



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA - MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERSONALIDADE E O POLIMORFISMO
5HTTLPR DO GENE TRANSPORTADOR DE SEROTONINA EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DE PÂNICO**

CLÁUDIA WACHLESKI

Porto Alegre, junho de 2007.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PSIQUIATRIA - MESTRADO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE PERSONALIDADE E O POLIMORFISMO
5HTTLPR DO GENE TRANSPORTADOR DE SEROTONINA EM
PACIENTES COM TRANSTORNO DE PÂNICO**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
como requisito parcial para obtenção do título
de Mestre em Psiquiatria.**

CLÁUDIA WACHLESKI

Orientadora: Prof^a.Dr^a. Gisele Gus Manfro

Co-Orientadora: Prof^a.Dr^a. Sandra Leistner Segal

Porto Alegre, junho de 2007.

Agradecimentos

À Gisele Gus Manfro, pela confiança, oportunidade e disponibilidade, que proporcionou meu crescimento pessoal e profissional junto ao seu grupo de pesquisa, meus sinceros agradecimentos.

À Sandra Segal, por me abrir as portas para o instigante e desafiador mundo da genética.

À nossa equipe de pesquisa, por todo aprendizado e agradável convivência: Letícia Kipper, Ana Carolina Seganfredo, Elizeth Heldt, Luciano Isolani, Mariana Torres, Marina Dorneles, Angela Paludo, Andréa Tocchetto, Ana Paula Salgado, Jandira Acosta e Jair Segal.

Ao Giovanni Salum e a Carolina Blaya, pela incansável colaboração e empenho na realização deste trabalho: muito obrigado!

Aos meus pais, pelo amor, exemplo e incentivo: a vocês devo tudo o que sou.

Ao Nando, por todo amor, estímulo e companheirismo que alegram e iluminam a minha vida.

À Jacque, irmã e amiga sempre presente, pela importância que tens na minha vida e nas minhas conquistas.

Aos queridos amigos Fernando Elias Machado José e Andrea Lazzaron, pela força, carinho e incentivo: quando crescer quero ser como vocês!

Aos pacientes, pela disponibilidade em contribuir para o avanço da pesquisa científica.

Ao CNPQ e ao FINE que auxiliaram de forma efetiva a concretização deste projeto.

Lista de Abreviaturas

5 HT	Serotonina
5HTTLPR	Serotonin Transporter Linked Polymorphic Region
APA	Associação Psiquiátrica Americana
CID	Classificação Internacional das Doenças
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais
OMS	Organização Mundial de Saúde
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
PROTAN	Programa de Transtornos de Ansiedade
GABA	Ácido- γ -aminobutírico
IMAO	Inibidor da Monoaminoxidase
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
CGI	Impressão Clínica Global
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory
DSQ	Defense Style Questionnaire
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire
TCI	Temperament and Character Inventory
TP	Transtorno do Pânico
DM	Depressão Maior
AG	Agorafobia
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
FS	Fobia Social
ED	Evitação de Dano
BN	Busca de Novidade

DG	Dependência de Gratificação
P	Persistência
C	Cooperatividade
AD	Auto Direcionamento
AT	Auto Transcendência
?	Dúvida
L	Mentira
F	Erro
K	Correção
Hs	Hipocondria
D	Depressão
Hy	Histeria
Pt	Desvio Psicopático
MF	Masculinidade-Feminilidade
Pa	Paranóia
Pt	Psicastenia
Sc	Esquizofrenia
Ma	Hipomania
Si	Introversão-extroversão

Resumo

Personalidade e temperamento têm sido frequentemente associados aos transtornos de ansiedade. Considerando a predisposição e vulnerabilidade, os traços de personalidade têm sido investigados como um possível fenótipo intermediário aos transtornos de ansiedade em estudos de genética. Pacientes com Transtorno de Pânico (TP) apresentam elevados escores em Evitação de Dano (ED), temperamento caracterizado por Cloninger como timidez e comportamento inibido para novos estímulos, e neuroticismo, quando comparados com indivíduos sem patologia psiquiátrica, mesmo na fase assintomática da doença. O polimorfismo da região promotora do gene transportador de serotonina (5HTTLPR) tem sido investigado em estudos de associação, evidenciando forte correlação com neuroticismo. Recentemente, evidenciou-se que a forma longa do polimorfismo 5HTTLPR possui uma variação gênica (Lg) que está ligada à diminuição de sua expressividade. O presente trabalho teve como objetivo investigar a associação entre o temperamento, a personalidade e os fatores genéticos no TP.

Na primeira etapa deste estudo participaram 135 pacientes com TP emparelhados por sexo e idade com 135 controles sem transtorno psiquiátrico avaliados através do M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian version 5.0.0 – DSM IV) – uma entrevista estruturada que avalia de modo padronizado os principais transtornos psiquiátricos do Eixo I, de acordo com os critérios do DSM-IV. Para avaliação da personalidade foi utilizado o *Temperament and Character Inventory* (TCI). Uma sub-amostra deste estudo (n=67) também foi avaliada através do *Minnesota Multiphasic Personality*

Inventory (MMPI). Pacientes com TP apresentaram maiores escores na escala de temperamento ED e menores escores nas escalas de caráter Auto Direcionamento (AD) e Cooperatividade (C) quando comparado ao grupo controle. Uma correlação positiva entre o temperamento de ED do TCI e as escalas da tríade neurótica (Histeria, Depressão, Hipocondria) do MMPI foi encontrada, sugerindo que esses constructos se referem, ao menos em parte, a características de personalidade intercambiáveis.

Em uma segunda etapa, este estudo avaliou a associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR no sistema trialélico e traços de personalidade neuróticos (tríade neurótica Hs, D, Hy - MMPI) em 67 pacientes caucasóides com TP em remissão. O critério de remissão para este estudo foi CGI (Clinical Global Impression) ≤ 2 e ausência de ataques de pânico. A personalidade foi avaliada através do MMPI, com a classificação dos escores em patológico (≥ 70), alto (de 55 à 69) e normal ou baixo (≤ 54). Os genótipos dos pacientes foram agrupados pelo nível de expressividade: Baixa Expressividade (SS, SLg e LgLg), Expressividade Intermediária (SLa, LgLa) e Alta Expressividade (LaLa). Não houve desvio significativo do equilíbrio de Hardy Weinberg ($\chi^2=0.52$, $df=1$, $p=0.471$). De acordo com a classificação trialélica, a distribuição dos alelos nestes pacientes foi: S 58 (43.3%), Lg 17 (12.7%) e La 59 (44.0%). Não houve diferenças significativas nas escalas do MMPI entre as diferentes classificações dos genótipos e nas análises dos alelos nesse estudo. Esse estudo conta com algumas limitações, entretanto, representa um dos primeiros estudos de genética a investigar a associação do polimorfismo 5HTTPLR e traços de personalidade em pacientes com TP em uma amostra brasileira. No futuro, amostras maiores serão necessárias para excluir influências menores

do gene nesses traços, assim como outros polimorfismos e a utilização de outros constructos deverão ser considerados na caracterização de um fenótipo herdável no TP.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1 – Versão em Inglês

Figure 1. TCI Scores between Controls and Patients stratified by MD 83

Artigo 1 – Versão em Português

Figura 1. Escores do TCI entre Controles e Pacientes estratificados por DM 107

LISTA DE TABELAS

Artigo 1 – Versão em Inglês

Table 1. Differences in temperament and character scales of TCI between patients and controls	81
Table 2. Correlation between TCI scales and MMPI scales	82

Artigo 1 – Versão em Português

Tabela 1. Diferenças nas escalas de temperamento e caráter do TCI entre pacientes e controles	105
Tabela 2. Correlação entre as escalas do TCI e do MMPI	106

Artigo 2 – Versão em Inglês

Table 1. Comparison between means of the MMPI scales within biallelic genotype	130
Table 2. Comparison between means of the MMPI scales within biallelic reclassification and low expression allele	131

Artigo 2 – Versão em Português

Tabela 1. Comparação entre médias nas escalas do MMPI com genótipo bialélico	153
Tabela 2. Comparação entre médias das escalas do MMPI com reclassificação alélica e presença do alelo de baixa expressão	154

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	IV
Resumo	VI
Lista de Figuras	VIII
Lista de Tabelas	IX
1 INTRODUÇÃO	3
1.1 Conceito e Apresentação Clínica	4
1.2 Epidemiologia	5
1.3 Critérios Diagnósticos	6
1.4 Etiologia	6
1.4.1 Herdabilidade em Estudos de Gêmeos e de Família	7
1.5 Curso e prognóstico	10
2 PERSONALIDADE E TRANSTORNO DO PÂNICO	12
2.1 Modelo Psicobiológico de Personalidade	13
2.2 Transtorno de Personalidade no Transtorno do Pânico	17
2.2.1 Neuroticismo e Transtorno do Pânico	18
3 Polimorfismo do Gene Transportador de Serotonina 5HTTLPR	21
3.1 Polimorfismo 5HTTLPR no Transtorno do Pânico	22
3.2 Polimorfismo 5HTTLPR na Personalidade	26
4 Instrumentos de Avaliação	29
4.1 Escala Wechsler de Inteligência para adultos - WAIS-R	30
4.2 Temperament and Character Inventory – TCI	30
4.3 Minnesota Multiphasic Personality Inventory - MMPI	32
5 ESCALAS CLÍNICAS	34
6 OBJETIVOS	38
6.1 Geral	38
6.2 Específicos	38
7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	39
8 REFERÊNCIAS	40
9 ARTIGOS	59
9.1 Artigo 1 - Versão em Inglês	60
9.2 Artigo 1 - Versão em Português	84

9.3 Artigo 2 - Versão em Inglês	109
9.4 Artigo 2 - Versão em Português	132
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	155
11 ANEXOS	156

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Pânico (TP) é caracterizado pela presença de ataques de pânico espontâneos e recorrentes, seguidos por pelo menos um mês, de preocupação persistente em relação a ter um novo ataque (ansiedade antecipatória), suas conseqüências, e por uma significativa alteração comportamental em função dos ataques. Esse transtorno é freqüentemente complicado por evitação fóbica de locais ou situações em que previamente ocorreu um ataque de pânico ou de onde é difícil escapar ou obter ajuda no caso de ocorrer um novo ataque (APA, 2002).

Estudos epidemiológicos relatam uma prevalência ao longo da vida entre 1,5 a 3,5% para o TP, com um predomínio em mulheres duas a três vezes maior do que em homens. Os transtornos de ansiedade estão entre os mais prevalentes diagnósticos psiquiátricos no Brasil, sendo que, em Porto Alegre, a prevalência é de 9,6% (Almeida et al., 1992). O TP inicia-se mais comumente no início da idade adulta ou entre a terceira e quarta década de vida, mas pode desenvolver-se em qualquer idade (Kessler et al., 1994). Em função da grande utilização dos serviços hospitalares, perda da produtividade do indivíduo e diminuição da sua qualidade de vida, pode ser considerado um problema de saúde pública (Marshall, 1997).

Diversos fatores têm sido implicados na etiologia do TP, dentre eles fatores biológicos, genéticos, psicossociais, cognitivo-comportamentais e psicodinâmicos.

O presente trabalho tem como objetivo estudar a associação entre o temperamento, a personalidade e os fatores genéticos no TP.

1.1 Conceito e Apresentação Clínica

O TP, como uma entidade nosológica individual, teve seu surgimento a partir do DSM III (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtorno Mental), em 1980. O TP foi definido como “o início súbito de uma intensa preocupação, medo ou terror, freqüentemente associado com sentimentos de catástrofe iminente”, acompanhados de sintomas físicos e afetivos. Estes critérios foram mantidos no DSM III-R, de 1987 (Barlow & Cerny, 1999). O reconhecimento pelo DSM IV de que o ataque de pânico também pode ocorrer fora do TP foi uma evolução importante em relação ao diagnóstico (Marshall, 1997).

O TP é uma entidade nosológica distinta presente dentro dos quadros clínicos de transtornos de ansiedade. Nestes quadros clínicos, a ansiedade é o sintoma predominante e é considerada patológica, podendo produzir respostas de comportamento estereotipado, como evitação e agorafobia.

