estima-se que cerca de 2.560 cópias (total de 6.000 páginas impressas) e 80 pastas serão necessárias, com um custo total aproximado de R$ 544,00.

Ao longo do estudo serão utilizadas cerca de 1.680 cápsulas de tramadol na dosagem de 50 mg, com custo estimado de R$1.508,00. Além disso, serão adquiridas 1.680 cápsulas de placebo com custo estimado de R$316,00.

Quadro 2. Itens e valores estimados para a realização do projeto

Item	Valor unitário (R$)	Quantidade	Valor total (R$)
Fotocópias e pastas	Fotocópia: 0,20 Pasta: 3,00	(6.000 fotocópias) + (80 pastas)	1.440,00
Escalas de Desesperança e de Ideação Suicida (Editora Sinopsy)	11,00	14 folhas por participante	12.320,00
Ressarcimento ao voluntário (transporte e alimentação)	Dia de retorno ambulatorial: 30,00	80 pacientes X (3 coletas ambulatoriais)	7.200,00

Tramadol (50mg)	0,93	1.680 cápsulas	1.562,40
Cápsula de placebo	0,18	1.680 cápsulas	302,40
HCYTOMAG-60K-04 (IL-6, TNFa, IL-10, IL-17a)	5.781,18	3 placas de 96 poços	17.343,54
TGFBMAG-64K-01 (TGFb)	3.447,34	3 placas de 96 poços	10.342,02
HCVD3MAG-67K-01 (PCR)	2.690,26	3 placas de 96 poços	8.070,78
Salivette Cortisol (pacote com 100)	630,00	7 pacotes	4.410,00
Salimetrics Cortisol (Expanded Range) EIA Kit	2.589,00 por placa	7 placas de 96 poços	18.123,00
Tubos Eppendorf 1,5mL	251,16 por 1.000 unidades	2.000 unidades	502,32
Tubos EDTA k2 5mL (pacote com 100)	56,67	4 pacotes	226,68
Tubo de ensaio vidro neutro (12x75 MM, 6 ML), sem tampa (*lojanetlab*)	0,35	200 unidades	70,00
Luvas de procedimento Latéx Supermax (caixa com 100)	25,00	4 caixas	100,00
Escalp BD (23 GA) (pacote com 50)	109,00	6 pacotes	654,00
Adesivo *Blood Stop*	13,00	1 unidade	13,00
Seringa descartável 10 ml BD (pacote com 100)	38,00	4 pacotes	152,00
		Total	82.832,14

O projeto fará uso de financiamento (Processo FAPESP 2013/08216–2) obtido pelo Prof. Dr. Paulo Louzada Junior, membro da equipe de pesquisa, pelo *Center for Research in Inflammatory Disease* (CRID, FMRP-USP).

Não é prevista a aquisição de equipamentos de análise que não de consumo. Componentes da infraestrutura laboratorial, e.g. *freezers*, já fazem parte de bens patrimoniados da instituição proponente.

7 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

Uma vez aprovado pelo CEP-HCFMRP-USP, estima-se que o desenvolvimento do projeto de pesquisa consumo cerca de dois anos (Quadro 3).

Quadro 3. Cronograma de execução do projeto

	2019			**2020**		
Atividade /mês	**01 - 03**	**04 - 06**	**07- 12**	**01 – 03**	**04 – 06**	**07 -12**
Desenvolvimento do projeto	X					
Avaliação do projeto pelo Comitê de Ética	X					
Captação de participantes		X	X	X		
Coleta de dados		X	X	X		
Análise de dados				X	X	
Divulgação de resultados					X	X

8 REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. [s.l.] American Psychiatric Association, 2013.

ANDRADE, L.; CARAVEO-ANDUAGA, J. J.; BERGLUND, P.; BIJL, R. V; DE GRAAF, R.; VOLLEBERGH, W.; DRAGOMIRECKA, E.; KOHN, R.; KELLER, M.; KESSLER, R. C.; KAWAKAMI, N.; KILIÇ, C.; OFFORD, D.; USTUN, T. B.; WITTCHEN, H.-U. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. **International journal of methods in psychiatric research**, v. 12, n. 1, p. 3–21, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12830306>.

BAHK, Y.-C.; JANG, S.-K.; CHOI, K.-H.; LEE, S.-H. The Relationship between Childhood

Trauma and Suicidal Ideation: Role of Maltreatment and Potential Mediators. **Psychiatry investigation**, v. 14, n. 1, p. 37–43, jan. 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096873>.

BALI, A.; RANDHAWA, P. K.; JAGGI, A. S. Stress and opioids: role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 51, p. 138–50, abr. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636946>.

BECK, A. T.; KOVACS, M.; WEISSMAN, A. Assessment of suicidal intention: the Scale for Suicide Ideation. **Journal of consulting and clinical psychology**, v. 47, n. 2, p. 343–52, abr. 1979. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/469082>.

BECK, A. T.; WEISSMAN, A.; LESTER, D.; TREXLER, L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. **Journal of consulting and clinical psychology**, v. 42, n. 6, p. 861–5, dez. 1974. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4436473>.

BEISHUIZEN, A.; THIJS, L. G. Endotoxin and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. **Journal of endotoxin research**, v. 9, n. 1, p. 3–24, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12691614>.

BELZEAUX, R.; LEFEBVRE, M.-N.; LAZZARI, A.; LE CARPENTIER, T.; CONSOLONI, J.-L.; ZENDJIDJIAN, X.; ABBAR, M.; COURTET, P.; NAUDIN, J.; BOUCRAUT, J.; GRESSENS, P.; GLAICHENHAUS, N.; IBRAHIM, E. C. How to: Measuring blood cytokines in biological psychiatry using commercially available multiplex immunoassays. **Psychoneuroendocrinology**, v. 75, p. 72–82, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27810706>.

BERNSTEIN, D. P.; STEIN, J. A.; NEWCOMB, M. D.; WALKER, E.; POGGE, D.; AHLUVALIA, T.; STOKES, J.; HANDELSMAN, L.; MEDRANO, M.; DESMOND, D.; ZULE, W. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child abuse & neglect**, v. 27, n. 2, p. 169–90, fev. 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12615092>.

BERRETTINI, W. Complexities of the mu opioid receptor. **Biological psychiatry**, v. 77, n. 10, p. 844–5, 15 maio 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25925715>.

BERROCOSO, E.; MICO, J.-A. Cooperative opioid and serotonergic mechanisms generate superior antidepressant-like effects in a mice model of depression. **The international journal of neuropsychopharmacology**, v. 12, n. 8, p. 1033–44, set. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19341511>.

BERROCOSO, E.; SÁNCHEZ-BLÁZQUEZ, P.; GARZÓN, J.; MICO, J. A. Opiates as antidepressants. **Current pharmaceutical design**, v. 15, n. 14, p. 1612–22, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19442177>.

BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; DARTORA, E. G.; MIOZZO, I. C. da S.; DE BARBA, M. E. F.; BARRETO, S. S. M. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep medicine**, v. 12, n. 1, p. 70–5, jan. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145786>.

BERTOLAZI, A. N.; FAGONDES, S. C.; HOFF, L. S.; PEDRO, V. D.; MENNA BARRETO,

S. S.; JOHNS, M. W. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisilogia**, v. 35, n. 9, p. 877–83, set. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19820814>.

BODNAR, R. J. Endogenous Opiates and Behavior: 2015. **Peptides**, v. 88, p. 126–188, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28012859>.

BONNET, M.-P.; BELOEIL, H.; BENHAMOU, D.; MAZOIT, J.-X.; ASEHNOUNE, K. The mu opioid receptor mediates morphine-induced tumor necrosis factor and interleukin-6 inhibition in toll-like receptor 2-stimulated monocytes. **Anesthesia and analgesia**, v. 106, n. 4, p. 1142–9, table of contents, abr. 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349186>.

BRAVO, L.; MICO, J. A.; BERROCOSO, E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. **Expert opinion on drug discovery**, v. 12, n. 12, p. 1281–1291, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28920461>.

BREBNER, K.; HAYLEY, S.; ZACHARKO, R.; MERALI, Z.; ANISMAN, H. Synergistic effects of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha: central monoamine, corticosterone, and behavioral variations. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 22, n. 6, p. 566–80, jun. 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10788757>.

BRUNTON, P. J.; RUSSELL, J. A. Attenuated hypothalamo-pituitary-adrenal axis responses to immune challenge during pregnancy: the neurosteroid opioid connection. **The Journal of physiology**, v. 586, n. 2, p. 369–75, 15 jan. 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17991694>.

BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry research**, v. 28, n. 2, p. 193–213, maio 1989. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>.

CARLEZON, W. A.; KRYSTAL, A. D. Kappa-Opioid Antagonists for Psychiatric Disorders: From Bench to Clinical Trials. **Depression and anxiety**, v. 33, n. 10, p. 895–906, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27699938>.

CHARTOFF, E. H.; CONNERY, H. S. It's MORe exciting than mu: crosstalk between mu opioid receptors and glutamatergic transmission in the mesolimbic dopamine system. **Frontiers in pharmacology**, v. 5, p. 116, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904419>.

CHU, A. L.; STOCHL, J.; LEWIS, G.; ZAMMIT, S.; JONES, P. B.; KHANDAKER, G. M. Longitudinal association between inflammatory markers and specific symptoms of depression in a prospective birth cohort. **Brain, behavior, and immunity**, 7 nov. 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30414442>.

CHU SIN CHUNG, P.; KIEFFER, B. L. Delta opioid receptors in brain function and diseases. **Pharmacology & therapeutics**, v. 140, n. 1, p. 112–20, out. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23764370>.

CLOW, A.; THORN, L.; EVANS, P.; HUCKLEBRIDGE, F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 7, n. 1, p. 29–37, mar. 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15204030>.

COHEN, J. **Statistical power analysis for the behavioral sciences**. 2. ed. Hillsdale, N J: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.

COHEN, S.; KAMARCK, T.; MERMELSTEIN, R. A global measure of perceived stress. **J Health Soc Behav**, v. 24, n. 4, p. 385–396, 1983.

COLE, S. J. Einführung in die psychiatrische Klinik. By Prof. Emil Kraepelin. Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1921. Fourth, fully revised edition. In three volumes, 8vo, paper boards. Vol. I, pp. 263, price 38 marks. Vol. II, pp. 314, price 44 marks. Vol. III, pp. 4. **Journal of Mental Science**, v. 68, n. 280, p. 77–78, 19 jan. 1922. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0368315X00006447/type/journal_article>.

COREY-LISLE, P. K.; BIRNBAUM, H. G.; GREENBERG, P. E.; MARYNCHENKO, M. B.; CLAXTON, A. J. Identification of a claims data "signature" and economic consequences for treatment-resistant depression. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 63, n. 8, p. 717–26, ago. 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12197453>.

CORSI-ZUELLI, F. M. das G.; BROGNARA, F.; QUIRINO, G. F. da S.; HIROKI, C. H.; FAIS, R. S.; DEL-BEN, C. M.; ULLOA, L.; SALGADO, H. C.; KANASHIRO, A.; LOUREIRO, C. M. Neuroimmune Interactions in Schizophrenia: Focus on Vagus Nerve Stimulation and Activation of the Alpha-7 Nicotinic Acetylcholine Receptor. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 618, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620379>.

CUNHA, J. A. **Manual da versão em português das Escalas de Beck**. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

DOWLATI, Y.; HERRMANN, N.; SWARDFAGER, W.; LIU, H.; SHAM, L.; REIM, E. K.; LANCTÔT, K. L. A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biological psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446–57, 1 mar. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015486>.

DUAN, H.; YUAN, Y.; ZHANG, L.; QIN, S.; ZHANG, K.; BUCHANAN, T. W.; WU, J. Chronic stress exposure decreases the cortisol awakening response in healthy young men. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 16, n. 6, p. 630–7, nov. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23992539>.

DUNN, A. J. Cytokine activation of the HPA axis. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 917, p. 608–17, 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11268389>.

EISENBERGER, N. I.; LIEBERMAN, M. D.; WILLIAMS, K. D. Does rejection hurt? An FMRI study of social exclusion. **Science (New York, N.Y.)**, v. 302, n. 5643, p. 290–2, 10 out. 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14551436>.

FERRARI, A. J.; SOMERVILLE, A. J.; BAXTER, A. J.; NORMAN, R.; PATTEN, S. B.; VOS, T.; WHITEFORD, H. A. Global variation in the prevalence and incidence of major

depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychological medicine**, v. 43, n. 3, p. 471–81, mar. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22831756>.

FIAES, G. C. de S.; RONCON, C. M.; SESTILE, C. C.; MARASCHIN, J. C.; SOUZA, R. L. S.; PORCU, M.; AUDI, E. A. Panicolytic-like effect of tramadol is mediated by opioid receptors in the dorsal periaqueductal grey. **Behavioural brain research**, v. 326, p. 52–58, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28245977>.

FILIZOLA, M.; DEVI, L. A. Structural biology: How opioid drugs bind to receptors. **Nature**, v. 485, n. 7398, p. 314–7, 16 maio 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22596150>.

GIBSON, T. B.; JING, Y.; SMITH CARLS, G.; KIM, E.; BAGALMAN, J. E.; BURTON, W. N.; TRAN, Q.-V.; PIKALOV, A.; GOETZEL, R. Z. Cost burden of treatment resistance in patients with depression. **The American journal of managed care**, v. 16, n. 5, p. 370–7, maio 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20469957>.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE STUDY 2013 COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet (London, England)**, v. 386, n. 9995, p. 743–800, 22 ago. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063472>.

GRAEFF, F. G. Translational approach to the pathophysiology of panic disorder: Focus on serotonin and endogenous opioids. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 76, n. Pt A, p. 48–55, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073587>.

GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 2, p. 249–255, abr. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102006000200010&lng=pt&tlng=pt>.

HACHE, G.; COUDORE, F.; GARDIER, A. M.; GUIARD, B. P. Monoaminergic Antidepressants in the Relief of Pain: Potential Therapeutic Utility of Triple Reuptake Inhibitors (TRIs). **Pharmaceuticals**, v. 4, n. 2, p. 285–342, 26 jan. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053958>.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 23, p. 56–62, fev. 1960. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14399272>.

HSU, D. T.; SANFORD, B. J.; MEYERS, K. K.; LOVE, T. M.; HAZLETT, K. E.; WALKER, S. J.; MICKEY, B. J.; KOEPPE, R. A.; LANGENECKER, S. A.; ZUBIETA, J.-K. It still hurts: altered endogenous opioid activity in the brain during social rejection and acceptance in major depressive disorder. **Molecular psychiatry**, v. 20, n. 2, p. 193–200, fev. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600108>.

HSU, D. T.; SANFORD, B. J.; MEYERS, K. K.; LOVE, T. M.; HAZLETT, K. E.; WANG, H.; NI, L.; WALKER, S. J.; MICKEY, B. J.; KORYCINSKI, S. T.; KOEPPE, R. A.; CROCKER, J. K.; LANGENECKER, S. A.; ZUBIETA, J.-K. Response of the μ-opioid system to social

rejection and acceptance. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 11, p. 1211–7, nov. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23958960>.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v. 14, n. 6, p. 540–5, dez. 1991. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888>.

JOVANOVIĆ, I.; UGRENOVIĆ, S.; LJUBOMIROVIĆ, M.; VASOVIĆ, L.; CUKURANOVIĆ, R.; STEFANOVIĆ, V. Folliculo-stellate cells - potential mediators of the inflammaging-induced hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy elderly individuals. **Medical hypotheses**, v. 83, n. 4, p. 501–5, out. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175404>.

JURUENA, M. F.; WERNE BAES, C. Von; MENEZES, I. C.; GRAEFF, F. G. Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. **Current pharmaceutical design**, v. 21, n. 11, p. 1369–78, 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25564387>.

KARP, J. F.; BUTTERS, M. A.; BEGLEY, A. E.; MILLER, M. D.; LENZE, E. J.; BLUMBERGER, D. M.; MULSANT, B. H.; REYNOLDS, C. F. Safety, tolerability, and clinical effect of low-dose buprenorphine for treatment-resistant depression in midlife and older adults. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 75, n. 8, p. e785-93, ago. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25191915>.

KESSLER, R. C.; ORMEL, J.; PETUKHOVA, M.; MCLAUGHLIN, K. A.; GREEN, J. G.; RUSSO, L. J.; STEIN, D. J.; ZASLAVSKY, A. M.; AGUILAR-GAXIOLA, S.; ALONSO, J.; ANDRADE, L.; BENJET, C.; DE GIROLAMO, G.; DE GRAAF, R.; DEMYTTENAERE, K.; FAYYAD, J.; HARO, J. M.; HU, C. yi; KARAM, A.; LEE, S.; LEPINE, J.-P.; MATCHSINGER, H.; MIHAESCU-PINTIA, C.; POSADA-VILLA, J.; SAGAR, R.; USTÜN, T. B. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. **Archives of general psychiatry**, v. 68, n. 1, p. 90–100, jan. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199968>.

KNOLL, A. T.; CARLEZON, W. A. Dynorphin, stress, and depression. **Brain research**, v. 1314, p. 56–73, 16 fev. 2010. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19782055>.

KÖHLER, C. A.; FREITAS, T. H.; MAES, M.; DE ANDRADE, N. Q.; LIU, C. S.; FERNANDES, B. S.; STUBBS, B.; SOLMI, M.; VERONESE, N.; HERRMANN, N.; RAISON, C. L.; MILLER, B. J.; LANCTÔT, K. L.; CARVALHO, A. F. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 135, n. 5, p. 373–387, maio 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28122130>.

KUPFER, D. J.; FRANK, E.; PHILLIPS, M. L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. **Lancet (London, England)**, v. 379, n. 9820, p. 1045–55, 17 mar. 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22189047>.

LALANNE, L.; AYRANCI, G.; KIEFFER, B. L.; LUTZ, P.-E. The kappa opioid receptor: from addiction to depression, and back. **Frontiers in psychiatry**, v. 5, p. 170, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25538632>.

LAMERS, F.; VOGELZANGS, N.; MERIKANGAS, K. R.; DE JONGE, P.; BEEKMAN, A. T. F.; PENNINX, B. W. J. H. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 6, p. 692–9, jun. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23089630>.

LEVINE, A.; ZAGOORY-SHARON, O.; FELDMAN, R.; LEWIS, J. G.; WELLER, A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. **Physiology & behavior**, v. 90, n. 1, p. 43–53, 30 jan. 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055006>.

LI, W.; SUN, H.; CHEN, H.; YANG, X.; XIAO, L.; LIU, R.; SHAO, L.; QIU, Z. Major Depressive Disorder and Kappa Opioid Receptor Antagonists. **Translational perioperative and pain medicine**, v. 1, n. 2, p. 4–16, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27213169>.

LUFT, C. D. B.; SANCHES, S. de O.; MAZO, G. Z.; ANDRADE, A. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 4, p. 606–615, ago. 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102007000400015&lng=pt&tlng=pt>.

LUTZ, P.-E.; KIEFFER, B. L. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. **Trends in neurosciences**, v. 36, n. 3, p. 195–206, mar. 2013a. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23219016>.

LUTZ, P.-E.; KIEFFER, B. L. The multiple facets of opioid receptor function: implications for addiction. **Current opinion in neurobiology**, v. 23, n. 4, p. 473–9, ago. 2013b. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23453713>.

MACDONALD, K.; THOMAS, M. L.; SCIOLLA, A. F.; SCHNEIDER, B.; PAPPAS, K.; BLEIJENBERG, G.; BOHUS, M.; BEKH, B.; CARPENTER, L.; CARR, A.; DANNLOWSKI, U.; DORAHY, M.; FAHLKE, C.; FINZI-DOTTAN, R.; KARU, T.; GERDNER, A.; GLAESMER, H.; GRABE, H. J.; HEINS, M.; KENNY, D. T.; KIM, D.; KNOOP, H.; LOBBESTAEL, J.; LOCHNER, C.; LAURITZEN, G.; RAVNDAL, E.; RIGGS, S.; SAR, V.; SCHÄFER, I.; SCHLOSSER, N.; SCHWANDT, M. L.; STEIN, M. B.; SUBIC-WRANA, C.; VOGEL, M.; WINGENFELD, K. Minimization of Childhood Maltreatment Is Common and Consequential: Results from a Large, Multinational Sample Using the Childhood Trauma Questionnaire. **PloS one**, v. 11, n. 1, p. e0146058, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26815788>.

MILLER, D. B.; O'CALLAGHAN, J. P. Neuroendocrine aspects of the response to stress. **Metabolism: clinical and experimental**, v. 51, n. 6 Suppl 1, p. 5–10, jun. 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12040534>.

MILLIGAN, G.; MURDOCH, H.; KELLETT, E.; WHITE, J. H.; FENG, G.-J. Interactions between G-protein-coupled receptors and periplakin: a selective means to regulate G-protein activation. **Biochemical Society transactions**, v. 32, n. Pt 5, p. 878–80, nov. 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494039>.

MIOTTO, K.; CHO, A. K.; KHALIL, M. A.; BLANCO, K.; SASAKI, J. D.; RAWSON, R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. **Anesthesia and analgesia**, v.

124, n. 1, p. 44–51, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27861439>.