De acordo com o DSM IV-TR (APA, 2002), o paciente com TP apresenta ataques de pânico freqüentes e graves, associados ao desenvolvimento de ansiedade antecipatória, levando a um comportamento fóbico e evitativo. Quando esse comportamento se acentua, o paciente torna-se agorafóbico. A agorafobia, por sua vez, consiste no medo que o paciente experimenta quando está em locais ou situações das quais possa ser difícil sair ou obter auxílio no caso de ocorrer um ataque de pânico. Como resultado há restrições quanto a viagens, freqüentar lugares públicos, multidões ou o surgimento da necessidade de companhia para sair de casa (Katon, 1991).

Entretanto, segundo a classificação diagnóstica descrita no CID 10 (Classificação Internacional das Doenças – 10ª edição), quando o ataque de pânico ocorre apenas na presença de uma situação fóbica estabelecida, ele é considerado como uma expressão da gravidade desta fobia, à qual deve ser dada a precedência diagnóstica. O TP deve ser o diagnóstico principal somente na ausência de fobia (OMS, 1993).

1.2 Epidemiologia

A prevalência do TP durante toda a vida, com ou sem agorafobia, situa-se entre 1 e 2% na maioria dos estudos, embora seja de 3,5% em amostras comunitárias. As taxas de prevalência anual estão entre 0,5 e 1,5%. Cerca de um terço, até metade dos indivíduos diagnosticados com TP em amostras comunitárias também tem agorafobia, embora uma frequência muito superior desse transtorno seja encontrada em amostras clínicas (APA, 2002).

O TP geralmente manifesta-se no final da adolescência ou início da idade adulta quando definições e escolhas se processam e, devido à doença, podem ser afetadas. Acomete duas a três vezes mais o sexo feminino do que o masculino (Kessler et al., 1994).

O TP pode, então, ser considerado uma entidade freqüente e questão de saúde pública, uma vez que o uso dos serviços primários pelos portadores deste transtorno é três vezes maior que o da população em geral (Roy-Byrne et al., 1999). Entre os pacientes com transtornos de ansiedade, são justamente os com TP que mais utilizam os recursos de saúde e que apresentam o maior custo social (Mccuster et al., 2000).

1.3 Critérios Diagnósticos

Segundo o DSM IV-TR (APA, 2002) e a Classificação Internacional das Doenças, 10^a edição (CID 10, 1993), o TP caracteriza-se pela presença de ataques recorrentes e inesperados, que atingem o pico máximo em até 10 minutos e são acompanhados por uma sensação de medo iminente ou urgência para escapar, em que pelo menos um dos ataques foi seguido pelo período mínimo de 1 mês com uma (ou mais) das seguintes características:

- preocupação persistente com a possibilidade de ter um novo ataque;
- preocupação com as implicações do ataque e suas conseqüências (perda do controle, ter um “ataque cardíaco”, ou “enlouquecer”);
- alteração significativa no comportamento em função dos ataques.

De acordo com os critérios estabelecidos nas publicações acima citadas, os ataques de pânico não ocorrem como uma conseqüência de efeitos fisiológicos diretos de alguma substância ou condição médica, assim como não são sintomas de outro transtorno mental como fobia social, fobia simples, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse pós-traumático ou ansiedade de separação (APA, 2002).

Para o diagnóstico, segundo o DSM IV-TR, o paciente deve ter vivenciado ataques espontâneos, embora com o desenvolvimento da doença, os ataques possam vir a ser situacionais.

1.4 Etiologia

Diversos são os fatores que têm sido implicados na etiologia do TP, dentre eles fatores biológicos, genéticos, psicológicos, cognitivos e ambientais

(Katon,1991; Goddard & Charney, 1997; Heuvel et al.,2000). A seguir veremos como os fatores genéticos e temperamentais, objetos de estudo deste trabalho, estão envolvidos na gênese do TP.

1.4.1 Herdabilidade em Estudos de Gêmeos e de Família

Evidências sugerem que o TP no adulto pode ser a manifestação de uma vulnerabilidade constitucional subjacente ou diátese para ansiedade, que é herdada geneticamente e expressa de forma variável ao longo da vida (Pollack & Smoller, 1995).

Comportamento Inibido foi descrito por Gray (1996) como um substrato neuro-anatômico da ansiedade promovido pelo sistema límbico e disparado por ameaças ou estímulos novos. Caracteriza-se por uma tendência a timidez, evitação e comportamento reservado em situações novas ou não familiares (Kagan et al., 1988), apresentando uma herdabilidade superior aos transtornos de ansiedade conforme um recente estudo de meta-análise (Hetema et al., 2001). Crianças com comportamento inibido apresentam maiores taxas de ansiedade e esta aumenta com a idade, sugerindo uma diátese de ansiedade subjacente que tem sua expressão aumentada no decorrer do tempo (Biederman et al., 1990). As crianças filhas de pais com TP manifestam mais comportamento inibido (Rosenbaum et al., 1988), e pais de crianças com comportamento inibido têm maiores índices de transtorno de ansiedade na infância e vida adulta, sugerindo que o comportamento inibido está relacionado a uma predisposição familiar para os transtornos de ansiedade, particularmente TP e fobia social (Rosembaum et al., 1991,1993).

Os dados retrospectivos de pacientes adultos com TP evidenciam uma ligação entre as condições de ansiedade psicopatológica na infância e na vida adulta (Pollack et al., 1996, Manfro et al., 2002). Em um estudo de Pollack et al. (1996) foi observado que 54% dos pacientes com TP apresentavam história de ansiedade de separação, ansiedade generalizada e fobia social na infância. A presença destes transtornos na infância parece não exercer influência na remissão do TP, porém estavam relacionados com a presença de agorafobia, evitação e comorbidades que são determinantes críticos de cronicidade.

Um estudo de família caso-controle, realizado por Biederman et al. (2001a) em crianças com alto risco para TP e Depressão Maior (DM), avaliou pais com TP com comorbidade de DM (n= 179) e sem comorbidade de DM (n=29). Pais com TP (com ou sem comorbidade de DM) representaram um maior risco para TP e agorafobia em sua prole, enquanto pais com DM (n=59) sem comorbidade com TP indicaram maior risco para fobia social, DM, transtorno de comportamento disruptivo e pobre funcionamento social, comparado com o grupo controle (n=113). Este estudo confirma uma específica agregação familiar para TP, mas não para outros transtornos de ansiedade. Transtorno de ansiedade de separação na infância foi associado com TP e DM nos pais, mas não foi confirmada uma específica associação entre história de ansiedade de separação na infância e TP ou agorafobia em adultos.

Um estudo longitudinal controlado de seguimento por cinco anos acompanhou crianças com alto e baixo risco para TP e DM derivadas do estudo anterior. Os dados deste estudo foram coletados no baseline (n=278) e aproximadamente cinco anos depois (n= 219). TP parental foi associado com maior risco para uma ampla extensão de transtornos de ansiedade nesta prole,

enquanto DM parental foi associada com maior risco para DM e transtorno de comportamento disruptivo. Esse estudo confirmou que o alto risco para desenvolver psicopatologia na amostra de crianças continuou com a entrada na adolescência (Biederman et al., 2001b, 2006a). Ansiedade de separação foi mais evidentemente associada com TP do que com DM nos pais, corroborando dados de estudos anteriores que referem a ansiedade de separação como um antecedente para o TP ou agorafobia (Lipsitz et al., 1994; Manfro et al., 2002).

Em outra recente publicação derivada da amostra citada anteriormente de crianças com alto e baixo risco para TP, relatou-se que fobia social e ansiedade de separação nos pais foram responsáveis pelos mesmos transtornos na prole, independente de parentes com TP ou DM. Neste estudo, fobia social na prole foi associada mais claramente com fobia social nos pais do que com TP ou DM, não corroborando achados anteriores que relacionam o temperamento de comportamento inibido e fobia social em crianças com alto risco para TP (Biederman et al., 2006b).

Um recente estudo de Hettema et al. (2005) avaliando mais de 5000 gêmeos do “*Virgínia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders*” investigou os fatores de risco genéticos e ambientais dos transtornos de ansiedade em homens e mulheres. Os dados foram analisados através de uma análise genética multivariada. O modelo continha dois fatores comuns a todos os transtornos de ansiedade, em cada um dos domínios dos fatores de risco. Os resultados indicaram o primeiro fator genético elevado em TAG, TP e Agorafobia, enquanto o segundo fator mostrou-se elevado em duas Fobias Específicas, e Fobia Social foi intermediariamente influenciada por ambos fatores genéticos. Os autores apontam neste estudo, a existência de um

grupo de genes que aumenta o risco para o desenvolvimento de um fenótipo intermediário comum - tal como um traço de personalidade ansioso – que interagindo com genes modificadores ou eventos de vida estressantes pode ser o fator precipitante de um ou mais transtornos de ansiedade. O subjacente padrão de risco pode ser compreendido como fatores genéticos derivados de dois grupos de genes que aumentam o risco para duas classes de transtornos de ansiedade (TAG, TP e AG vs FE) e podem ter seu risco aumentado através das experiências de vida, com impacto variável dependendo do transtorno (Hettema et al., 2005).

Um estudo de meta-análise sobre a epidemiologia genética dos transtornos de ansiedade incluiu cinco estudos de família em TP. Todos os cinco estudos confirmaram a agregação familiar do TP, mostrando uma significativa associação entre TP e probandos e entre TP e parentes de 1º grau. O *Odds ratio* dos cinco estudos foi 5.0 sugerindo fortemente o componente familiar para TP. Três estudos de gêmeos incluídos na meta-análise também evidenciam o papel dos fatores genéticos na etiologia do TP, atribuindo de 30-40% da variância total na herdabilidade. Este estudo também sugere que os genes afetam similarmente homens e mulheres, quando os dados dos estudos são combinados, com uma herdabilidade estimada em 48% (Hettema et al., 2001).

1.5 Curso e prognóstico

As pesquisas têm demonstrado que o TP, em geral, tem um curso crônico (Pollack & Marzol, 2000; Carpiniello et al., 2002; Andersch & Hetta, 2003). Alguns pacientes podem apresentar episódios da doença com anos de

intervalo em remissão, enquanto outros podem ter sintomas graves contínuos. Mesmo com a confirmação da efetividade dos tratamentos farmacológicos e cognitivo-comportamentais para o TP, muitos são os pacientes que seguem sintomáticos ou que apresentam recaídas ou remissão parcial da doença. Alguns estudos naturalísticos de seguimento evidenciaram que, após 6 a 10 anos de tratamento, cerca de 30% dos pacientes estão assintomáticos, 40 a 50% estão melhores, mas ainda sintomáticos, e 20 a 30% apresentam-se iguais ou piores. Outros estudos de seguimento mostraram que o TP pode apresentar um curso crônico em até 88% dos pacientes (APA, 2002; Gorman, 2000; Starcevic et al., 1998; Roy-Byrne et al., 1999; Pollack, 1990). Em outros estudos, dependendo da metodologia e variáveis avaliadas, 30 a 80% dos pacientes encontravam-se em remissão de 6 meses a 7 anos após tratamento. Uma revisão de estudos publicados avaliando a resposta a longo prazo do tratamento do TP apontou para o fato de que, embora a maioria dos pacientes tivesse melhorado com o tratamento, relativamente poucos pacientes experimentaram uma remissão total e persistente. Cerca de 50% dos pacientes continuavam a apresentar ataques de pânico após um ano do início do tratamento, enquanto dois terços permaneciam com evitações e 50% permaneciam com prejuízo no funcionamento (Roy-Byrne & Cowley, 1995; Pollack & Marzol, 2000).

Dentre os fatores apontados como contribuintes para a cronicidade dos sintomas, estão os seguintes: comorbidades com outros transtornos de ansiedade, comorbidade com depressão, transtornos de personalidade e fatores psicodinâmicos, presença de transtornos de ansiedade na infância e

abuso de substâncias, dentre outros (Pollack, 1990; Black et al., 1994; Manfro et al., 1996; Rosenbaum et al., 1996; Lecrubier, 1998).