MONK; REYNOLDS; KUPFER; BUYSSE; COBLE; HAYES; MACHEN; PETRIE; RITENOUR. The Pittsburgh Sleep Diary. **Journal of sleep research**, v. 3, n. 2, p. 111–120, jun. 1994. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607115>.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H. Escalas de depressao de Montgomery & Asberg (MADRS) e de Hamilton (HAM-D). **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 25, p. 262–272, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_nlinks&pid=S0047-208520140004002810000 5&lng=en>.

NADKARNI, A.; KALSEKAR, I.; YOU, M.; FORBES, R.; HEBDEN, T. Medical costs and utilization in patients with depression treated with adjunctive atypical antipsychotic therapy. **ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR**, v. 5, p. 49–57, 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23378778>.

OLCHANSKI, N.; MCINNIS MYERS, M.; HALSETH, M.; CYR, P. L.; BOCKSTEDT, L.; GOSS, T. F.; HOWLAND, R. H. The economic burden of treatment-resistant depression. **Clinical therapeutics**, v. 35, n. 4, p. 512–22, abr. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490291>.

OSBORNE, S.; BIAGGI, A.; CHUA, T. E.; DU PREEZ, A.; HAZELGROVE, K.; NIKKHESLAT, N.; PREVITI, G.; ZUNSZAIN, P. A.; CONROY, S.; PARIANTE, C. M. Antenatal depression programs cortisol stress reactivity in offspring through increased maternal inflammation and cortisol in pregnancy: The Psychiatry Research and Motherhood - Depression (PRAM-D) Study. **Psychoneuroendocrinology**, 13 jul. 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033161>.

PANKSEPP, J.; HERMAN, B.; CONNER, R.; BISHOP, P.; SCOTT, J. P. The biology of social attachments: opiates alleviate separation distress. **Biological psychiatry**, v. 13, n. 5, p. 607–18, out. 1978. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/83167>.

PANKSEPP, J.; HERMAN, B. H.; VILBERG, T.; BISHOP, P.; DEESKINAZI, F. G. Endogenous opioids and social behavior. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 4, n. 4, p. 473–87, 1980. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6258111>.

PAPAKOSTAS, G. I.; IONESCU, D. F. Towards new mechanisms: an update on therapeutics for treatment-resistant major depressive disorder. **Molecular psychiatry**, v. 20, n. 10, p. 1142–50, out. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26148812>.

PERT, C. B.; SNYDER, S. H. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. **Science (New York, N.Y.)**, v. 179, n. 4077, p. 1011–4, 9 mar. 1973. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4687585>.

PFEIFFER, A.; BRANTL, V.; HERZ, A.; EMRICH, H. M. Psychotomimesis mediated by kappa opiate receptors. **Science (New York, N.Y.)**, v. 233, n. 4765, p. 774–6, 15 ago. 1986. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3016896>.

PLEIN, L. M.; RITTNER, H. L. Opioids and the immune system - friend or foe. **British journal of pharmacology**, v. 175, n. 14, p. 2717–2725, jul. 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28213891>.

PRADHAN, A. A.; BEFORT, K.; NOZAKI, C.; GAVÉRIAUX-RUFF, C.; KIEFFER, B. L. The delta opioid receptor: an evolving target for the treatment of brain disorders. **Trends in pharmacological sciences**, v. 32, n. 10, p. 581–90, out. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21925742>.

PRUESSNER, J. C.; WOLF, O. T.; HELLHAMMER, D. H.; BUSKE-KIRSCHBAUM, A.; VON AUER, K.; JOBST, S.; KASPERS, F.; KIRSCHBAUM, C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. **Life sciences**, v. 61, n. 26, p. 2539–49, 1997. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9416776>.

RAFFA, R. B.; FRIDERICHS, E.; REIMANN, W.; SHANK, R. P.; CODD, E. E.; VAUGHT, J. L. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 260, n. 1, p. 275–85, jan. 1992. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1309873>.

ROBINSON, S. A.; ERICKSON, R. L.; BROWNE, C. A.; LUCKI, I. A role for the mu opioid receptor in the antidepressant effects of buprenorphine. **Behavioural brain research**, v. 319, p. 96–103, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27818236>.

ROJAS-CORRALES, M. O.; BERROCOSO, E.; GIBERT-RAHOLA, J.; MICÓ, J. A. Antidepressant-like effects of tramadol and other central analgesics with activity on monoamines reuptake, in helpless rats. **Life sciences**, v. 72, n. 2, p. 143–52, 29 nov. 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12417248>.

ROJAS-CORRALES, M. O.; BERROCOSO, E.; GIBERT-RAHOLA, J.; MICÓ, J. A. Antidepressant-like effect of tramadol and its enantiomers in reserpinized mice: comparative study with desipramine, fluvoxamine, venlafaxine and opiates. **Journal of psychopharmacology (Oxford, England)**, v. 18, n. 3, p. 404–11, set. 2004. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15358985>.

ROOS, L. G.; LEVENS, S. M.; BENNETT, J. M. Stressful life events, relationship stressors, and cortisol reactivity: The moderating role of suppression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 89, p. 69–77, mar. 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331801>.

ROUGEMONT-BÜCKING, A.; GAMMA, F.; PANKSEPP, J. Use of tramadol in psychiatric care: A comprehensive review and report of two cases. **Swiss medical weekly**, v. 147, p. w14428, 2017. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488261>.

SHANG, Y.; FILIZOLA, M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. **European journal of pharmacology**, v. 763, n. Pt B, p. 206–13, 15 set. 2015. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25981301>.

SHIPPENBERG, T. S.; HERZ, A. Differential effects of mu and kappa opioid systems on motivational processes. **NIDA research monograph**, v. 75, p. 563–66, 1986. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2829003>.

SLAVICH, G. M.; TARTTER, M. A.; BRENNAN, P. A.; HAMMEN, C. Endogenous opioid system influences depressive reactions to socially painful targeted rejection life events. **Psychoneuroendocrinology**, v. 49, p. 141–9, nov. 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25086307>.

SMITH, H. S. The Numerical Opioid Side Effect (NOSE) Assessment Tool. **Journal of Cancer Pain & Symptom Palliation**, v. 1, n. 3, p. 3–6, 4 jan. 2005. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/J427v01n03_02>.

SPANAGEL, R.; HERZ, A.; SHIPPENBERG, T. S. Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 89, n. 6, p. 2046–50, 15 mar. 1992. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347943>.

SPENCER, C. The efficacy of intramuscular tramadol as a rapid-onset antidepressant. **The Australian and New Zealand journal of psychiatry**, v. 34, n. 6, p. 1032–3, dez. 2000. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127616>.

STALDER, T.; KIRSCHBAUM, C.; KUDIELKA, B. M.; ADAM, E. K.; PRUESSNER, J. C.; WÜST, S.; DOCKRAY, S.; SMYTH, N.; EVANS, P.; HELLHAMMER, D. H.; MILLER, R.; WETHERELL, M. A.; LUPIEN, S. J.; CLOW, A. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. **Psychoneuroendocrinology**, v. 63, p. 414–32, jan. 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563991>.

STEIN, C. Opioids, sensory systems and chronic pain. **European journal of pharmacology**, v. 716, n. 1–3, p. 179–87, 15 set. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23500206>.

SYED, S. A.; BEUREL, E.; LOEWENSTEIN, D. A.; LOWELL, J. A.; CRAIGHEAD, W. E.; DUNLOP, B. W.; MAYBERG, H. S.; DHABHAR, F.; DIETRICH, W. D.; KEANE, R. W.; DE RIVERO VACCARI, J. P.; NEMEROFF, C. B. Defective Inflammatory Pathways in Never-Treated Depressed Patients Are Associated with Poor Treatment Response. **Neuron**, v. 99, n. 5, p. 914–924.e3, 5 set. 2018. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30146307>.

SZKUTNIK-FIEDLER, D.; KUS, K.; BALCERKIEWICZ, M.; GRZEŚKOWIAK, E.; NOWAKOWSKA, E.; BURDA, K.; RATAJCZAK, P.; SADOWSKI, C. Concomitant use of tramadol and venlafaxine - evaluation of antidepressant-like activity and other behavioral effects in rats. **Pharmacological reports : PR**, v. 64, n. 6, p. 1350–8, 2012. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23406745>.

TADIĆ, A.; WACHTLIN, D.; BERGER, M.; BRAUS, D. F.; VAN CALKER, D.; DAHMEN, N.; DREIMÜLLER, N.; ENGEL, A.; GORBULEV, S.; HELMREICH, I.; KAISER, A.-K.; KRONFELD, K.; SCHLICHT, K. F.; TÜSCHER, O.; WAGNER, S.; HIEMKE, C.; LIEB, K. Randomized controlled study of early medication change for non-improvers to antidepressant therapy in major depression--The EMC trial. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 4, p. 705–16, abr. 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26899588>.

TAO, R.; AUERBACH, S. B. Opioid receptor subtypes differentially modulate serotonin efflux in the rat central nervous system. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 303, n. 2, p. 549–56, nov. 2002. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12388635>.

TAYAL, V.; KALRA, B. S.; CHAWLA, S. Evaluation of antidepressant activity of tramadol in mice. **Indian journal of pharmacology**, v. 40, n. 3, p. 129–30, jun. 2008. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20040941>.

VALKANOVA, V.; EBMEIER, K. P.; ALLAN, C. L. CRP, IL-6 and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. **Journal of affective disorders**, v. 150, n. 3, p. 736–44, 25 set. 2013. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870425>.

VREEBURG, S. A.; HOOGENDIJK, W. J. G.; VAN PELT, J.; DERIJK, R. H.; VERHAGEN, J. C. M.; VAN DYCK, R.; SMIT, J. H.; ZITMAN, F. G.; PENNINX, B. W. J. H. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. **Archives of general psychiatry**, v. 66, n. 6, p. 617–26, jun. 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487626>.

WADENBERG, M.-L. G. A review of the properties of spiradoline: a potent and selective kappa-opioid receptor agonist. **CNS drug reviews**, v. 9, n. 2, p. 187–98, 2003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847558>.

WILHELM, I.; BORN, J.; KUDIELKA, B. M.; SCHLOTZ, W.; WÜST, S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? **Psychoneuroendocrinology**, v. 32, n. 4, p. 358–66, maio 2007. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408865>.

WILLIAMS, L. M.; DEBATTISTA, C.; DUCHEMIN, A.-M.; SCHATZBERG, A. F.; NEMEROFF, C. B. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. **Translational psychiatry**, v. 6, p. e799, 3 maio 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27138798>.

WIUM-ANDERSEN, M. K.; ØRSTED, D. D.; NIELSEN, S. F.; NORDESTGAARD, B. G. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73 131 Individuals. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 2, p. 176, 1 fev. 2013. Disponível em: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamapsychiatry.102>.