Os pacientes com TP têm uma percepção empobrecida de sua saúde física e das suas condições emocionais, e apresentam um aumento do risco para abuso de álcool, problemas financeiros e de relações interpessoais. Muitos estudos têm demonstrado o impacto negativo do TP no funcionamento físico, social e o prejuízo na qualidade de vida (Pollack & Marzol, 2000). As variáveis preditivas mais consistentes de pobre qualidade de vida em pacientes com TP são os sintomas ansiosos e depressivos (Carrera et al., 2006).

2 PERSONALIDADE E TRANSTORNO DO PÂNICO

Personalidade e temperamento são frequentemente apresentados como sintomatologia crônica sub-sindrômica, considerados muito próximos à subjacente diátese dos transtornos de humor e ansiedade (Cassano et al., 1997; Cloninger, 1986). Dentro desta perspectiva, personalidade tem sido apontada como: 1. um fator de vulnerabilidade e predisposição para os transtornos de Eixo I; 2. parte de um *spectrum*, em que personalidade e ansiedade compartilham uma comum etiologia genética e/ou ambiental; 3. consequência de início precoce ou de diagnóstico duradouro de transtornos de Eixo I; 4. um fator com uma etiologia independente, que modifica a sintomatologia de Eixo I e/ou é modificado pelos sintomas agudos (Ozkan & Altindag, 2005; Brandes & Bienvenu, 2006; Hettema et al., 2006; Johnson et al., 2006).

Dentro do modelo de predisposição e vulnerabilidade, os traços de personalidade são vistos como um fator etiológico para o desenvolvimento dos transtornos de angústia, podendo prover uma disposição geral para vários transtornos a partir de fatores etiológicos comuns (Cassano et al., 1997). Estudos indicam que a variação individual do componente herdável da personalidade está estimada acerca de 50% da variância total dos traços de personalidade (Bouchard, 1994; Lake et al., 2000). Por outro lado, estudos que investigaram a personalidade em TP indicam a presença de fatores de risco genéticos compartilhados, o que pode sugerir uma associação entre essas duas condições (Hettema et al., 2006). Desta forma, na tentativa de ampliar o conhecimento entre traços de personalidade dimensionais e transtornos mentais, medidas alternativas têm sido utilizadas visando uma mais ampla compreensão da etiologia destas condições (Bienvenu et al., 2001).

2.1 Modelo Psicobiológico de Personalidade

Com base em estudos de família, de gêmeos e neurobiológicos sobre a organização funcional das redes cerebrais que regulam o condicionamento clássico em animais e humanos, Cloninger (1987) apresentou uma teoria biosocial da personalidade. O modelo de Cloninger (1993) dividiu a personalidade em dois componentes: o *temperamento*, que engloba os traços de determinação hereditária, identificando diferenças geneticamente herdadas às respostas individuais ao perigo, novidade e gratificação; e o *caráter*, que engloba os traços moldados ao longo do desenvolvimento, resultantes das experiências de aprendizagem propiciadas por diferentes influências ambientais.

Cloninger (1986) descreveu Evitação de Dano (ED) como um constructo que avalia um temperamento similar ao comportamento inibido em adultos, mediado pela influência poligênica na função serotoninérgica. Pessoas com altos escores de evitação de dano demonstram preocupação pessimista com futuros problemas, comportamento evitativo, medo de incertezas, timidez com estranhos e alta fatigabilidade (Cloninger, 1987).

Estudos de caso-controle em pacientes com TP têm confirmado que estes apresentam a escala de temperamento de ED elevada em relação a controles normais (Marchesi et al., 2006; Wiborg et al., 2005; Kennedy et al., 2001; Ampollini et al., 1997, 1999; Saviotti et al., 1991; Battaglia et al., 1998). Assim como pacientes com transtorno de personalidade do *cluster C*, comorbidade freqüente em pacientes com TP, apresentam elevados escores na escala de ED (Ampolini et al., 1997; Svrakic et al., 1993, 2002).

Um estudo avaliando temperamento em pacientes com TP (sem agorafobia) e TAG procurou confirmar o modelo desenvolvido por Cloninger (1986) sobre os tipos de ansiedade, que foram subdivididos em ansiedade “cognitiva” e “somática”. Pacientes que apresentavam alta Busca de Novidade (BN), baixa Dependência de Gratificação (DG) e baixa ED foram hipoteticamente associados para ter “predisposição para ansiedade somática crônica”, e pacientes com elevada ED, baixa DG e baixa BN foram hipoteticamente associados para ter “ansiedade cognitiva crônica”. Os pacientes foram avaliados na fase aguda e após o tratamento. Pacientes com TP e pacientes com TAG apresentaram altos escores em ED (quando comparados com pessoas saudáveis) e não distinguiram quanto ao “perfil” de ansiedade. Os escores de ED diminuíram após o tratamento, e os autores

referem que este pode ser um estado dependente nos pacientes com TP e TAG, que estaria relacionado à fase aguda destes transtornos (Starcevic et al., 1996).

Por outro lado, embora estudos demonstrem que os escores da escala de ED diminuem após o tratamento farmacológico em paciente com TP, estes permanecem elevados comparados ao grupo controle, indicando que ED pode ser um quadro pré-mórbido subjacente aos transtornos ansiosos (Marchesi et al., 2006).

Na mesma direção, um recente estudo de caso-controle investigando o estilo defensivo e dimensões da personalidade em sujeitos com transtornos de ansiedade e transtorno depressivo utilizando o *Defense Style Questionnaire* (DSQ) e o *Tridimensional Personality Questionnaire* (TPQ) relatou que todos os sujeitos com diagnóstico de eixo I apresentaram altos escores de ED em relação ao grupo controle. Uma positiva correlação entre altos escores em ED e estilo defensivo imaturo foi encontrada. Os autores sugerem que eixo I e eixo II podem possuir uma comum diátese, enquanto os diferentes padrões de sintomas podem estar relacionados às influências familiares, ambientais e outras experiências (Kennedy et al., 2001).

De acordo com o modelo psicobiológico de Cloninger, combinações específicas de traços de temperamento distinguem diferentes transtornos de eixo I e eixo II, assim como o mesmo padrão de comorbidade foi previsto para ocorrer quando os diferentes transtornos têm como fator antecedente o mesmo temperamento (Cloninger, 1990, 1993; Svrakic et al., 1993, 2002). Dentro desta perspectiva, diferentes sub-tipos de transtornos de personalidade foram definidos em termos de variáveis de temperamento, enquanto a presença ou

ausência de transtornos de personalidade foi referida em termos das dimensões de caráter (Cloninger, 1993, Bayon et al., 1996; Svrakik et al., 2002).

Um estudo de caso-controle realizado por Bataglia et al (1996) utilizando o TPQ em pacientes psiquiátricos e pessoas saudáveis investigou os traços de temperamento propostos por Cloninger (1987) e os padrões de comorbidade entre eixo I e eixo II. Transtornos de personalidade foram diagnosticados em 65,2% da amostra de pacientes, sendo que a maioria (59,8%) apresentava dois ou mais transtornos de personalidade. Esse estudo confirmou a hipótese de que a comorbidade entre eixo I e eixo II é causada pela junção de diferentes dimensões de temperamento. Para cada *cluster* dos transtornos de personalidade, específicos temperamentos foram observados. Para o isolamento e indiferença dos pacientes do *cluster A*, foi encontrado baixa Dependência de Gratificação; para a impulsividade do *cluster B*, elevada Busca de Novidade; e para a inibição do *cluster C*, elevada Evitação de Dano. Embora não tenha sido encontrada uma significativa associação entre um diagnóstico de eixo I e um diagnóstico de eixo II, a análise de variância mostrou que estes dois níveis de descrição são sistematicamente relacionados. Os autores sugerem, com base nos resultados deste estudo, que dimensões de temperamento explicam os padrões de comorbidade observadas entre transtornos psiquiátricos do eixo I e do eixo II. Referem que comorbidades psiquiátricas não são resultados de confusão de diagnóstico, de chance de co-ocorrência ou de causas não específicas, mas que estas surgem de previsíveis padrões de interação entre específicas dimensões de temperamento.

2.2 Transtorno de Personalidade no Transtorno do Pânico

Diversos autores apontam para a importância clínica dos transtornos de personalidade, uma vez que a psicopatologia de Eixo II parece afetar adversamente a resposta ao tratamento de algumas condições, como TP, indicando um provável curso crônico deste transtorno. As taxas de transtornos de personalidade em pacientes com TP situam-se entre 30 a 65% e esta comorbidade pode ter um impacto negativo no tratamento (Dammen et al., 2000; Latas et al., 2000; Marchesi et al., 2005; Albert et al., 2006; Marchesi et al., 2006). Dentre os tipos de transtornos de personalidade frequentemente associados ao TP, destacam-se os transtornos do *cluster* “ansioso” do DSM (Stein et al., 1993; Ampolini et al., 1999; Dammen et al., 2000).

Um estudo longitudinal realizado por Pollack & cols., utilizando o PDQ-R (*Personality Diagnostic Questionnaire – Revised*), encontrou uma prevalência de 40% para, pelo menos, um Transtorno de Personalidade em pacientes com TP, especialmente os do *cluster* C. Estes pacientes apresentaram menores taxas de remissão dos sintomas e maior probabilidade para comorbidade com outro transtorno de ansiedade. As características de medo e de inibição, presentes em vários pacientes com TP deste estudo, apresentaram-se primariamente na infância, fazendo parte de um estilo de caráter marcado por dependência, evitação, timidez, relações interpessoais tumultuadas e baixa auto-estima (Pollack et al., 1990).

Um estudo de Ozkan & Altindang (2005), sobre a comorbidade de transtorno de personalidade em pacientes com TP, avaliou 122 pacientes (com e sem AG). A avaliação clínica foi realizada através de entrevista estruturada para o eixo I e eixo II do DSM IV. Neste estudo, as taxas de comorbidade

encontradas foram de 80,3% para o eixo I e 33,9% para o eixo II. Os pacientes que possuíam comorbidade com transtorno de personalidade apresentaram ansiedade mais severa, depressão, sintomas de agorafobia, idade de início precoce e níveis mais baixos de funcionamento, confirmando que a comorbidade com transtornos de personalidade aumenta a severidade clínica do TP.

Ampolini et al. (1999), em um estudo de caso-controle investigando temperamento e características de personalidade em pacientes com TP, DM e ambas as condições (TP/DM), referem que os pacientes tiveram escores mais altos em ED e DG e alta prevalência nos transtornos de personalidade (principalmente *cluster* C e B). Os autores propõem que elevada ED e DG estariam associadas a uma comum tendência hereditária de responder intensamente a estímulos aversivos e de recompensa, aumentando a suscetibilidade para desenvolver um quadro de ansiedade crônica e/ou depressão. Entretanto, embora pacientes com TP e DM possuam similar característica de temperamento neste estudo, eles apresentaram diferentes padrões de transtornos de personalidade. Pacientes com TP apresentaram altas taxas de transtorno de personalidade histriônica e pacientes com DM apresentaram altas taxas de transtorno de personalidade obsessiva-compulsiva. Os autores atribuem ao ambiente familiar e ao aprendizado social as diferenças nos eixos I e II dos transtornos mentais, se uma comum diátese biológica entre estes transtornos for reconhecida.

2.2.1 Neuroticismo e Transtorno do Pânico

Neuroticismo refere-se a uma tendência para emoções e experiências negativas e baixa tolerância ao stress. Indivíduos com alto neuroticismo tendem a sentirem-se rapidamente ansiosos, tristes, com raiva, tímidos e mais vulneráveis que aqueles com baixo neuroticismo (Brandes & Bienvenu, 2006). Traços de personalidade do cluster ansioso (isto é, evitação, dependência e obsessivo-compulsivo) são particularmente comuns nos sujeitos da população geral com transtornos de ansiedade (Grant et al., 2005).

Nessa direção, estudos confirmam que pacientes com TP apresentam altos escores de neuroticismo mesmo na fase assintomática da doença (Hettema et al., 2005; Kipper et al., submetido), indicando que este pode ser um fator de suscetibilidade aos transtornos de personalidade e síndromes clínicas. Assim como estudos longitudinais e de seguimento referem que traços de personalidade prospectivamente apontam o início de transtornos de ansiedade (Brandes & Bienvenu, 2006). Ademais, a herdabilidade, tanto do neuroticismo como do TP são muito semelhantes, variando em torno dos 50% (Lake et al., 2000; Hettema et al., 2001). Aproximadamente 69% da correlação entre neuroticismo e TP se devem a fatores de risco genéticos compartilhados, o que pode sugerir uma associação entre essas duas condições (Hettema et al., 2006).

Um estudo de Andrews et al (1990) analisou padrões de comorbidade dos transtornos neuróticos e escores de neuroticismo em uma sub-amostra do *Australian Twin Registry* (n=892) e uma amostra clínica de pacientes com TP (n=165), encontrando que altos escores de neuroticismo foram preditores dos transtornos internalizantes diagnosticados nos pacientes.

Um recente estudo de Hettema et al. (2006) avaliando uma amostra de mais de 9000 gêmeos, derivada do estudo populacional “*Virginia Adult Twin Study of Psychiatric and Substance Use Disorders*”, investigando a relação entre neuroticismo e o risco para transtornos internalizantes, apontou que o neuroticismo foi avaliado usando a forma curta do *Eysenck Personality Questionnaire* e os transtornos internalizantes foram avaliados de acordo com os critérios do DSM-III-R, com algumas alterações em relação ao tempo de doença (TAG) e duração dos ataques de pânico. Para a análise dos dados foi utilizada uma análise genética multivariada, que decompõe a correlação destes fenótipos dentro de componentes genéticos e ambientais. Os resultados deste estudo sugerem que fatores genéticos subjacentes ao neuroticismo são amplamente compartilhados com os fatores genéticos que influenciam o risco para os transtornos internalizantes. Enquanto os fatores genéticos compartilhados são responsáveis por uma substancial soma de comorbidades entre os transtornos internalizantes, os fatores ambientais são apenas modestamente relacionados com esses fenótipos. Neste estudo, os fatores genéticos compartilhados com neuroticismo obtiveram destaque nesta correlação, com uma importante implicação na identificação de genes candidatos para transtornos ansiosos e depressivos. Através deste estudo, a relação entre neuroticismo e transtornos de ansiedade é ampliada. Os autores indicam o neuroticismo como um candidato a endofenótipo em estudos de genética para os transtornos internalizantes.

Brandes & Bienvenu (2006) com base em estudos longitudinais e de seguimento referem que traços de personalidade prospectivamente apontam o início de transtornos de ansiedade. Dentro dessa perspectiva, diagnósticos

“sub-limiais” ou “sub-clínicos” de transtornos mentais vêm sendo investigados. Indivíduos com diagnósticos “menores” sofrem um impacto em sua qualidade de vida e funcionamento similar àqueles com diagnóstico de transtornos mentais. Quando ignorados clinicamente, carregam o risco de progressão da morbidade, com o aumento da utilização dos serviços de saúde (Magruder e Calderone, 2000).

Nessa direção, um estudo prospectivo, epidemiológico e psiquiátrico, conduzido em uma grande amostra derivada do *Netherland Mental Health Survey and Incidence Study* (NEMESIS), investigou a forma sub-limiar do TP, comparando pacientes com TP e pacientes com sub-TP e pacientes sem TP (independente de outro diagnóstico psiquiátrico). Os critérios utilizados para o diagnóstico do TP consistiam nos critérios do DSM-III-R e o limiar para a saúde mental consistia na ausência de ataques de pânico. O grupo com sub-TP foi definido por, pelo menos, uma experiência de intenso medo (no 1º ano da entrevista) em uma situação em que a maioria das pessoas não iria ficar amedrontada. Esta experiência não poderia ser atribuída a uma causa orgânica, devendo ser acompanhada por, pelo menos, 4 dos 13 sintomas para TP do DSM-III-R. Nos fatores de risco analisados, neuroticismo apresentou significativa associação ($p=0,001$) com sub-TP e com TP, obtendo maior escore neste último grupo. Enquanto que, o grupo que não apresentava TP não obteve associação com neuroticismo (Batelaan et al., 2007).

3 Polimorfismo do Gene Transportador de Serotonina 5HTTLPR

A disfunção do sistema serotoninérgico tem sido relacionada a diversas doenças, como enxaqueca, epilepsia, transtornos de humor, comportamento

suicida e transtornos de ansiedade (Inada et al., 2003; Caspi et al., 2003; Segal et al., 2006; Li & He, 2007). Considerada como um dos neurotransmissores mestres, a serotonina desempenha vários papéis no neuro-desenvolvimento, assim como no funcionamento e plasticidade do cérebro adulto (Lesch, 2001). Devido a determinante magnitude e duração do sinal sináptico, o transportador de serotonina (5-HTT) possui um papel chave na regulação da neurotransmissão serotoninérgica (Lesch & Mossner, 1998) e está sendo considerado como um interessante candidato em estudos de associação neuropsiquiátricos.

O gene transportador da serotonina (5-HTT), localizado no cromossomo 17q11.1-q12 (Handley, 1995) codifica uma proteína de membrana integral que desempenha um papel na recaptação deste neurotransmissor na fenda sináptica. Neste gene, existem dois polimorfismos sendo pesquisados: um VNTR, que corresponde a um número variável de repetições em *tandem* no intron 2 (Lesch et al., 1994), e o polimorfismo de tamanho de repetição (RFLP – *restriction fragment length polymorphism*), que corresponde a uma inserção/deleção de 44 pb na região promotora deste gene (5-HTTLPR), originando 2 alelos (l- *long* e s-*short*). O alelo “l”, constituído de 528 pares de base, vem sendo relacionado a uma transcrição de duas a três vezes mais eficiente do gene transportador de serotonina quando comparado ao alelo “s” de 484 pares de base (Lesch et al., 1996; Caspi et al., 2003;). Isso significa que o alelo “s” seria menos ativo, resultando numa captação em níveis menores de serotonina na fenda sináptica.

3.1 Polimorfismo 5HTTLPR no Transtorno do Pânico

A origem neurobiológica e bioquímica do TP é relacionada com a função da serotonina (Maron et al., 2005; Maron e Shlik, 2006), e tanto o excesso quanto a falta desse neurotransmissor em algumas regiões cerebrais pode estar associado ao TP (Versiani et al., 2002). Além disso, a boa resposta desses pacientes aos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e a ocorrência de ataques de pânico após a administração de agonistas serotoninérgicos resultou na indicação de que uma disfunção nesse sistema esteja envolvida na gênese do TP (Inada et al., 2003; Versiani et al., 2002).

Autores têm relacionado duas hipóteses opostas para esclarecer o TP pela disfunção serotoninérgica. A primeira delas é o excesso ou a hiperatividade de 5-HT, em que se acredita que os pacientes com TP têm um nível aumentado de 5-HT liberado ou uma hipersensibilidade nos receptores pós-sinápticos. A segunda hipótese é a do déficit ou baixa-atividade serotoninérgica. Os autores propõem que, em uma particular região cerebral, a matéria cinzenta periaquedutal (MCP) exerceria um papel inibitório, e um déficit de 5-HT poderia participar da fisiopatogenia do pânico (Deakin & Graeff 1991; Graeff, 2003, 2004),

Vários estudos fornecem suporte para a hipótese do déficit do 5HT, demonstrando a eficácia dos ISRS no tratamento para TP (Gorman, 1997; Pollack et al., 1998; den Boer, 1998; Sheehan, 1999; Manfro et al., 2000; Blaya et al., 2007). Estudos clínicos têm demonstrado que as medicações que aumentam a disponibilidade sináptica de 5-HT, tais como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), são efetivos no tratamento do TP. Há a necessidade de aumentar a disponibilidade sináptica de 5-HT, podendo inclusive haver um aumento da ansiedade no início do tratamento.

Nessa direção, estudos têm sido realizados para investigar a disfunção serotoninérgica no TP e muitos deles analisaram o polimorfismo 5-HTTLPR, com dados bastante contraditórios. Alguns estudos apontaram uma associação com o alelo S (Ishiguro et al., 1997; Ohara et al., 1998), enquanto uma grande parte dos estudos não encontrou associação alguma entre este polimorfismo e TP (Deckert et al., 1997; Sand et al., 2000; Martinez-Barrondo et al., 2005; Olesen et al., 2005). Achados em direção oposta também foram encontrados, com resultados positivos para o genótipo LL e TP (Maron et al., 2004, 2005).

Ohara et al. (1998) realizaram um estudo caso-controle de associação em pacientes com transtorno de ansiedade (incluindo TP) encontrando uma frequência maior do alelo S em pacientes (81,7%) comparado ao grupo controle (74,5%), corroborando a hipótese que o alelo S está associado a traços de ansiedade (Lesch et al., 1996). Um outro estudo de caso-controle realizado por Ishiguro et al. (1997) avaliou uma amostra de japoneses com TP (com ou sem agorafobia) e um grupo constituído por pessoas sem patologia psiquiátrica. A frequência do alelo S em pacientes e controles foi bastante elevada, sem diferença significativa entre as duas amostras, não havendo uma associação positiva entre o TP e o alelo S nesse estudo. Entretanto, embora no estudo de Ohara et al. (1998) tenha-se encontrado uma associação positiva entre o alelo S e TP, nos dois estudos acima, a frequência do alelo S encontrada em japoneses foi bastante elevada em comparação à frequência encontrada em caucasianos (Lesch et al., 1996), o que pode estar relacionado a fatores étnicos, como evidenciado em estudos posteriores (Nakamura et al., 2000).

Em outra direção, Maron et al. (2004) concluíram que mulheres saudáveis com genótipo LL são mais sensíveis ao ataque de pânico induzido por CCK-4 do que aquelas que possuíam o alelo S. Enquanto outro estudo que avaliou a resposta à medicação em pacientes com TP constatou que mulheres com o alelo L tiveram melhor resposta aos ISRS (Perna et al., 2005). Os autores explicam estes resultados de acordo com o papel dual do sistema 5-HTT nos circuitos neuronais da ansiedade e nos ataques de pânico.

Maron et al. (2005) realizaram um estudo de caso-controle em pacientes com TP e uma amostra de voluntários sem patologia psiquiátrica. Foram incluídos pacientes com comorbidade com DM (53%), transtorno de humor bipolar (17%) e outros transtornos de ansiedade (3%), e excluídos pacientes com outros transtornos psiquiátricos. Pacientes e controles apresentaram uma significativa diferença na distribuição do polimorfismo, com o genótipo LL e o alelo L sendo mais frequentes nos pacientes. Comparações realizadas de acordo com a classificação funcional de Lesch et al (1996) de genótipos (LL vs. SS e SL), indicaram uma significativa diferença entre o grupo total de TP e controles, e entre TP com Agorafobia e controles, em uma direção contrária aos estudos que encontraram uma associação entre o alelo S e os traços de ansiedade.

Uma recente meta-análise incluindo estudos observacionais de caso-controle em TP e o polimorfismo 5HTTLPR foi realizada em nosso meio. Este estudo analisou 19 artigos, dentre esses, 9 foram incluídos no estudo (n= 1025 e controles=1568). Nenhuma associação entre TP e o 5-HTTLPR foi encontrada neste estudo de meta-análise (OR=1,10). Os autores referem algumas limitações, como o tamanho amostral, que pode ter sido insuficiente

para avaliar um polimorfismo com tamanho de efeito pequeno e a etnia, apontada como uma possível variável confundidora (Blaya et al., 2007).

3.2 Polimorfismo 5HTTLPR na Personalidade

Lesch et al. (1996) relataram que o polimorfismo 5-HTTLPR é responsável por 3-4% da variabilidade da população no neuroticismo. Indivíduos com ambos genótipos, s/s ou s/l, teriam mais características de neuroticismo do que pessoas com o genótipo l/l. Esses resultados sugerem que o alelo s, relacionado com menor recaptção de serotonina, estaria associado com traços de ansiedade e depressão. Alguns estudos de replicação conseguiram reproduzir os achados anteriores, encontrando uma associação entre o alelo curto do 5-HTTLPR e medidas de personalidade relacionadas à ansiedade (Katsuragi et al. 1999; Murakami et al.,1999; Osher et al.,2000; Melke et al.,2001). Entretanto, alguns estudos subseqüentes que objetivaram replicar esses achados em populações de pessoas normais não encontraram associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e neuroticismo (Flory et al., 1999; Umekage et al.,2003; Lang et al., 2004; Munafò et al.,2004).