YANG, Q.-Z.; LU, S.-S.; TIAN, X.-Z.; YANG, A.-M.; GE, W.-W.; CHEN, Q. The antidepressant-like effect of human opiorphin via opioid-dependent pathways in mice. **Neuroscience letters**, v. 489, n. 2, p. 131–5, 4 fev. 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145938>.

YOUNG, E. A.; CARLSON, N. E.; BROWN, M. B. Twenty-four-hour ACTH and cortisol pulsatility in depressed women. **Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 2, p. 267–276, 2001.

9 ANEXOS

ANEXO A

ESCALA DE DEPRESSÃO DE HAMILTON

Item	Definições
01. Humor Deprimido *Este item compreende tanto a comunicação verbal como a não verbal de tristeza, depressão, desânimo, desamparo e desesperança.*	1. Ausente 2. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido 3. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras 4. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro 5. Sentimentos deduzidos de comunicação verbal e não verbal do paciente
02. Sentimentos de Culpa *Este item refere-se à sensação de remorso ou culpa devido a atos considerados maus, reais ou imaginários, feitos no passado. Quando extremo, há delírios de culpa, para os quais a pessoa sente merecer castigo drástico (p.ex., prisão perpétua, tortura, morte). Pode ser associado a pensamentos suicidas ou a atribuição de que os problemas de outras pessoas são devidos a seus atos do passado.*	1. Ausentes 2. Auto-recriminação: sente que decepcionou os outros 3. Ideias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações 4. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa 5. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras
03. Suicídio *Este item refere-se aos vários graus de desejo do paciente em morrer, incluindo:* ● *<u>Ideação suicida:</u> pensamentos, ideias ou ruminações sobre a possibilidade de auto-inflingir a morte, que em seu estágio mais adiantado inclui planos sobre métodos para se matar;* ● *<u>Ameaça e Gestos Suicidas:</u> em geral com baixo risco à vida, caracteriza-se por comportamento em que o paciente proposital e explicitamente ameaça se causar lesão física ou expor-se a situações de risco de vida;* ■ *<u>Tentativa suicida:</u> comportamento proposital, com objetivo claro de autoextermínio, em que há um ato efetivo de causar lesão física a si próprio ou expor-se a situações que trazem risco a sua vida.*	1. Ausente 2. Sente que a vida não vale a pena 3. Desejaria estar morto ou pensa na possibilidade de sua própria morte 4. Ideias ou gestos suicidas 5. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria marcar 4)

04. Insônia Inicial *Este item compreende a dificuldade do paciente em dormir nas primeiras horas do período de sono.*	1. Sem dificuldade para conciliar o sono 2. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora 3. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites
05. Insônia Intermediária *Este item compreende o despertar do paciente após algum tempo de sono, no meio da noite, seguido por dificuldade em voltar a dormir.*	1. Sem dificuldade 2. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite 3. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar)
06. Insônia Tardia *Este item compreende o despertar precoce, antes da hora habitual de acordar do paciente, seguido por dificuldade de voltar a dormir.*	1. Sem dificuldade 2. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 3. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama
07. Trabalho e Atividades *Este item compreende a perda de interesse e os graus de incapacidade do paciente em realizar suas atividades habituais, incluindo trabalho e lazer.*	1. Sem dificuldade 2. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades: trabalho ou passatempos 3. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho - quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade) 4. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos três horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempos) 5. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda
08. Retardo *Este item compreende a redução do nível de atividade psicomotora, que inclui lentidão de ideias e fala, dificuldade de concentração e atividade motora reduzida. Os sintomas do retardo motor dizem respeito à postura, aos gestos e à expressão facial.*	1. Pensamento e fala normais 2. Leve retardo à entrevista 3. Retardo óbvio à entrevista 4. Estupor completo
09. Agitação *Este item compreende o aumento no nível da atividade motora.*	1. Nenhuma 2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc. 3. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios

10. Ansiedade Psíquica *Este item compreende a antecipação apreensiva de um perigo ou infortúnio futuros, acompanhada de uma sensação de disforia ou sintomas somáticos de tensão. O foco do perigo antevisto pode ser interno ou externo. A ansiedade psíquica é expressa por tensão, irritabilidade, preocupação, insegurança, medo e apreensão, que podem se aproximar ao pavor subjugante.*	1. Sem ansiedade 2. Tensão e irritabilidade subjetivas 3. Preocupação com trivialidades 4. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala 5. Medos expressos sem serem inquiridos
11. Ansiedade Somática *Este item compreende os concomitantes fisiológicos da ansiedade, ou seja, queixas físicas relacionadas a um estado emocional de tensão, irritabilidade, preocupação, insegurança, medo e apreensão, tais como: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações, palpitações, cefaleias, hiperventilação, suspiros, frequência urinária, sudorese, etc.* *Variam em:* ● *Leve: quando ocorrem raramente, por períodos curtos de tempo e em intensidade discreta;* ● *Moderada: quando ocorrem mais frequentemente e/ou em intensidade grande o bastante para incomodar o paciente;* ● *Grave: ocorrem quase diariamente, em períodos mais longos de tempo, trazendo grande incômodo ao paciente mas não impedindo-o de realizar suas atividades;* ● *Incapacitantes: ocorrem diariamente e impedem o paciente de realizar suas atividades habituais.*	1. Ausente 2. Leve 3. Moderada 4. Grave 5. Incapacitantes
12. Sintomas Somáticos Gastrintestinais *Este item refere-se a queixas físicas de falta de apetite, sintomas gástricos e mal-estar abdominal, que, na ausência de causas orgânicas, têm sua origem em fatores psicológicos.*	1. Nenhum 2. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen 3. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos
13. Sintomas Somáticos em Geral *Este item refere-se a queixas físicas de mal-estar, fadiga, sensação de peso e dores no corpo que, na ausência de causas orgânicas, têm sua origem em fatores psicológicos.*	1. Nenhum 2. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaleia, mialgias. Perda de energia e cansaço 3. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido marcar 2

14. Sintomas Genitais *Este item compreende queixas de sintomas relacionados à sexualidade, como perda de libido, impotência, frigidez e distúrbios menstruais, que, na ausência de causas orgânicas, têm sua origem em fatores psicológicos.*	1. Ausentes 2. Leves distúrbios menstruais 3. Intensos
15. Hipocondria *Este item refere-se à preocupação com temores de ter, ou a ideia de que a pessoa tem, uma doença grave, com base na interpretação errônea dos próprios sintomas somáticos. Varia de um aumento na auto-observação do corpo até delírios somáticos subjugantes.*	1. Ausente 2. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 3. Preocupação com a saúde 4. Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc. 5. Ideias delirantes hipocondríacas
16. Perda de Peso *Este item refere-se à perda de peso corporal em decorrência à diminuição do apetite, não sendo devido a causa orgânica.* ***Pontuar A ou B.***	**A. Quando avaliada pela história clínica:** 1. Sem perda de peso 2. Provável perda de peso associada à moléstia atual 3. Perda de peso definida (de acordo com o paciente) **B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais do peso:** 1. Menos que 0,5 kg de perda por semana 2. Mais que 0,5 kg de perda por semana 3. Mais que 1 kg de perda por semana
17. Consciência da Doença *Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença a uma negação total de sua enfermidade.*	1. Reconhece que está deprimido e doente 2. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc. 3. Nega estar doente

ANEXO B

ESCALA NUMÉRICA DE EFEITOS ADVERSOS DE OPIOIDES (NOSE)

	Ausente								**A pior**		
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Náuseas, vômitos e/ou perda de apetite											
Fadiga, sonolência, dificuldade em se concentrar, alucinações e/ou apatia											
Prisão de ventre											
Comichão											
Diminuição de desejo/função sexual											
Boca seca											
Dor ou desconforto abdominal, cólicas ou distensão											
Suores											
Dor de cabeça e/ou tonturas											
Não consegue urinar (retenção urinária)											

ANEXO C

QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE SONO (*Pittsburgh Sleep Quality Index*)

Questionário- Índice de qualidade do sono de Pittsburgh

Instruções: As questões a seguir serão referentes aos seus hábitos de sono apenas durante o mês passado. Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado. Por favor, responda a todas as questões:

1. Durante o mês passado a que horas você foi deitar à noite, na maioria das vezes? Horário de deitar: _____:_____ horas
2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou a pegar sono, a maioria das vezes?
   (1) Menos de 15 min (2) de 16-30 min (3) de 31-60 min (4) mais de 60 min
3. Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes? Horário de acordar: ____:_____ horas
4. Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu?
   (1) Menos de 5 horas (2) De 5-6 horas (3) de 6-7 horas (4) mais de 7 horas
5. Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para dormir por causa de:
   a. Demorar mais de 30 minutos para pegar o sono:
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.
   b. Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo:
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana
   (4) Mais de 3 vezes por semana.
   c. Levantar-se para ir ao banheiro:
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.
   d. Ter dificuldade para respirar:
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.
   e. Tossir ou roncar muito alto:
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.
   f. Sentir muito frio:
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.
   g. Sentir muito calor:
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.

h. Ter sonhos ruins ou pesadelos:

(1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.

i. Sentir dores:

(1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.

j. Outras razões, por favor, descreva:_____ Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão:

(1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.

6. Durante o mês passado, como você qualificaria a qualidade do seu sono?
   (1) Muito boa (2) boa (3) ruim (4) muito ruim
7. Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico ou indicado por outra pessoa (farmacêutico amigo ou familiar)?
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.
8. Durante o mês passado, você teve dificuldades de ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer atividade social, quantas vezes isso aconteceu?
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.
9. Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?
   (1) Nenhuma vez (2) menos de 1 vez por semana (3) 1-2 vezes por semana (4) Mais de 3 vezes por semana.

10. Comentarios do entrevistado se houver:

_____

_____

_____

_____

_____

ANEXO D

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS)

Orientações para preenchimento: qual a probabilidade de você "cochilar" ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas nos últimos dias, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

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

Situação	**Probabilidade de cochilar**			
Sentado e lendo.	0	1	2	3
Assistindo TV.	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público em lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião, palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém.	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool.	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

ANEXO E

ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO (PSS-14)

Orientações para preenchimento: as questões nesta escala perguntam sobre seus sentimentos e pensamentos durante o último mês. Embora algumas das perguntas sejam parecidas, há diferenças entre elas e você deve analisar cada uma como uma pergunta separada. A melhor abordagem é responder a cada pergunta razoavelmente rápido. Isto é, não tente contar o número de vezes que você se sentiu de uma maneira particular, mas indique a alternativa que lhe pareça como uma estimativa razoável. Para cada pergunta, escolha as seguintes alternativas.