Um estudo de caso-controle realizado por Jacob et al. (2004), investigou a associação do polimorfismo 5HTTLPR com neuroticismo, avaliado através do Inventário de Personalidade NEO, e o temperamento de ED avaliado através do TPQ, em pacientes com transtorno de personalidade (n=320) e voluntários sem doença psiquiátrica (n=281). Neste estudo, não foi encontrada nenhuma diferença entre a distribuição genotípica do 5HTTLPR e pacientes do *cluster B* e do *cluster C* comparados entre si e com o grupo controle. Entretanto, o subgrupo de pacientes do *cluster C* que carregavam o alelo curto do 5HTTLPR exibiram mais altos escores de neuroticismo e ED do que aqueles pacientes

que não carregavam. Os autores referem que a freqüente comorbidade entre o *cluster C*, os transtornos de ansiedade e os transtornos afetivos, juntamente com as evidências para um fator genético comum, sugerem que entre os diferentes transtornos de personalidade, a predisposição para o *cluster C* é mais fortemente influenciada pelos fatores ambientais. Corroborando com estes dados e salientando a complexa inter-relação da genética com o ambiente, Hariri et al. (2002) demonstraram que indivíduos que possuem um ou dois alelos S do 5HTTLPR possuem uma hiper-responsividade da amígdala a estímulos adversos, ocasionando uma “sensibilidade aumentada” para os fatores ambientais em indivíduos que possuem a forma curta do polimorfismo 5HTTLPR.

Um estudo de caso-controle investigou a associação entre as escalas do MMPI e o polimorfismo 5HTTLPR em pacientes com transtorno afetivo (n=114), pacientes com algum transtorno do *spectrum* esquizofrênico (n=110) e pessoas sem doença psiquiátrica (n=124). Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre os genótipos nas escalas de desvio psicopático, paranóia e esquizofrenia em pacientes com transtorno afetivo e na escala de esquizofrenia em sujeitos normais. Em ambas amostras, indivíduos com genótipo SS apresentaram baixos escores destas escalas, corroborando com os achados de Lesch et al (1996), que relacionaram pessoas com altos escores de ansiedade a uma tendência de comportamento convencional e socializado (Golimbet et al.,2003).

Duas meta-análises realizadas por Sen et al. (2004) e Schinka et al. (2004), sobre traços de ansiedade e o polimorfismo 5-HTTLPR incluíram estudos que analisaram neuroticismo através do Inventário de Personalidade

NEO, ED através do TCI/TPQ e também outros inventários. Uma forte associação entre a forma curta do 5-HTTLPR e neuroticismo - avaliado através do NEO - foi encontrada quando se realizou uma análise estratificada pelo tipo de inventário, com resultados negativos para ED e também para os outros inventários.

Entretanto, em outro estudo de meta-análise (Munafo et al., 2004), os resultados encontrados foram em direção oposta. Um significativo efeito foi encontrado quando comparados os genótipos LL vs SS e o temperamento de ED do TCI/TPQ ($p=0,0024$), mas não entre o neuroticismo avaliado através do NEO. Estes resultados contraditórios demonstram uma forte variação de acordo com o tipo de inventário utilizado, indicando a necessidade de maiores investigações na correlação entre os constructos que avaliam personalidade. Neste estudo, foi realizado um teste para o modelo de ação genética recessiva com resultado positivo, enquanto o resultado do teste de um modelo de ação genética dominante foi negativo.

De acordo com de Fruit et al. (2000) a escala de Neuroticismo do NEO demonstra forma psicométrica equivalente a Evitação de dano do TCI/TPQ. Nessa direção, a equivalência dos questionários deveria refletir o mesmo substrato biológico subjacente, com as mesmas variantes genéticas. Entretanto, falhas em prover os mesmos resultados levantam a questão se diferentes instrumentos de avaliação da personalidade medem os mesmos traços de personalidade que se propõe, e quais outros fatores podem estar envolvidos nesta complexa interação (Munafo et al., 2004).

Ainda considerando esses resultados contraditórios, deve-se considerar o efeito limitado de um único polimorfismo sobre traços complexos de

personalidade, onde diferentes genes e seus produtos devem contribuir para o fenótipo, além de muitos fatores sócio-ambientais (Osher et al., 2000). Além disso, as frequências alélicas em diferentes etnias podem explicar a inexistência de associação em alguns estudos com grupos étnicos específicos (Flory et al., 1999; Nakamura et al., 2000).

4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Muitas linhas de pesquisa estão convergindo para facilitar a integração dos métodos categóricos e dimensionais no diagnóstico de transtornos de personalidade (Cloninger et al., 1993). Critérios diagnósticos foram desenvolvidos para definir categorias de transtornos de personalidade através do DSM III-R (1987). As escalas para dimensões quantitativas da personalidade foram desenvolvidas utilizando-se análises fatoriais de traços de personalidade observados em pessoas com transtornos de personalidade ou na população geral (Groth-Marnat, 1999).

Os instrumentos para diagnosticar transtornos de personalidade apresentam limitações práticas e teóricas (Svrakic et al., 1993). Muitos instrumentos não contemplam características sub-clínicas (Magruder e Calderone, 2000), apesar do contínuo desenvolvimento de métodos compreensivos (Zimmerman, 1994 in Cloninger et al., 1998).

Em vista disso, discute-se a necessidade de encontrar novas definições dentro da psiquiatria, além da abordagem descritivo-fenomenológica do DSM-IV. Dentro desse paradigma, pesquisas têm utilizado instrumentos que avaliam características de personalidade dentro dos transtornos mentais, assim como novos instrumentos têm sido pesquisados, investigando diagnósticos que

possuem fatores etiológicos comuns, na tentativa de ampliar a compreensão destes fatores.

4.1 Escala *Wechsler* de Inteligência para adultos - WAIS-R

Para a avaliação do desempenho cognitivo, critério de exclusão do primeiro artigo (MMPI), foram utilizados os subtestes vocabulário e cubos da Escala Wechsler de Inteligência para adultos - WAIS-R. Estes dois subtestes têm como propósito fornecer informações que possam auxiliar na identificação de estratégias de resolução de problemas e déficits cognitivos específicos. O subteste Vocabulário avalia as condições pré-mórbidas da inteligência, habilidade de aprendizagem, compreensão e inteligência geral (verbal) e o subteste Cubos mede a orientação viso-espacial, rapidez de execução, integração perceptiva, capacidade de planejamento e organização (Wechsler, 1981).

4.2 Temperament and Character Inventory – TCI

Cloninger (1987) postulou três traços de temperamento que ocorrem a estímulos específicos: “Busca de Novidade”, que é um padrão de atividade exploratória de freqüente e intensa excitação frente a estímulos novos, associado à alterações específicas das vias dopaminérgicas; “Evitação de Dano”, uma tendência herdada a responder de forma extremamente intensa a estímulos aversivos, punição e falta de recompensa; relacionado a alterações específicas das vias serotoninérgicas; e “Dependência de Gratificação”, que caracteriza-se pela tendência a responder de forma intensa a reforços positivos, de forma que os indivíduos aprendem a manter um comportamento

dependente de gratificação, relacionado a específicas alterações da norepinefrina (Cloninger, 1987).

Esta teoria originou inicialmente o *Tridimensional Personality Questionnaire* - TPQ, um questionário de auto-preenchimento composto por 100 questões de verdadeiro ou falso, baseado em três dimensões de temperamento.

Posteriormente, Cloninger et al. (1993) acrescentou ao modelo original mais um fator de temperamento, denominado “persistência”, que é a tendência em persistir a responder de determinada forma, a despeito de esforços intermitentes, relacionada a alterações específicas da norepinefrina. Acreditando que o modelo de personalidade fundamentado apenas no temperamento e nas características hereditárias de personalidade ainda não se mostrava um bom preditor de transtornos de personalidade, Cloninger et al. (1993) acrescentou ao modelo inicial três fatores de caráter: Cooperatividade (C), Auto-Direcionamento (AD) e Auto-Transcendência (AT). Cooperatividade (C) contempla a identificação e aceitação de diferenças individuais na identificação de outras pessoas. Indivíduos cooperativos são descritos como socialmente tolerantes, empáticos e prestativos, enquanto indivíduos não cooperativos são descritos como socialmente intolerantes e desinteressados das outras pessoas. Auto-Direcionamento (AD) é definida como habilidade de autocontrole individual, comportamento regular e adaptado, força intencional do indivíduo para afirmar e praticar seus objetivos e propósitos. Características de baixos escores em AD estão associadas a pessoas inseguras, reativas, dependentes, com baixa auto-estima, inferioridade e imaturidade. Autotranscendência (AT) é descrita como aceitação, identificação ou união

espiritual com a natureza, onde a pessoa sente-se uma parte integrante da evolução do universo.

Essas escalas embasaram posteriormente o *Temperament and Character Inventory* – TCI (Cloninger et al., 1993), também caracterizado como um questionário de auto-preenchimento composto por 240 questões de verdadeiro ou falso, constituído por quatro dimensões de temperamento e três dimensões de carácter. Fuentes et al (2000) traduziram e validaram para a língua portuguesa o TCI, favorecendo em nosso meio a pesquisa desses sete fatores da personalidade.

4.3 Minnesota Multiphasic Personality Inventory - MMPI

O MMPI é um questionário estruturado, elaborado para assegurar, num só teste, o perfil e a análise dos traços e das características mais importantes da personalidade (Hathaway SR e Mckinley JC, 1951). Ao ser desenvolvido, o objetivo era criar um instrumento que se somasse à rotina com pacientes psiquiátricos e pudesse determinar com acurácia a severidade dos transtornos por eles apresentados (Groth-Marnat, 1999). O MMPI é composto por 566 itens de certo-errado, com quatro escalas de validade e dez escalas clínicas.

O MMPI fornece o perfil e a análise dos traços, das características mais importantes da personalidade através de escores de medidas quantitativas para um nível de ajustamento emocional e atitudes frente à avaliação psicológica (Hathaway e McKinley, 1971; Groth-Marnat, 1999). Os indicadores de validade são fornecidos por quatro escalas que fornecem dados para o primeiro nível de interpretação do MMPI: Dúvida (“?”), Mentira (“L”), Erro (“F”) e Correção (“K”). De acordo com Groth-Marnat (1999), o indicador de Dúvida (“?”) não chega a ser uma escala formal, uma vez que não representa

qualquer medida de personalidade, correspondendo apenas ao número de omissões, que pode afetar ou não o protocolo. A escala Mentira (“L”) informa até que ponto uma pessoa quer mostrar-se com melhor aparência do que possui sua realidade psicológica, apresentando-se diferente do que é efetivamente, através de questões que avaliam sua “honestidade” frente a apreciação social do seu comportamento (Hathaway e McKinley, 1971). A escala de Erro (“F”) visa verificar se o examinando compreendeu os itens, cooperou apropriadamente e se ocorreram erros durante a resposta do examinando ao teste. Um resultado elevado nesta escala pode indicar que o examinando respondeu por acaso às perguntas, isto é, não quis responder efetivamente e deu suas respostas só para constar ou vive em circunstâncias especiais (Hathaway e McKinley, 1971). Para outros autores, esta escala também foi criada para detectar respostas atípicas, inusitadas, desde sensações bizarras, idéias estranhas, experiências peculiares até sentimentos de alienação e atitudes atípicas em relação a instituições sociais, bem como crenças, expectativas e auto-descrições improváveis e contraditórias (Dahlstron, Welsch e Dahlstron, 1972). A escala de Correção (“K”) pode ser considerada um “supressor” ou “estabilizador” de tendências pouco conscientes no indivíduo de negar ou de dar uma importância maior aos seus problemas, mesmo que mínimos. Um escore alto indica que a pessoa apresenta uma atitude defensiva contra suas dificuldades psíquicas, enquanto um escore muito baixo pode revelar pessoas extremamente autocríticas ou aquelas que, mesmo inconscientemente, querem passar uma imagem negativa de si mesmo (Hathaway e McKinley, 1971). A escala K possibilita a identificação de fatores sutis, mas eficazes, que aumentam a sensibilidade do

instrumento e proporcionam um meio de correção estatística das escalas clínicas (Dahlstron, Welsch e Dahlstron, 1972).