Neste último mês, com que frequência:

1M. Você tem ficado triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
2M. Você tem se sentido incapaz de controlar as coisas importantes em sua vida? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
3M. Você tem se sentido nervosa e "estressada"? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
4M. Você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
5M. Você tem sentido que está lidando bem com as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
6M. Você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
7M. Você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
8M. Você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
9M. Você tem conseguido controlar as irritações em sua vida? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
10M. Você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
11M. Você tem ficado irritada porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
12M. Você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?

0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
13M. Você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre
14M. Você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las? 0. Nunca 1. Quase nunca 2. Às vezes 3. Quase sempre 4. Sempre

ANEXO F

ESCALA DE IDEAÇÃO SUICIDA (BSI)

Nome _____ Estado Civil _____ Idade _____ Sexo __

Data ___/___/___ N.º Processo _____/___

INSTRUÇÕES: Por favor leia cuidadosamente cada grupo de afirmações abaixo. Assinale a questão, em cada grupo, que melhor descreve como se tem sentido na última semana, incluindo hoje. Tenha a certeza de ler todas as afirmações em cada grupo antes de fazer uma escolha.

Parte 1

1. 0 Eu tenho um desejo moderado a forte de viver 1 Eu tenho um desejo fraco de viver 2 Eu não tenho qualquer desejo de viver **2.** 0 Eu não tenho qualquer desejo de morrer 1 Eu tenho um desejo fraco de morrer 2 Eu tenho um desejo moderado a forte de morrer **3.** 0 As minhas razões para viver superam as minhas razões para morrer 1 As minhas razões para viver e morrer são ambas iguais 2 As minhas razões para morrer superam as minhas razões para viver	**4.** 0 Eu não tenho qualquer desejo de me matar 1 Eu tenho um desejo fraco de me matar 2 Eu tenho um desejo moderado a forte de me matar **5.** 0 Eu tentaria salvar a minha vida se me encontrasse numa situação de ameaça de vida 1 Eu deixaria ao acaso viver ou morrer se me encontrasse numa situação de ameaça de vida 2 Eu não tomaria os passos necessários para evitar a morte se me encontrasse numa situação de ameaça de vida **Se assinalou as afirmações zero em ambos os grupos 4 e 5 acima, avance para o grupo 20. Se marcou um 1 ou 2, quer no grupo 4 quer no 5, então vire a página e vá para o grupo 6.**

20. 0 Eu nunca tentei o suicídio 1 Eu tentei o suicídio uma vez 2 Eu tentei o suicídio duas ou mais vezes
Se anteriormente tentou o suicídio, por favor continue com o próximo grupo de afirmações.
21. 0 O meu desejo de morrer, durante a última tentativa de suicídio era baixo 1 O meu desejo de morrer, durante a última tentativa de suicídio era moderado 2 O meu desejo de morrer, durante a última tentativa de suicídio era elevado

_____ SUBTOTAL PARTE 1

_____ SUBTOTAL PARTE 2

_____ PONTUAÇÃO TOTAL

Parte 2

6. 0 Eu tenho breves períodos de pensamento acerca de me matar, que passam rapidamente
1 Eu tenho períodos de pensamento acerca de me matar, que duram um tempo moderado
2 Eu tenho longos períodos de pensamento acerca de me matar

7. 0 Eu raramente ou apenas ocasionalmente penso acerca de me matar
1 Eu tenho pensamentos constantes acerca de me matar
2 Eu penso continuamente acerca de me matar

8. 0 Eu não aceito a ideia de me matar
1 Eu não aceito nem rejeito a ideia de me matar
2 Eu aceito a ideia de me matar

9. 0 Eu consigo conter-me de cometer suicídio
1 Eu estou incerto de que consigo conter-me de cometer suicídio
2Eu não consigo conter-me de cometer suicídio

10. 0 Eu não me mataria por causa da minha família, amigos, religião, danos possíveis de uma tentativa não sucedida, etc.
1 Eu estou algo preocupado acerca de me matar por causa da minha família, amigos, religião, danos possíveis de uma tentativa não sucedida, etc.
2 Eu não estou preocupado ou apenas um pouco acerca de me matar por causa da minha família, amigos, religião, danos possíveis de uma tentativa não sucedida, etc.

11. 0 As minhas razões para querer cometer suicídio são apontadas primariamente a influenciar outras pessoas, como a vingar-me de pessoas, fazer pessoas mais felizes, fazer prestarem-me atenção, etc.
1 As minhas razões para querer cometer suicídio não estão apenas apontadas a influenciar outras pessoas, mas também representam um meio de resolver os meus problemas
2 As minhas razões para querer cometer suicídio são baseadas primariamente em escapar aos meus problemas

12. 0 Eu não tenho um plano específico acerca de como me matar
1 Eu tenho considerado formas de me matar, mas não trabalhei os detalhes
2 Eu tenho um plano específico para me matar

13. 0 Eu não tenho acesso a um método ou a uma oportunidade para me matar
1 O método que eu usaria para cometer suicídio demora tempo, e eu realmente não tenho uma boa oportunidade para usar este método
2 Eu tenho acesso ou antecipo ter acesso ao método que eu escolheria para me matar e também tenho ou terei a oportunidade para o usar

14. 0 Eu não tenho a coragem ou a habilidade para cometer suicídio
1 Eu estou incerto de que tenho a coragem ou a habilidade para cometer suicídio
2 Eu tenho a coragem ou a habilidade para cometer suicídio

15. 0 Eu não espero fazer uma tentativa de suicídio
1 Eu estou incerto de que farei uma tentativa de suicídio
2 Eu estou certo de que farei uma tentativa de suicídio

16. 0 Eu não fiz quaisquer preparativos para cometer suicídio
1 Eu fiz alguns preparativos para cometer suicídio
2 Eu quase acabei ou completei os meus preparativos para cometer suicídio

17. 0 Eu não escrevi uma nota de suicídio
1 Eu pensei acerca de escrever uma nota de suicídio ou comecei a escrever uma, mas ainda não a completei
2 Eu completei uma nota de suicídio

18. 0 Eu não fiz quaisquer preparativos para o que acontecerá após eu ter cometido suicídio
1 Eu pensei acerca de fazer alguns preparativos para o que acontecerá após eu ter cometido suicídio
2 Eu fiz preparativos definitivos para o que acontecerá após eu ter cometido suicídio

19. 0 Eu não escondi o meu desejo de me matar das outras pessoas
1 Eu contive-me de contar às pessoas acerca de querer matar-me
2 Eu tentei esconder, ocultar, ou mentir acerca de querer cometer suicídio

Vá para o grupo 20.

ANEXO G

FAC-SÍMILE DA ESCALA DE DESESPERANÇA (BHS)

BHS

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 20 afirmações. Por favor, leia as afirmações cuidadosamente, uma por uma. Se a afirmação descreve a sua atitude na **última semana, incluindo hoje**, escureça o círculo com "C", indicando CERTO, na mesma linha da afirmação. Se a afirmação não descreve a sua atitude, escureça o círculo com "E", indicando ERRADO, na mesma linha da afirmação. **Por favor, procure ler cuidadosamente cada afirmação.**

1.	Penso no futuro com esperança e entusiasmo.	Ⓒ Ⓔ
2.	Seria melhor desistir, porque nada há que eu possa fazer para tornar as coisas melhores para mim.	Ⓒ Ⓔ
3.	Quando as coisas vão mal, me ajuda saber que elas não podem continuar assim para sempre.	Ⓒ Ⓔ
4.	Não consigo imaginar que espécie de vida será a minha em dez anos.	Ⓒ Ⓔ
5.	Tenho tempo suficiente para realizar as coisas que quero fazer.	Ⓒ Ⓔ
6.	No futuro, eu espero ter sucesso no que mais me interessa.	Ⓒ Ⓔ
7.	Meu futuro me parece negro.	Ⓒ Ⓔ
8.	Acontece que tenho uma sorte especial e espero conseguir mais coisas boas da vida do que uma pessoa comum.	Ⓒ Ⓔ
9.	Simplesmente não consigo aproveitar as oportunidades e não há razão para que consiga, no futuro.	Ⓒ Ⓔ
10.	Minhas experiências passadas me prepararam bem para o futuro.	Ⓒ Ⓔ
11.	Tudo o que posso ver à minha frente é mais desprazer do que prazer.	Ⓒ Ⓔ
12.	Não espero conseguir o que realmente quero.	Ⓒ Ⓔ
13.	Quando penso no futuro, espero ser mais feliz do que sou agora.	Ⓒ Ⓔ
14.	As coisas simplesmente não se resolvem da maneira que eu quero.	Ⓒ Ⓔ
15.	Tenho uma grande fé no futuro.	Ⓒ Ⓔ
16.	Nunca consigo o que quero. Assim, é tolice querer qualquer coisa.	Ⓒ Ⓔ
17.	É pouco provável que eu vá obter qualquer satisfação real, no futuro.	Ⓒ Ⓔ
18.	O futuro me parece vago e incerto.	Ⓒ Ⓔ
19.	Posso esperar mais tempos bons do que maus.	Ⓒ Ⓔ
20.	Não adianta tentar realmente obter algo que quero, porque provavelmente não vou conseguir.	Ⓒ Ⓔ

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados © 1991, a Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados © 1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo © Livraria e Editora Ltda.
BHS é um logotipo da Psychological Corporation.

ANEXO H

QUESTIONÁRIO DE TRAUMA NA INFÂNCIA (CTQ)

Nome: _____ Data:___/___/___

Entrevistador:_____

"Para cada questão, marque a resposta que melhor descreve como se sente." [Todos os participante devem completar o questionári por conta própria. Assistência pode ser fornecida se a pessoa tiver dificuldade em ler as questões.]

Antes dos 17 anos:	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.	O1	O2	O3	O4	O5
2. Eu sabia que havia alguém para me cuidar e proteger.	O1	O2	O3	O4	O5
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas como do tipo "estúpido(a)", "preguiçoso(a)", ou "feio(a)".	O1	O2	O3	O4	O5
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.	O1	O2	O3	O4	O5
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial e importante.	O1	O2	O3	O4	O5
6. Eu tive que usar roupas sujas.	O1	O2	O3	O4	O5
7. Eu me senti amado(a).	O1	O2	O3	O4	O5
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.	O1	O2	O3	O4	O5
9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.	O1	O2	O3	O4	O5
10. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.	O1	O2	O3	O4	O5
11. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.	O1	O2	O3	O4	O5
12. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.	O1	O2	O3	O4	O5

	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
13. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.	O1	O2	O3	O4	O5
14. Eu acredito que fui maltratado(a) fisicamente.	O1	O2	O3	O4	O5
15. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.	O1	O2	O3	O4	O5
16. Eu senti que alguém da minha família me odiava.	O1	O2	O3	O4	O5
17. As pessoas da minha família se sentiam unidas.	O1	O2	O3	O4	O5
18. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.	O1	O2	O3	O4	O5
19. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.	O1	O2	O3	O4	O5
20. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assisitir coisas sobre sexo.	O1	O2	O3	O4	O5

Antes dos 17 anos:	**Nunca**	**Poucas vezes**	**Às vezes**	**Muitas vezes**	**Sempre**
21. Alguém me molestou.	O1	O2	O3	O4	O5
22. Eu acredito que fui maltratado(a) emocionalmente.	O1	O2	O3	O4	O5
23. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.	O1	O2	O3	O4	O5
24. Eu acredito que fui abusado(a) sexualmente.	O1	O2	O3	O4	O5
25. Minha família foi uma fonte de força e apoio.	O1	O2	O3	O4	O5

10 APÊNDICES

APÊNDICE A

LISTA DE MEDICAMENTOS CONTRAINDICADOS COM TRAMADOL

• alvimopan • procarbazine • rasagilina • safinamide • selegilina • alfentanil • belladonna e opium • buprenorfina • butorfanol • codeina • ciclobenzaprina • dextromoramida • diamorfina • difenoxin hcl • diphenoxylate hcl • dipipanone • eluxadoline • fentanill • hidrocodoína • hidromorfina • idelalisiba • isocarboxazida • ivacaftor • levorfanol • linezolida • lorcaserin • meperidine • metadona		• metileno • morfina • nalbufine • opium • oxicodona • oximorfona • papaveretum • pentazocina • fenelzina • procarbazina • selegilina • sodium oxybate • sufentanil • tapentadol • tedizolid • tranilcipromins • valeriana • vilazodona • vortioxetina

APÊNDICE B

QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento
Divisão de Psiquiatria

Parte A - Questionário sociodemográfico

Nome: _____

Local/Nascimento: _____ RG: _____ CPF: _____

Idade: _____ DN: _____ Sexo: _____ Etnia: _____

Estado civil: _____ Nº de filhos: _____

Renda familiar: _____ Religião: _____

Escolaridade: _____ Emprego: _____

Suporte Familiar:_____

Peso (Kg):_____ Altura (m):_____IMC:_____

Tabagismo e/ou uso de outras substâncias:_____

Parte B - Caracterização da doença

Idade de início da depressão: _____

Duração do episódio atual: _____

Número de episódios prévios: _____

Tempo de doença: _____

Internação Psiquiátrica anterior: ( ) SIM ( ) Não

Sintomas Psicóticos atuais: ( ) SIM ( ) Não

Sintomas Psicóticos prévios: ( ) SIM ( ) Não

Ideação suicida: ( ) SIM ( ) Não

Tentativa de suicídio prévia: _____

Especificado do DSM do episódio depressivo atual: ( ) ansiosa ( ) mistas ( ) melancólica ( ) atípicas ( ) psicótica congruentes com o humor ( ) psicótica incongruentes com o humor ( ) catatonia

Medicação atual:_____

Medicação já utilizada:_____

História Familiar de depressão: ( ) SIM ( ) Não

História Familiar de transtorno psicótico: ( ) SIM ( ) Não

História Familiar de internação psiquiátrica: ( ) SIM ( ) Não

História Familiar de suicídio: ( ) SIM ( ) Não

História Familiar de outros transtornos psiquiátricos:_____

_____

Parte C - Histórico atual e pregresso de doenças infecciosas/inflamatórias

Especificar tipo e duração

Doenças alérgicas ( )

_____

Doenças autoimunes ( )

_____

Doenças infecciosas ( )

_____

Asma ( ) _____

Doença celíaca ( )

_____

Intolerância à lactose ( )

_____

Imunodeficiências ( )

_____

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E PARA A GUARDA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Nome da pesquisa: Indicadores clínicos e biológicos da eficácia do tramadol como adjunto ao tratamento farmacológico de transtorno depressivo maior

Pesquisador responsável: André Campiolo Boin - CREMESP: 174.892
Contato: (14) 98119-7006 ou email: andre.c.boin@gmail.com

1. Informações gerais ao voluntário

Você apresenta as características necessárias para a participação da pesquisa sobre um novo tratamento para Depressão grave. Além de verificar os sintomas de depressão, vamos fazer exames para investigar a presença de algumas substâncias indicadoras de depressão. Para tanto, precisaremos coletar amostras de sangue e de saliva.

Este estudo nos ajudará a entender melhor a causa e possíveis novos tratamentos para a depressão. Assim, gostaríamos de convidá-lo(a) para participar como voluntário(a) deste projeto.

Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte:

- Você está participando voluntariamente. Não é obrigatório participar;
- Você pode decidir desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem que isto mude o seu atendimento médico de rotina neste serviço de saúde.

Para que entenda melhor como será realizado esse estudo e como será a sua participação nele, preste atenção às informações abaixo. Sempre que quiser, pare a nossa leitura e tire suas dúvidas.

2. Justificativa e objetivo da pesquisa

A Depressão grave é uma doença que atinge milhões de pessoas no mundo inteiro. Mesmo a depressão sendo tão comum e possuindo diferentes formas de tratamento, atualmente, estes tratamentos apresentam demora em iniciar seus efeitos. Esta demora deixa o paciente em risco e/ou incapacitado de fazer suas atividades de rotina durante vários dias.

Neste estudo, desejamos testar se uma medicação chamada TRAMADOL pode servir como tratamento complementar, ou seja, se ela pode antecipar a melhora enquanto a medicação tradicional não apresenta seus efeitos.

Essa medicação já mostrou efeito que parece antidepressivo em modelos da Depressão feitos com animais de laboratório e há relato deste efeito em humanos.

Desejamos avaliar se este mesmo benefício ocorrerá em grupos maiores de pacientes adultos.

3. Os procedimentos que serão utilizados

Esse estudo terá duração aproximada de 3 meses, e sua participação ocorrerá em 3 etapas.

Rubrica pesquisador

Rubrica participante/responsável

A **PRIMEIRA ETAPA** será realizada no momento da internação no complexo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP-RP (Campus e Unidade de Emergência).

- Você passará por uma consulta com um psiquiatra no início da internação. Nesta consulta, você responderá a algumas perguntas para conhecermos as características da sua depressão e para sabermos se há algo que impeça sua participação no estudo, como outras condições de saúde ou uso de outras medicações;
- Você será convidado a preencher um questionário sobre características sociais, por exemplo, sua idade, sexo e anos de estudo;
- Você responderá a outros cinco questionários: o primeiro, para avaliação do nível de estresse; o segundo e o terceiro avaliarão a desesperança e os pensamentos de morte; o quarto explorará a gravidade dos sintomas depressivos; e o quinto será para caracterização do sono. A duração de aplicação de todos os questionários irá variar em torno de uma hora, mas este tempo poderá ser maior ou menor de acordo com a sua disposição para responder.
- Como parte da rotina de internação, serão coletados exames de sangue, para a avaliação dos componentes do sangue, como as células vermelhas (que transportam oxigênio) e as brancas (que fazem a defesa do organismo), e para a avaliação das funções hepáticas (isto é, do fígado) e renal (dos rins); também será realizado um exame de urina para avaliarmos se houve ou não uso recente de maconha ou cocaína. Assim, solicitaremos a sua permissão para ler os resultados destes exames no seu prontuário;
- Após essa avaliação, você será convidado a passar para a próxima etapa do estudo. Se você concordar em participar, você será sorteado para participar de um de dois grupos do estudo. Um dos grupos receberá o tramadol (em um total de 150 mg/dia) três vezes ao dia de 8 em 8 horas: manhã, tarde e noite; o outro grupo receberá comprimidos de placebo - que é uma substância sem nenhuma propriedade, ou seja, sem as características de medicação estudada – também duas vezes ao dia.
- Veja que o resultado do sorteio será secreto para você e também para todos os pesquisadores e médicos do estudo, ou seja: nenhum de nós saberá a qual grupo você pertence. Apenas um farmacêutico responsável pelos comprimidos saberá se a medicação estará ou não sendo utilizada, e ele poderá ser acionado caso julguemos necessário. Todos os comprimidos de cada grupo terão a mesma aparência.
- E atenção: os dois grupos permanecem com o tratamento já usado habitualmente.

A **SEGUNDA ETAPA** terá duração de 14 dias e acontecerá também durante a internação no complexo do Hospital das Clínicas.

- Você receberá uma cápsula da medicação ou do placebo três vezes por dia, pela manhã, tarde e à noite, nos 14 dias da internação.
- No dia 1, pediremos que você responda os questionários sobre a gravidade dos sintomas da depressão, e para caracterizar possíveis efeitos colaterais do tramadol.
- Você coletará saliva para avaliar o cortisol (um hormônio que pode variar conforme a depressão e o estresse), e um profissional da nossa equipe de pesquisa coletará amostra do seu sangue (4ml) para verificar moléculas, substâncias do sangue, que podem estar alteradas na depressão.
- **A coleta de saliva é um procedimento não invasivo, ou seja, não envolve corte ou perfuração, e pode ser feita em casa.**
- **A coleta de sangue será feita de veia superficial do braço por profissional qualificado da nossa equipe e será utilizado material livre de germes e descartável.**
- Nos dias 4 e 7, além dos questionários sobre a gravidade dos sintomas da depressão e da caracterização de possíveis efeitos colaterais do tramadol, pediremos que você responda os questionários sobre desesperança e ideação suicida. Ao longo da internação

você também será convidado a preencher um questionário para avaliar se passou por algum tipo de trauma na infância.

- No dia 14 (último dia de tramadol), além dos questionários mencionados, também pediremos que você responda os questionários sobre o sono e para avaliação do nível de estresse - logo após a coleta da saliva e do sangue. Neste mesmo dia, quando você receber alta, nós te entregaremos 4 tubos com algodão, chamados "salivettes", para que você colete a saliva em casa, como fez quando internado(a).
- As coletas de saliva durante a internação servirão de treino para que você as faça em casa.
- Assim, na alta, você receberá as instruções de como fazer a coleta em sua casa, e nós vamos te ensinar como guardar estes tubos.

A **TERCEIRA ETAPA** corresponderá ao período após a alta.

- Nos dias 21, 28 e 84 (último dia da pesquisa), pediremos que você responda aos mesmos questionários. Os retornos serão feitos com agendamento no ambulatório, segundo orientação do psiquiatra que acompanhará o seu caso.
- Para os dias 28 e 84 (último dia da pesquisa), um dia antes da consulta ambulatorial, você deverá coletar, na sua casa, a saliva para a dosagem do cortisol. Alguém da nossa equipe entrará em contato com você, por telefone, para lembrá-lo(a) da data agendada para a coleta da saliva e relembrá-lo a como guardar os salivettes.
- Por fim, no dia 84, será realizada a última coleta de sangue durante seu atendimento no serviço.