Tais escalas possibilitam compreender a atitude do paciente frente ao teste, assim como a impressão que ele deseja transmitir (Trimboli e Kilgore, 1983), servindo como instrumento de validade para as escalas clínicas (Hathaway e McKinley, 1971).

5 ESCALAS CLÍNICAS

1- Hipocondria (Hs): Essa escala visa medir o grau de preocupação anormal com as funções corporais. Pessoas com altos escores na escala Hs frequentemente queixam-se de dores e desordens que dificilmente podem ser identificados e para os quais não se encontra nenhuma base orgânica definida. O hipocondríaco mostra-se imaturo ao enfrentar problemas, com pouca capacidade de insight. A escala permite fazer a distinção entre a pessoa doente sob o ponto de vista orgânico e a hipocondríaca, não se tratando de uma escala de sintomas (Hathaway e McKinley, 1971).

2 - Depressão (D): Essa escala mede o sintoma clínico da depressão, que pode ser a principal incapacidade do indivíduo, acompanhar outros problemas de personalidade ou, ainda, ser o resultado dessas dificuldades psicológicas (Hathaway e McKinley, 1971). Os itens da escala 2 abrangem a melancolia, lentidão física, sentimentos subjetivos de depressão, apatia mental e mau funcionamento físico (Groth-Marnat, 1999).

3 – Histeria (Hy): Essa escala foi desenvolvida no interesse de diagnosticar pacientes que apresentam transtornos com base psicogênica. Caracteriza-se pela tendência de utilizar sintomas somáticos no manejo de conflitos ou para

evitar responsabilidades mais maduras, embora tais sintomas possam aparecer somente em situações de estresse (Cunha, 2003). A elevação da escala 3 apresenta-se como tendência a evitar a consciência de conflitos internos, seja mantendo-os a nível inconsciente, seja canalizando-os através de sintomas somáticos, que podem servir como expressão direta de seus conflitos (Groth-Marnat, 1999).

4 – Desvio psicopático (Pd): Essa escala avalia o nível de ajustamento social e mede a semelhança do indivíduo com um grupo de pessoas que apresentam ausência de respostas emocionais profundas, e inabilidade de participar psicologicamente das experiências a que estão sendo submetidas, com desrespeito aos costumes sociais (Hathaway e McKinley, 1971).

5 – Masculinidade-feminilidade (Mf): Avalia a tendência em relação ao padrão de interesse masculino ou feminino (Hathaway e McKinley, 1971). Relaciona-se ao grau de identificação com os papéis e interesses masculinos ou femininos tradicionais. A variabilidade nos escores sofre influência da inteligência e do nível de escolaridade dos indivíduos (Groth-Marnat, 1999).

6 – Paranóia (Pa): Essa escala foi desenvolvida para avaliar o quadro clínico da paranóia. A amostra em que se baseou se caracterizava pela suspeição difusa, hipersensibilidade, idéias de referência, crenças delirantes e delírios de perseguição (Groth-Marnat, 1999).

7 - Psicastenia (Pt): Essa escala avalia aspectos fóbicos e obsessivo-compulsivos, semelhantes a um transtorno de ansiedade com sintomas obsessivo-compulsivos. Sua elevação se associa também a medos, ansiedade, compulsões e dúvidas (Groth-Marnat, 1999). É considerada uma

escala de sintoma, isto é, uma escala mais vulnerável a flutuações, em função de perturbações experienciadas (Trimboli e Kilgore, 1983).

8 – Esquizofrenia (Sc): Essa escala foi desenvolvida para diferenciar sujeitos esquizofrênicos dos normais. A escala identifica indivíduos que se caracterizam pela presença de idéias e comportamentos bizarros e inusitados, sendo também caracterizada como uma escala de sintoma (Cunha, 2003; Trimboli e Kilgore, 1983).

9 – Hipomania (Ma): Foi desenvolvida para diagnóstico de estados hipomaníacos e de casos leves de mania, caracterizados por hiperatividade, excitação emocional e fuga de idéias (Dahlstron, Welsch e Dahlstron, 1972). Os itens da escala 9 envolvem sentimentos de grandiosidade, grau de excitação e nível de atividade, abrangendo sintomas do estado hipomaníaco e também questões morais, interações sociais e familiares, bem como temas somáticos (Cunha, 2003).

0 – Introversão-extroversão (Si): Essa escala foi desenvolvida a partir de uma análise conceitual do *continuum* introversão-extroversão, em termos de traços de pensamento, participação e expressão emocional (Cunha, 2003). Visa medir a tendência do indivíduo em afastar-se do contato social com os outros, bem como a falta de comodidade da pessoa em situações sociais, sua sensibilidade e sentimentos de insegurança e preocupações (Dahlstron, Welsch e Dahlstron, 1972).

Há muitas evidências em pesquisas e em experiência clínica afirmando o uso do MMPI como uma medida tanto de características de personalidade como de status clínico (Graham, 1987 in Subotnik, 1999). Além disso, o instrumento mostra-se muito adequado para procurar uma variedade de

dimensões psicopatológicas que podem estar presentes como níveis subclínicos durante a remissão dos sintomas (Subotnik et al., 1999).

6 OBJETIVOS

6.1 Geral

O objetivo desse estudo consiste em avaliar as características de personalidade em pacientes com Transtorno de Pânico e sua relação entre o polimorfismo 5HTTLPR do gene transportador de serotonina.

6.2 Específicos

- Verificar quais os padrões de temperamento e caráter encontrados em pacientes com Transtorno de Pânico comparado a um grupo controle de pessoas sem patologia psiquiátrica;
- Verificar se há correlação entre as escalas avaliadas pelo MMPI com as escalas de temperamento e caráter do TCI;
- Verificar se há associação entre o polimorfismo 5HTTLPR com características ou traços de Personalidade em pacientes com TP em remissão.

7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa (GPPG nº05-204) foi previamente aprovado pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação – Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Todos os pacientes e indivíduos-controle assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido antes de participar do estudo.

8 REFERÊNCIAS

1. Albert, U.; Maina, G.; Bergesio, C.; Bogetto, F. Axis I and II comorbidities in subjects with and without nocturnal panic. *Depression and Anxiety* 23(7): 422-428, 2006.
2. Almeida Filho, N.; Mari, J.J.; Coutinho, E.; Franca, J.F.; Fernandes, J.G.; Andreoli, S.B.; Busnello, E.A.D. Estudo Multicêntrico de morbidades psiquiátricas em áreas urbanas brasileiras (Brasília, São Paulo, Porto Alegre). *Revista Abp-Apal* 14(3): 93-104, 1992.
3. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM III-R)*. 3. ed. Washington, 1987.
4. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM IV-TR)*. Washington, 2002.
5. Ampollini, P.; Marchesi, C.; Signifredi, R., Ghinaglia, E., Scardovi, F. et al. Temperament and personality features in patients with major depression, panic disorder and mixed conditions. *J Affect Disord* 52(1-3):203-207, 1999.
6. Ampollini, P.; Marchesi, C.; Signifredi, R.; Maggini, C. Temperament and personality features in panic disorder with or without comorbid mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 95(5):420-423, 1997.
7. Andersch, S.; Hetta, J. A 15-year follow-up study of patients with panic disorder. *European Psychiatry* 18: 401-408, 2003.
8. Barlow, D.H.; Cerny, J.A. *Tratamento psicológico do pânico*. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 1999.

9. Batelaan, N.; de Graaf, R.; van Balkom, A.; Vollebergh, W.; Beekman, A. Thresholds for health and thresholds for illness: panic disorder versus subthreshold panic disorder. *Psychol Med* 37(2):247-256,2007.
10. Battaglia, M.; Bertella, S.; Bajo, S.; Politi, E.; Bellodi, L. An investigation of the co-occurrence of panic and somatization disorders through temperamental variables. *Psychosom Med* 60(6): 726-729, 1998.
11. Battaglia, M.; Przybeck, T.R.; Bellodi, L.; Cloninger, C.R. Temperament dimensions explain the comorbidity of psychiatric disorders. *Compr Psychiatry* 37(4): 292-298, 1996.
12. Bayon, C.; Hill, K.; Svrakic, D.M.; Przybeck, T.R.; Cloninger, C.R. Dimensional assessment of personality in an out-patient sample: relations of the systems of Millon and Cloninger. *J Psychiatr Res* 30(5): 341-352, 1996.
13. Biederman, J.; Faraone, S.V.; Hirshfeld-Becker, D.R.; Friedman, D.; Robin, J.A.; Rosenbaum, J.F. Patterns of psychopathology and dysfunction in high-risk children of parents with panic disorder and major depression. *Am J Psychiatry* 158(1):49-57, 2001a.
14. Biederman, J.; Petty, C.; Faraone, S.V.; Henin, A.; Hirshfeld-Becker, D.; Pollack, M.H. et al. Effects of parental anxiety disorders in children at high risk for panic disorder: a controlled study. *J Affect Disord* 94(1-3):191-197, 2006a.
15. Biederman, J.; Petty, C.; Hirshfeld-Becker, D.R.; Henin, A.; Faraone, S.V.; Dang, D. et al. A controlled longitudinal 5-year follow-up study of children at high and low risk for panic disorder and major depression. *Psychol Med* 36(8):1141-1152, 2006b.

16. Biederman, J., Hirshfeld-Becker, D.R., Rosenbaum, J.F., Herot, C., Friedman, D., Snidman, N., Kagan, J., Faraone, S.V., Further evidence of association between behavioral inhibition and social anxiety in children. *Am. J. Psychiatry* 158, 1673-1679, 2001b.
17. Biederman, J.; Rosenbaum, J.F.; Hirshfeld D.R.; Faraone, S.V.; Bolduc-Murphy, E.A.; Gersten, M.; Menering, S.R.; Kagan, J.; Snidman, N.; Reznick, J.S. Psychiatry correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatry disorders. *Arch Gen Psychiatry* 47:21-26, 1990.
18. Bienvenu, O.J.; Nestadt, G.; Samuels, J.F.; Costa, P.T.; Howard, W.T.; Eaton, W.W. Phobic, panic, and major depressive disorders and the five-factor model of personality. *J Nerv Ment Dis* 189(3): 154-161, 2001.
19. Black, D.W.; Wesner, R.B.; Gabel, J. et al. Predictors of short-term treatment response in 66 patients with panic disorder. *Journal of Affective Disorders* 30:233-241, 1994.
20. Blaya, C.; Seganfredo, A.C.; Dornelles, M.; Torres, M.; Paludo, A., Heldt, E., Manfro, G.G. The efficacy of milnacipran in panic disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 22(3): 153-158, 2007.
21. Blaya, C.; Salum, G.A.; Lima, M.S.; Leistner-Segal, S.; Manfro, G.G. Association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Panic Disorder: a systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Funct* 18; 3(1):41, 2007.
22. Bouchard, T.J. Genes, environment, and personality. *Science* 17; 264(5166): 1700-1701, 1994.