Em resumo, ao longo de todo o estudo, no decorrer das três etapas, teremos 8 contatos para aplicação dos questionários e demais coletas. Para esclarecê-lo(a) melhor, o **quadro abaixo** mostra os **dias de avaliação e o que será preciso fazer** em cada um deles.

Etapas	Dia	Procedimentos que serão utilizados	Medicação
Admissão	**0** (início)	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - Questionários - Exames admissionais de rotina	Antidepressivo***
Internação	**1**	- Questionários - Coleta de saliva e de sangue	Antidepressivo*** + (Tramadol ou Placebo)
	4	- Questionários	
	7	- Questionários	
	14*	- Questionários - Coleta de saliva e de sangue	
Após a alta	**21**	- Questionários (ambulatório)	Antidepressivo***
	28	- Questionários (ambulatório) - Coleta de saliva em casa (um dia antes)	
	84** (fim)	- Questionários e coleta de sangue (ambulatório) - Coleta de saliva em casa (um dia antes)	

* Último dia do tramadol.
** O final da pesquisa não encerra seu tratamento, este apenas será encerrado de acordo com o critério médico.
*** Antidepressivo usual, conforme necessidade/prescrição médica.

Rubrica pesquisador

Rubrica participante/responsável

4. Os desconfortos e riscos possíveis

Lembrando, a medicação tramadol será usada na dose de 150mg por dia durante 14 dias. Esse remédio já é utilizado em doses maiores (até 400 mg por dia) para tratamento de dor.

Ela é uma medicação já bastante conhecida e as contraindicações estão bem estabelecidas. E caso você apresente alguma contraindicação ao uso do tramadol, sua participação no estudo não será permitida.

Os efeitos colaterais mais comuns dessa medicação não são graves, e muitos deles podem melhorar com o tempo. Os efeitos colaterais mais comuns durante o tratamento com Tramadol são náusea e tontura, que ocorrem em mais de 10% dos pacientes. Também poderá ocorrer dor de cabeça, sonolência, constipação, boca seca, vômito, fadiga e sudorese. Lembramos que você estará internado durante a administração do Tramadol, portanto se vier a apresentar alguns destes efeitos, o médico responsável irá avaliá-lo(a). Assim, em caso de efeitos colaterais leves a moderados, uma avaliação médica será providenciada, e os riscos e benefícios de se continuar com o uso da medicação e participação no estudo serão avaliados. E medidas para melhora ou tratamento dos efeitos colaterais mencionados serão feitas, conforme necessário.

De forma geral, o tramadol é considerado uma medicação segura mesmo em altas doses, e o uso do placebo também não levará a riscos para a sua saúde. Sendo assim, consideramos que os riscos de participação neste estudo são mínimos.

Quanto aos questionários, acreditamos que eles são de fácil resposta e que a possibilidade de você ter algum desconforto ou ficar constrangido em respondê-los será minimizado pela presença e orientação de profissional tecnicamente qualificado, conhecedor do seu caso.

Lembramos que manteremos todos os seus dados em sigilo e apenas os pesquisadores envolvidos poderão conhecê-los para análises.

5. Os benefícios que esperamos obter

Não podemos garantir que você terá um benefício direto por participar deste estudo. Ele poderá contribuir para entendermos se é possível uma melhora mais rápida, parcial ou completa, dos sintomas da Depressão, diminuindo o sofrimento e o prejuízo funcional dos pacientes que apresentam, como você, esta doença. Além disso, caso o tratamento se mostre efetivo, essas informações irão auxiliar no conhecimento a respeito da neurobiologia, ou seja, como é o funcionamento do cérebro na Depressão.

6. Ressarcimento na participação

Por ser uma participação voluntária, não haverá nenhum tipo de pagamento por sua participação neste estudo. Mas nós conseguimos auxiliar com possíveis gastos com transporte e alimentação quando você precisar vir ao hospital para participar da pesquisa, no valor de R$ 30,00 por dia.

7. Considerações finais

Caso o tratamento proposto não leve a nenhuma melhora dos seus sintomas e você e/ou o pesquisador, após avaliação, considerem que outra forma de tratamento deva ser indicada, você será encaminhado(a) para um serviço que ofereça esse tratamento.

Esta pesquisa está vinculada ao biorrepositório associado ao presente projeto de pesquisa intitulado '**Indicadores clínicos e biológicos da eficácia do tramadol como adjunto ao tratamento farmacológico de transtorno depressivo maior**', criado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-FMRPUSP com o objetivo de guardar amostras de sangue e saliva para fins de investigação científica, visto que, a despeito dos avanços recentes na área, ainda existem limitações na nossa compreensão sobre as causas da depressão. Assim, gostaríamos de convidá-lo (a) a autorizar a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano, saliva e sangue, para fins de pesquisa e análise científica.

Conforme descrito e detalhado no quadro anterior, a coleta da saliva ocorrerá nos dias 1, 14, 28 e 84 da pesquisa, e a coleta do sangue nos dias 1, 14 e 84 da pesquisa. Para coletar a saliva você deverá pegar um chumaço de algodão que estará dentro de um tubo plástico, colocar este chumaço na boca e mastigá-lo até umedecê-lo bem. Para a coleta de sangue, ressaltamos que será puncionada uma veia superficial do braço por profissional qualificado da nossa equipe e que será utilizado material livre de germes e descartável. Ressaltamos, ainda, que a saliva será usada para avaliar os níveis de cortisol, e o sangue será usado para dosar mediadores inflamatórios (citocinas), ambos são potenciais marcadores biológicos que podem variar conforme a depressão e o estresse. Após coletado e processado, o material será guardado em biorrepositório no Laboratório Multiusuário da FMRPUSP, localizado no Prédio da Cirurgia Experimental, piso térreo, (Telefone: 16 - 3315-0576), onde as amostras serão armazenadas por um período máximo de cinco anos. Os pesquisadores responsáveis pela equipe se comprometem a identificar as amostras e os dados coletados de modo que garanta o seu sigilo e a sua confidencialidade, para isso as suas amostras de sangue e saliva serão identificadas por meio de codificação numérica, de modo que sejam garantidos o sigilo e a confidencialidade.

Quanto ao material, em cada ocasião serão coletados 5 ml de sangue (equivalente a 1 colher de chá) e 2 ml de saliva (equivalente a 1 colher e café). A coleta de sangue superficial faz parte do serviço de rotina, em geral a quantidade de 5 ml não oferece risco, porém, caso ocorra qualquer tipo de mal-estar, a equipe do ambulatório estará apta para atendê-lo(a). Para a coleta de saliva não há maiores riscos além do desconforto de mastigar o chumaço de algodão que inicialmente estará seco; todavia, deve-se tomar cuidado para não engasgar com o chumaço, embora o formato do mesmo seja seguro, pois suas dimensões foram pensadas/fabricadas especificamente para a coleta de saliva.

Sua participação é voluntária, tendo liberdade de aceitar ou não que sua amostra seja guardada, sem risco de qualquer penalização ou prejuízo no atendimento que lhe for prestado. O (A) Sr. (a) também tem o direito de retirar seu consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado a qualquer momento.

Solicitamos, também, os dados de contato do(a) senhor(a), para que seja possível encontrá-lo(a) posteriormente. Através dos contatos, garantimos fornecer as informações de seu interesse, além de receber eventuais benefícios provenientes do estudo com seu material biológico. Também solicitaremos sua autorização, se necessário, para o descarte do material armazenado. Pois, dentro do prazo previsto (de até cinco anos), o material coletado poderá ser descartado caso haja perda de estabilidade biológica devido ao manuseio ou processamento.

Declaramos para os devidos fins que a cada a nova pesquisa o Sr.(a) será contatado para a utilização do seu material biológico armazenado neste biorrepositório e, também, a nova pesquisa será submetida à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) institucional e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Caso concorde em participar deste estudo, pedimos que assine ao fim deste documento após reafirmamos os direitos abaixo relacionados:

1. A garantia de receber resposta para qualquer dúvida sobre as etapas do tratamento estudado, riscos, benefícios e de outras situações relacionadas à pesquisa. Você pode entrar em contato com os responsáveis pelo estudo listados abaixo.

2. A liberdade de retirar o seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem que isso traga qualquer prejuízo à continuidade do seu tratamento.

3. A segurança de que não será identificado(a) e que será mantido o caráter confidencial de suas informações.

4. O compromisso de que lhe será prestada informação atualizada durante o estudo, ainda que isto possa afetar a sua vontade de continuar dele participando.

5. O compromisso de que será devidamente acompanhado(a) e assistido(a) durante todo o período de sua participação no projeto, bem como a garantia da continuidade do seu tratamento após a conclusão da pesquisa.

6. A garantia de que uma via deste documento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) permanecerá com você, assinada e rubricada por você e por mim em todas as páginas impressas.

7. Consentimento para guarda de material: Pedimos a você permissão para que o sangue e a saliva sejam guardados por até cinco anos, visto que o próprio estudo e outros que têm sido feitos podem trazer novos conhecimentos sobre o assunto e pode haver necessidade de realização de novos testes com o material guardado. No entanto, novos testes somente serão realizados após aprovação do novo projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP que decidirá se você deverá ser convocado(a) ou não para autorizar os novos testes. Você será informado(a) dos resultados dos novos testes que possam ser feitos, caso eles apresentem alguma alteração em relação a valores normais esperados.

8. Caso você tenha algum dano em relação a sua saúde em função da realização do estudo, lhe será oferecido acompanhamento clínico no Hospital das Clínicas, no ambulatório de responsabilidade da professora orientadora da pesquisa. Além disso, nada o impedirá de recorrer às leis vigentes no país.

9. Se você quiser esclarecer qualquer dúvida sobre a ética na realização desta pesquisa, você também poderá fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa* que garante as boas práticas de pesquisa além de zelar pelo cumprimento do que é descrito neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

*Um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é composto por um grupo de pessoas que são responsáveis por supervisionarem pesquisas em seres humanos que são realizadas na instituição e tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar da mesma. O CEP do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto é localizado no subsolo do hospital e funciona de segunda a sexta-feira, das 8:00 às 17:00hs, telefone de contato (016) 3602-2228.

Rubrica pesquisador

Rubrica participante/responsável

Orientadora	Pesquisador responsável	Comitê de Ética em Pesquisa-HCRP
Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben CREMESP: 63638 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP-USP Avenida Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: (16) 3602-2607	André Campiolo Boin CREMESP: 174.892 Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP-USP Avenida Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: (14) 98119-7006 Email: andre.c.boin@gmail.com	Avenida dos Bandeirantes, 3900 CEP: 14049-900 Fone: 16 3602-2228 E-mail: cep@hcrp.usp.br Horário de funcionamento: Segunda à sexta: 8h às 17h.