23. Brandes, M.; Bienvenu, O.J. Personality and anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 8(4): 263-269, 2006.
24. Carpiniello, B.; Baita, A.; Carta, M.G.; Sitzia, R.; Macciardi, A.M.; Murgia, S. et al. Clinical and psychosocial outcome of patients affected by panic disorder with or without agoraphobia: results from a naturalistic follow-up study. *European Psychiatry* 17: 394-398, 2002.
25. Carrera, M.; Herrán, A.; Ramírez, M.L.; Ayestarán, A.; Sierra-Biddle, D. et al. Personality traits in early phases of panic disorder: implications on the presence of agoraphobia, clinical severity and short-term outcome. *Acta Psychiatr Scand* 114(6): 417-425, 2006.
26. Caspi, A.; Sugden, K.; Moffitt, T.E.; Taylor, A.; Craig, I.W. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 18; 301(5631): 386-389, 2003.
27. Cassano, G.B.; Michelini, S.; Shear, M.K.; Coli, E.; Maser, J.D.; Frank, E. The panic-agoraphobic spectrum: a descriptive approach to the assessment and treatment of subtle symptoms. *Am J Psychiatry* 154(6 Suppl): 27-38, 1997.
28. Cloninger, C.R.; Bayon, C.; Svrakic, D.M. Measurement of temperament and character in mood disorders: a model of fundamental states as personality types. *J of Affective Disorders* 51: 21-32, 1998.
29. Cloninger, C.R. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 44(6): 573-88, 1987.

30. Cloninger, C.R. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev* 4(3): 167-226, 1986.
31. Cloninger, C.R.; Martin, R.L.; Guze, S.B.; Clayton, M.D. The empirical structure of psychiatric comorbidity and its theoretical significance. In: Maser J.D., Cloninger C.R. (Eds.), *Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders*. American Psychiatric Press, Washington, DC. Pp. 439-462, 1990.
32. Cloninger, C.R.; Svrakic, D.M.; Przybeck, T.R. A psychobiological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry* 50: 975–990, 1993.
33. Cunha, J A. *Psicodiagnóstico-V. MMPI*. 5. Ed. revisada e ampliada. Porto Alegre: Artmed, MMPI p.439-506, 2003.
34. Dahlstrom, W.G.; Welsh, G.S.; Dahlstrom, L.E. *An MMPI handbook: clinical interpretation*. V.1. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press, 1972.
35. Dammen, T.; Ekeberg, O.; Arnesen, H.; Friis, S. Personality profiles in patients referred for chest pain. Investigation with emphasis on panic disorder patients. *Psychosomatics* 41(3): 269-276, 2000.
36. de Fruyt, F.; van de Wiele, L.; van Heeringen, C. Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality. *Personality and Individual Differences* 29: 441-442, 2000.
37. Deakin, J.W.F.; Graef, F.G. 5ht and mechanisms of defense. *J Psychopharmacol* 5:305-315, 1991.
38. Deckert, J.; Catalano, M.; Heils, A.; di Bella, D. Friess, F.; Politi, E. et al. Functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter: lack of association with panic disorder. *Psychiatr Genet* 7(1):45-47, 1997.

39. den Boer, J.A. Pharmacotherapy of Panic Disorder: Differential Efficacy From a Clinical Viewpoint. *J Clin Psychiatry* 59(8): 30-36, 1998.
40. Flory, J.D.; Manuck, S.B.; Ferrell, R.E.; Dent, K.M.; Peters, D.G.; Muldoon, M.F. Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry* 4(1): 93-96, 1999.
41. Fuentes, D.; Tavares, H.; Camargo, C.H.P.; Gorenstein, C. Inventário de Temperamento e de Caráter de Cloninger – Validação da Versão em Português. In: *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*, 363- 369, 2000.
42. Goddard, A.W.; Charney, D.S. Toward an integrated neurobiology of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 58: 4-11, 1997.
43. Golimbet, V.E.; Alfimova, M.V.; Shcherbatikh, T.; Kaleda, V.G.; Abramova, L.I.; Rogaev, E.I. Serotonin transporter gene polymorphism and schizoid personality traits in the patients with psychosis and psychiatrically well subjects. *World J Biol Psychiatry* 4(1): 25-29, 2003.
44. Gorman, J.M. The Use of Newer Antidepressants for Panic Disorder. *J Clin Psychiatry* 58(14): 54-58, 1997.
45. Graeff, F.G. Serotonin, periaqueductal gray matter and panic disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 25 Suppl 2:42-45, 2003.
46. Graeff, F.G. Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neurosci Biobehav Rev* 28(3): 239-259, 2004.
47. Graeff, F.G. In: *Neurobiologia das doenças mentais*. 4.ed São Paulo: Lemos Editorial 109-144, 1997.

48. Grant, B.F.; Hasin, D.S.; Stinson, F.S.; Dawson, D.A.; Patricia Chou, S.; June Ruan, W.; Huang, B. Co-occurrence of 12-month mood and anxiety disorders and personality disorders in the US: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Psychiatr Res* 39(1): 1-9, 2005.
49. Gray, J.A.; McNaughton, N. The neuropsychology of anxiety: reprise. *Nebr Symp Motiv* 43: 61-134, 1996.
50. Groth-Marnat, G. *Handbook of psychological assessment*. 3.ed. New York: Wiley & Sons, 1999.
51. Handley, S.L. 5-Hydroxytryptamine pathways in anxiety and its treatment. *Pharmacol Ther* 66: 103-148, 1995.
52. Hariri, A.R.; Mattay, V.S; Tessitore, A.; Kolachana, B.; Fera, F. et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 19; 297(5580):400-403, 2002.
53. Hathaway, S.R.; McKinley, J.C. *Inventário Multifásico Minnesota de Personalidade*. Manual. Rio de Janeiro: CEPA, 1971.
54. Hathaway, S.R.; McKinley, J.C: *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory- Revised*. New York, Psychological Corporation, 1951.
55. Hettema, J.M.; Neale, M.C.; Kendler, K.S. A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 158(10): 1568-1578, 2001.
56. Hettema, J.M.; Neale, M.C.; Myers, J.M.; Prescott, C.A.; Kendler, K.S. A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. *Am J Psychiatry* 163(5): 857-864, 2006.

57. Hettema, J.M.; Prescott, C.A.; Myers, J.M.; Neale, M.C.; Kendler, K.S. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 62(2): 182-189, 2005
58. Inada, Y.; Yoneda, H.; Koh, J.; et al. Positive association between panic disorder and polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Psychiatry Res* 118: 25-31, 2003.
59. Ishiguro, H.; Arinami, T.; Yamada, K.; Otsuka, Y.; Toru, M.; Shibuya, H. An association study between a transcriptional polymorphism in the serotonin transporter gene and panic disorder in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 51(5): 333-335, 1997.
60. Jacob, C.P.; Strobel, A.; Hohenberger, K. et al. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry* 161: 569-572, 2004.
61. Johnson, J.G.; Cohen, P.; Kasen, S.; Brook, J.S. Personality disorders evident by early adulthood and risk for anxiety disorders during middle adulthood. *Journal of Anxiety Disorders* 20: 408-426, 2006.
62. Kagan, J.; Reznick, J.S.; Snidman, N. Biological bases of childhood shyness. *Science* 240:167-171, 1988.
63. Katon, W.J. *Panic disorder in the medical setting*. Washington: American Psychiatric Press, 1991.
64. Katsuragi, S.; Kunugi, H.; Sano, A.; Tsutsumi, T.; Isogawa, K.; Nanko, S.; Akiyoshi, J. Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits. *Biol Psychiatry* 45(3): 368-370, 1999.

65. Kennedy, B.L.; Schwab, J.J.; Hyde, J.A. Defense styles and Personality dimensions of research subjects with anxiety and depressive disorders. *Psychiatr Q* 72(3): 251-262, 2001.
66. Kessler, R.C.; McGonagle, K.A.; Zhao, S.; Nelson, C.B.; Hughes, M.; Eshleman, S.; Wittchen, H.U.; Kendler, K.S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 51:8-19, 1994.
67. Kipper, L.; Blaya, C.; Teruchkin, B.; Heldt, E.; Isolan, L.; Mezzomo, K.; Bond, M.; Manfro, G.G. Evaluation of defense mechanisms in adult patients with panic disorder: before and after treatment. *J Nerv Ment Dis* 193(9): 619-624, 2005.
68. Kipper, L.; Blaya, C.; Wachleski, C.; Dornelles, M.; Salum, G.A.; Heldt, E.; Manfro, G.G. Trauma and defense style as response predictors of pharmacological treatment in panic patients. *Eur Psychiatry* 22(2): 87-91, 2007.
69. Kipper, L.K.; Wachleski, C.; Salum, G.A.; Heldt, E.; Blaya, C.; Manfro, G.G. A Neurotic Pattern of Personality in Patients with Panic Disorder Before and After Treatment. (submetido)
70. Kipper, L.K., Wachleski, C.; Salum, G.A.; Heldt, E.; Blaya, C.; Manfro G.G. Long term follow-up study of Brazilian PD patients: the impact of personality traits in treatment course and remission. (submetido)
71. Lake, R.I.; Eaves, L.J.; Maes, H.H.; Heath, A.C.; Martin, N.G. Further evidence against the environmental transmission of individual differences in

- neuroticism from a collaborative study of 45,850 twins and relatives on two continents. *Behav Genet* 30(3): 223-233, 2000.
72. Lang, U.E.; Bajbouj, M.; Wernicke, C.; Rommelspacher, H.; Danker-Hopfe, H.; Gallinat, J. No association of a functional polymorphism in the serotonin transporter gene promoter and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology* 49(4): 182-184, 2004.
 73. Latas, M.; Starcevic, V.; Trajkovic, G., et al. Predictors of Comorbid Personality Disorders in Patients With Panic Disorder With Agoraphobia. *Comprehensive Psychiatry* 41(1): 28-34, 2000.
 74. Lecrubier, Y. The Impact of Comorbidity on the Treatment of Panic Disorder. *J Clin Psychiatry* 59(8): 11-14, 1998.
 75. Lesch, K.P.; Balling, U.; Gross, J.; Strauss, K.; Wolozin, B.L.; Murphy, D.L. et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 95(2): 157-162, 1994.
 76. Lesch, K.P.; Bengel, D.; Heils, A.; Sabol, S.Z.; Greenberg, B.D.; Petri, S. et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274(5292): 1527-1531, 1996.
 77. Lesch, K.P.; Mössner, R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biological Psychiatry* 44: 179-192, 1998.
 78. Lesch, K.P. Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 11: 457-474, 2001.

79. Li, D.; He, L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry* 12: 47-54, 2007.
80. Lipsitz, J.D.; Martin, L.Y.; Mannuzza, S.; Chapman, T.F.; Liebowitz, M.R. et al. Childhood separation anxiety disorder in patients with adult anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 151(6): 927-9, 1994.
81. Magruder, K.M.; Calderone, G.E. Public health consequences of different thresholds for the diagnosis of mental disorders. *Compr Psychiatry* 41(2 Suppl 1): 14-8, 2000.
82. Manfro, G.G. Transtorno do Pânico. In: Cordioli, A.V. e cols: *Psicofármacos: consulta rápida.*, Porto Alegre: Artes Médicas 2. ed 279-282, 2000.
83. Manfro, G.G.; Otto, M.W.; McArdle, E.T.; Worthington, J.J.; Rosenbaum, J.F.; Pollack, M.H. Relationship of antecedent stressful life events to childhood and family history of anxiety and course of panic disorder. *Journal of Affective Disorder* 41:135-139, 1996.
84. Manfro, G.G.; Isolan, L.; Blaya, C.; Santoa, L.; Silva, M. Estudo retrospectivo da associação entre transtorno do pânico em adultos e transtorno de ansiedade na infância. *Rev Bras Psiq* 24:26-29, 2002.
85. Marchesi, C.; Cantoni, A.; Fonto, S.; Gianelli, M.R.; Maggini, C. The effect of pharmacotherapy on personality disorders in panic disorder: a one year naturalistic study. *Journal of Affective Disorders* 89: 189-194, 2005.
86. Marchesi, C.; Cantoni, A.; Fonto, S.; Gianelli, M.R.; Maggini, C. The effect of temperament and character on response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 114(3): 203-210, 2006.