Solicitamos seus dados de contato e sua assinatura, tendo recebido as informações acima, para confirmação de aceitação de participação. Também afirmamos que uma via deste documento, devidamente assinada e rubricada, será entregue ao senhor (a).

Dados do participante:

Nome:_____,RG:_____,
Endereço: _____, nº_____,
Bairro _____, cidade _____, telefone _____

_____ Data: ___/____/___
Assinatura do participante

Nome e documento de identificação da testemunha imparcial	Assinatura Data: ____/___/____
Nome e documento de identificação do responsável legal (quando necessário)	Assinatura Data: ____/___/_____
Nome do pesquisador responsável pela coleta	Assinatura Data: ____/___/_____

APÊNDICE D

PROTOCOLO PARA COLETA DE SANGUE – MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

NÚMERO DA COLETA:_____

DATA E HORA DA COLETA: _____

DADOS DO PARTICIPANTE

✓ Nome - (iniciais): _____

✓ Sexo: f ( ) m ( )

✓ Idade: _____

✓ Grupo de pesquisa: _____

✓ Telefones de contato: _____

REGISTRO DA COLETA DE SAGUE

✓ Responsável pela coleta: _____

✓ Responsável pela centrifugação: _____

✓ Data e hora da centrifugação:_____

✓ Responsável pela identificação e armazenamento: _____

✓ Data e hora da identificação e armazenamento: _____

COMORBIDADE ATUAL (infecção ou outras):

SIM ( ) NÃO ( )

Se sim, descrever: _____

FARMACOLOGIA UTILIZADA (ATUAL):

MEDICAMENTO	DOSE DIÁRIA	DATA DE INÍCIO	REGULARIDADE DE USO

Intercorrências na coleta ou na centrifugação, ou outras observações:

_____

_____

APÊNDICE E

LISTA DE CHECAGEM E PROTOCOLO DE COLETA DO CORTISOL SALIVAR

Você precisará colher sua saliva no dia ___/___/____ nos seguintes momentos:

T1 - Logo ao acordar, **ANTES DE LEVANTAR-SE DA CAMA**.
T2 - **30 minutos** após acordar

Então, se você, por exemplo, acordou às 8 horas, você deverá colher a saliva na cama, antes de se levantar e depois às 8:30 h.

Para colher a saliva, você deve abrir o tubo contendo algodão (salivette), pegar o algodão que está dentro dele e mastigá-lo até umedecê-lo bem. Os tubos estarão identificados como **T1** e **T2**.

- ➢ Na coleta **T1** (ao acordar), é muito importante que você a realize na cama, antes de levantar-se. Assim, no dia anterior à coleta, não se esqueça de deixar o salivette ao seu alcance para que você possa pegá-lo ainda na cama.

Para a coleta **T2** você deverá seguir as seguintes orientações antes da coleta:

- ➢ Faça higiene da boca com bochecho com água por três vezes, não escovar os dentes antes da coleta e não usar enxaguante de boca.
- ➢ Entre a primeira e segunda saliva não fume, coma ou beba outra coisa que não seja água.
- ➢ Não faça tarefas estressantes uma hora antes da coleta, por exemplo: exercício físico, avaliações, limpeza forçada da casa, lavar ou passar roupa.
- ➢ Após a coleta preencha a segunda folha com data, horário de coleta e número do salivette (T1 ou T2).

Terminada a coleta guarde os salivettes no congelador, até o dia seguinte quando deverá levar os salivettes na visita ambulatorial. Por favor, durante o transporte dos salivettes, lembre-se de mantê-los protegidos do contato direto com o sol e demais fontes de calor.

Qualquer dúvida ligue para (14) 98119-7006 (André)

Protocolo de Coleta do Cortisol Salivar

Nome (sigla):_____

Data da Coleta: ____/_____/_____ Grupo de Pesquisa: _____

Medicações em uso: _____
_____
_____

Hora:

T1. Ao acordar: _____

T2. 30 minutos após acordar: _____

Fez a primeira coleta antes de levantar-se da cama: ( ) sim ( ) não

Antes da coleta de 30 minutos, após o acordar (T2), você:

✓ Fez higienização bucal? ( ) sim ( ) não

✓ Escovou os dentes? ( ) sim ( ) não

✓ Comeu ou bebeu (exceto água)? ( ) sim( ) não

✓ Fumou? ( ) sim ( ) não

✓ Realizou atividade estressante? ( ) sim ( ) não

Se você tiver alguma observação que ache importante, por favor, coloque abaixo:
_____
_____
_____

Apenas para mulheres:

✓ Está fazendo uso de anticoncepcional? ( ) sim ( ) não

Se estiver fazendo uso de anticoncepcional, qual o nome?

_____

✓ Você está menstruada? ( ) sim ( ) não

Se não estiver menstruada, faz quantos dias que terminou sua última menstruação?

_____

✓ Por favor, geralmente seu ciclo menstrual dura quantos dias: _____

✓ Estas questões não se aplicam, pois já está na menopausa? ( )Sim ( )Não

APÊNDICE F
MANIFESTAÇÃO DE ANUÊNCIA DE ANÁLISE EM LABORATÓRIO DE ENDOCRINOLOGIA

Ribeirão Preto, 28 de novembro de 2018.

Ref. Manifestação de anuência de análise em Laboratório de Endocrinologia

Prezada Profa. Dra.,

Venho, por meio desta, manifestar minha anuência para uso da infraestrutura e recurso humano do Laboratório de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, sob minha coordenação - para análise de amostras do projeto de pesquisa *"Indicadores clínicos e biológicos da eficácia do tramadol como adjunto ao tratamento farmacológico de transtorno depressivo maior"*, cujo pesquisador responsável é o médico André Campiolo Boin e que está sob sua orientação.

Como descrito no projeto de pesquisa que será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRPUSP, fica acordado o processamento de 640 amostras de cortisol salivar de 80 pacientes inclusos em ensaio clínico randomizado controlado por placebo.

Ainda, manifesto o conhecimento de que os recursos materiais para a coleta de dados, kit de análise *Salimetrics cortisol* e eventuais itens de consumo para procedimentos de dosagem serão custeados pelos pesquisadores acima mencionados.

Profa. Dra. Paula Condé Lamparelli Elias
Coordenadora do Laboratório de Endocrinologia
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP

Dra. Paula C. L. Elias
Médica Endocrinologista
CRM 68889-SP

Ilma. Sra.
Profa. Dra. Cristina Marta Del-Ben
Professora Associada do Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo

APÊNDICE G
SOLICITAÇÃO DE CRIAÇÃO DE BIORREPOSITÓRIO

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Ribeirão Preto, 30 de novembro de 2018.

Ref. Solicitação de criação de biorrepositório

Prezada Senhora Coordenadora,

Venho, por meio desta, solicitar a autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (HCFMRPUSP), para a criação de biorrepositório associado ao projeto de pesquisa *"Indicadores clínicos e biológicos da eficácia do tramadol como adjunto ao tratamento farmacológico de transtorno depressivo maior"*, submetido a este CEP.

Esse biorrepositório ficará sob minha responsabilidade, Profa. Dra. Cristina Marta Del Ben, professora associada do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento (FMRPUSP). Afirma-se que o chefe do referido Departamento, subescrito abaixo, está ciente e de acordo com a criação do mesmo.

A criação do biorrepositório tem como objetivo o armazenamento de amostras de sangue periférico e saliva de pacientes em episódio depressivo grave, sem sintomas psicóticos, para fins de investigação científica, visto que, a despeito dos avanços recentes na área, ainda existem limitações da nossa compreensão da etiologia deste transtorno.

Nosso esforço em estudar o efeito adjunto de tramadol em uma amostra de casos de pacientes em episódio depressivo grave oferecerá oportunidade de ampliar o conhecimento sobre a interação de sistemas complexos como o de hormônios relacionados ao estresse, como o cortisol, e dos agentes infecciosos e imunoinflamatórios, e a ausência de resposta terapêutica dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) no início do tratamento.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

Serão armazenadas, durante o período máximo de cinco anos, amostras de aproximados 15 ml de sangue (5 ml por coleta) e 16 ml de saliva (2 ml por coleta) por voluntário recrutado após a aprovação pelo CEP do projeto de pesquisa correspondente.

O armazenamento feito no Laboratório Multiusuário da FMRPUSP. E será realizado da seguinte forma: após aceite em participar da pesquisa e autorização da coleta e guarda de sangue e saliva, e com a coleta feita com material descartável apropriado e com execução e/ou orientação feita por profissional experiente:

(1) o sangue será centrifugado, por 10 minutos, a 3500 rpm, em temperatura de 4° C. O soro será separado em alíquotas de 500 µl e estas, armazenadas em freezer a menos 70° C, e para a quantificação de citocinas e de proteína C-reativa de interesse serão utilizados 50 µl do soro por meio do método imunoenzimático ELISA, conforme as instruções do fabricante.

(2) as amostras de saliva serão centrifugadas a 3.000 rpm durante 10 minutos e armazenadas a -30° C. As alíquotas de saliva (25 µL) serão submetidas em uniplicata ao método de ELISA (Expanded Range High Sensitivity Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit). A centrifugação e a dosagem do cortisol salivar serão feita no Laboratório de Endocrinologia da FMRP-USP (documento de manifestação de concordância incluído no processo apresentado ao CEP).

Fica sob a minha responsabilidade a coleta, o armazenamento, a catalogação, a sistematização de guarda e o uso do material estocado. Aqui, reafirmo meu compromisso em identificar as amostras e os dados coletados por meio de codificação numérica, de modo que o sigilo e a confidencialidade dos voluntários sejam garantidos.

Toda coleta e armazenamento de material serão precedidas por *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido com solicitação de consentimento de Guarda de Material*, assinado pelo voluntário ou responsável pelo material a ser armazenado. E, ainda que os resultados previstos não tenham aplicação clínica direta, serão coletados dados para permitir possibilidade de contato com os doadores para fornecimento de informação de interesse.

Declaro que conheço e me comprometo a seguir as resoluções do CNS vigentes no país referentes às normas éticas de pesquisa (Resolução 466/2012) e de criação e utilização de biobancos/biorrepositórios (Resolução nº 441/ 2011).

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento

E declaro ainda que a pesquisa a ser feita com o material condiciona-se à aprovação do CEP desta instituição e, se for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Profa. Dra. Cristina Marta Del Ben
Professora associada do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP

Profa. Dra. Cristina Marta Del Ben
Depto. de Neurociências e Ciências do Comportamento
FMRP/USP

Ciência e concordância da chefia do Departamento:

Prof. Dr. José Alexandre de Souza Crippa
Chefe do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto USP

Prof. Dr. José Alexandre de S. Crippa
Chefe do Depto de Neurociências e Ciências do Comportamento
13/12/18

Ilma. Sra.
Dra. Márcia Guimarães Villanova
MD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
Universidade de São Paulo