87. Marchesi, C.; Cantoni, A.; Fontò, S.; Giannelli, M.R.; Maggini, C. Predictors of symptom resolution in panic disorder after one year of pharmacological treatment: a naturalistic study. *Pharmacopsychiatry* 39(2): 60-65, 2006.
88. Marchesi, C.; de Panfilis, C.; Cantoni, A.; Fonto, S.; Gianelli, M.R.; Maggini, C. Personality disorders and response to medication treatment in panic disorder: a 1-year naturalistic study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 30(7): 1240-1245, 2006.
89. Maron, E.; Lang, A.; Tasa, G.; Liivlaid, L.; Tõru, I.; Must, A.; Vasar, V.; Shlik, J. Associations between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 8(2): 261-266, 2005.
90. Maron, E.; Nikopensius, T.; Kõks, S.; Altmäe, S.; Heinaste, E.; Vabrit, K. et al. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder. *Psychiatr Genet* 15(1): 17-24, 2005.
91. Maron, E.; Shlik, J. Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology* 31(1): 1-11, 2006.
92. Maron, E.; Tasa, G.; Tõru, I.; Lang, A.; Vasar, V.; Shlik, J. Association between serotonin-related genetic polymorphisms and CCK-4-induced panic attacks with or without 5-hydroxytryptophan pretreatment in healthy volunteers. *World J Biol Psychiatry* 5(3): 149-154, 2004.
93. Marshall, J. R. Panic Disorder: A treatment update. *J Clin Psychiatry* 58(1): 36-42, 1997.
94. Martinez-Barrondo, S.; Saiz, P.A.; Morales, B.; Garcia-Portilla, M.P.; Coto, E.; Álvarez, V. et al. Serotonin gene polymorphisms in patients with panic disorder. *Acta Esp Psiquiatr* 33(4): 210-15, 2005.

95. Matsushita, S.; Muramatsu, T.; Kimura, M.; Shirakawa, O.; Mita, T.; Nakai, T. et al. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and panic disorder. *Mol Psychiatry* 2 (5): 390-392, 1997.
96. Mccusker, J.; Bouleger, J-P.; Bellavance, F.; Boyer, R.; Miller, J-M. Out comes in a referral cohort of patients with anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis* 188: 3-12, 2000.
97. Melke, J.; Landen, M.; Baghei, F.; Rosmond, R.; Holm, G.; Bjorntorp, P. et al. Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women. *Am J Med Genet* 105(5): 458-463, 2001.
98. Munafo, M.R.; Clark, T.; Flint, J. Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality? A meta-analysis. *Mol Psychiatry* 0:1-5, 2004.
99. Murakami, F.; Shimomura, T.; Kotani, K.; Ikawa, S.; Nanba, E.; Adachi, K. Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese. *J Hum Genet* 44(1): 15-17, 1999.
100. Nakamura, M.; Ueno, S.; Sano, A.; Tanabe, H. The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants. *Mol Psychiatry* 5(1): 32-38, 2000.
101. Ohara, K.; Nagai, M.; Suzuki, Y.; Ochiai, M. Association between anxiety disorders and a functional polymorphism in the serotonin transporter gene. *Psychiatry Res* 81(2): 277-279, 1998.
102. Olesen, O.F.; Bennike, B.; Hansen, E.S.; Koefoed, P.; Woldbye, D.P.; Bolwig, T.G. et al. The short/long polymorphism in the serotonin transporter

- gene promoter is not associated with panic disorder in a Scandinavian sample. *Psychiatr Genet* 15(3): 159, 2005.
103. Organização Mundial da Saúde. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID 10*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
104. Osher, Y.; Hamer, D.; Benjamin, J. Association and linkage of anxiety-related traits with a functional polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region in Israeli sibling pairs. *Mol Psychiatry* 5(2): 216-219, 2000.
105. Ozkan, M.; Altindag, A. Comorbid personality disorders in subjects with panic disorder: do personality disorders increase clinical severity? *Comprehensive Psychiatry* 46: 20-26, 2005.
106. Perna, G.; di Bella, D.; Favaron, E.; Cucchi, M.; Liperi, L.; Bellodi, L. Lack of relationship between CO₂ reactivity and serotonin transporter gene regulatory region polymorphism in panic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 129(1): 41-43, 2004.
107. Perna, G.; Favaron, E.; di Bella, D.; Bussi, R.; Bellodi, L. Antipanic efficacy of paroxetine and polymorphism within the Promoter of the Serotonin Transporter Gene. *Neuropsychopharmacology* 30(12):2230-2235,2005.
108. Pollack, M.H.; Rapaport, M.H.; Fayyad, R.; Otto, M.W.; Nierenberg, A.A.; Clary, C.M. Early improvement predicts endpoint remission status in sertraline and placebo treatments of panic disorder. *J Psychiatr Res* 36(4): 229-236, 2002.
109. Pollack, M.H.; Simon, N.M.; Worthington, J.J.; Doyle, A.L.; Peters, P.; Toshkov, F.; Otto, M.W. Combined paroxetine and clonazepam treatment

- strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder. *J Psychopharmacol* 17(3): 276-282, 2003.
110. Pollack, M.H.; Marzol, P.C. Panic: course, complications and treatment of panic disorder. *Journal of Psychopharmacology* 14(2) Suppl 1: 25-30, 2000.
111. Pollack, M.H.; Otto, M.W.; Rosenbaun, J.F. et al. Longitudinal Course of Panic Disorder: Findings From the Massachusetts General Hospital Naturalistic Study. *J Clin Psychiatry* 51:12 (suppl A):12-16, 1990.
112. Pollack, M.H.; Otto, M.W.; Worthington, J.J.; Manfro, G.G.; Wolkow, R. Sertraline in the Treatment of Panic Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 55: 1010-1016, 1998.
113. Pollack, M.H.; Smoller, J.W. Pharmacologic approaches to treatment-resistant panic disorder. In: Pollack, M.H.; Otto, M.W.; Rosenbaum, J.F. *Challenges in clinical practice*. New York: Guilford Press 89-112, 1996.
114. Pollack, M.H.; Smoller, J.W. The longitudinal course and outcome of panic disorder. *Psychiatr Clin North Am* 18:785-801, 1995.
115. Prasko, J.; Houbová, P.; Novák, T.; Záleský, R.; Espa-Cervená, K.; Pasková, B.; Vyskocilová, J. Influence of personality disorder on the treatment of panic disorder--comparison study. *Neuro Endocrinol Lett* 26(6): 667-674, 2005.
116. Rosenbaum, J.F.; Biederman, J.; Hirshfeld, D.R.; Bolduc, E.A.; Chaloff, J. Behavioral inhibition in children: a possible precursor to panic disorder or social phobia. *J Clin Psychiatry* 52 Suppl:5-9, 1991.
117. Rosenbaum, J.F.; Pollack, M.H.; Pollock, R.A. Clinical issues in the long-term treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 57(10): 44-50, 1996.

118. Rosenbaum, J.F.; Biederman, J.; Bolduc-Murphy, E.A.; Faraone, S.V.; Charloff, J.; Hirshfeld D.R.; Kagan, J. Behavioral inhibition in childhood: a risk factor for anxiety disorders. *Harvard Review of Psychiatry* 1(1):2-16, 1993.
119. Rosenbaum, J.F.; Biederman, J.; Gersten, M.; Hirshfeld D.R.; Menger, S.R.; Herman, J. B.; Kagan, J.; Reznick, S.; Snidman, N. Behavioral inhibition in childhood of parents with panic disorder and agoraphobia: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 45(5): 463-470, 1988.
120. Roy-Byrne, P.P.; Cowley, D.L. Course and outcome in panic disorder: a review of recent follow up studies. *Anxiety* 1:151-160, 1995.
121. Roy-Byrne, P.P.; Stein, M.D.; Russo, J.; Mercier, E.; Thomas, R.; McQuaid, J.; Katon, W.J.; Craske, M.; Bystritsky, A.; Sherbourne, C.D. Panic disorder in Primary Care Setting: comorbidity, disability, service utilization and treatment. *J Clin Psychiatry* 60:7:492-99, 1999.
122. Samochowiec, J.; Hajduk, A.; Samochowiec, A.; Horodnicki, J.; Stepien, G.; Grzywacz, A. et al. Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res* 128(1): 21-26, 2004.
123. Sand, P.; Lesch, K.P.; Catalano, M.; Bosi, M.; Syagailo, YV.; Okladnova, O. et al. Polymorphic MAO-A and 5-HT-transporter genes: analysis of interactions in panic disorder. *World J Biol Psychiatry* 1(3):147-150, 2000.
124. Saviotti, F.M.; Grandi, S.; Savron, G.; Ermentini, R.; Bartolucci, G. et al. Characterological traits of recovered patients with panic disorder and agoraphobia. *J Affect Disord* 23(3):113-117, 1991.

125. Schinka, J.A.; Busch, R.M.; Robichaux-Keene, N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety. *Mol Psychiatry* 9(2):197-202, 2004.
126. Segal, J.; Pujol, C.; Birck, A.; Gus Manfro, G.; Leistner-Segal S. Association between suicide attempts in south Brazilian depressed patients with the serotonin transporter polymorphism. *Psychiatry Res.* 30;143(2-3): 289-291, 2006.
127. Sen, S.; Burmeister, M.; Ghosh, D. Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *Am J Med Genet* 127B (1): 85-99, 2004.
128. Sheehan, D.V. Current Concepts in the Treatment of Panic Disorder. *J Clin Psychiatry* 60(18): 16-21, 1999.
129. Smoller, J.W.; Tsuang, M.T. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 155(9):1152-1162, 1998.
130. Starcevic, V.; Uhlenhuth, E.H.; Fallon, S.; Pathak, D. Personality dimensions in panic disorder and generalized anxiety disorder. *J. Affect. Disord* 37: 75-79, 1996.
131. Starcevic, V.; Uhlenhuth, E.H. Issues in the Long-Term Treatment of Panic Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 18, 6(suppl 2):1S, 1998.
132. Stein, D.J., Hollander, E. and Skodol, A.E. Anxiety disorders and personality disorders: a review. *J. Pers. Disord.* 7: 87-104, 1993.
133. Subotnik, K.L.; Nuechterlein, K.H.; Green, M.F. Trait versus state aspects of the MMPI during the early course of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 33: 275-284, 1999.

134. Svrakic, D.M.; Draganic, S.; Hill, K.; Bayon, C.; Przybeck, T.R.; Cloninger C.R. Temperament, character, and personality disorders: etiologic, diagnostic, treatment issues. *Acta Psychiatr Scand* 106(3):189-95, 2002.
135. Svrakic, D.M.; Whitehead, C.; Przybeck, T.R.; Cloninger, C.R. Differential Diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50: 991-999, 1993.
136. Trimboli, F.; Kilgore, R.B. A psychodynamic approach to MMPI interpretation. *J. Pers. Assess* 47(6): 514-626, 1983.
137. Tsuang, M.T.; Faraone, S.V.; Lyons, M.J. Identification of the phenotype in psychiatric genetics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243(3-4):131-142, 1993.
138. Umekage, T.; Tochigi, M.; Marui, T.; Kato, C.; Hibino, H.; Otani, T. et al. Serotonin transporter-linked promoter region polymorphism and personality traits in a Japanese population. *Neurosci Lett* 30;337(1):13-16, 2003.
139. van den Heuvel, O.A.; van de Wetering, B.J.; Veltman, D.J.; Pauls, D.L. Genetic studies of panic disorder: a review. *J Clin Psychiatry* 61(10): 756-766, 2000.
140. Versiani, M.; Cassano, G.; Perugi, G. et al. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 63: 31-37, 2002.
141. Wechsler, D. Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (manual). Copyright; Psychological Corporation, 1981.

142. Wiborg, I.M.; Falkum, E.; Dahl, A.A.; Gullberg, C. Is harm avoidance an essential feature of patients with panic disorder? *Compr Psychiatry* 46 (4): 311-314, 2005.
143. Wiborg, I.M.; Dahl, A.A. The recollection of parental rearing styles in patients with panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 96: 58-63, 1997.

9 ARTIGOS

Artigo versão em Inglês

9.1 Temperament and Character in Patients with Panic Disorder: a case-control study in the Brazilian population

Artigo versão em Português

9.2 Temperamento e Caráter em pacientes com Transtorno de Pânico: um estudo de caso-controle na população brasileira

9.1 Temperament and Character in Patients with Panic Disorder: a case-control study in the Brazilian population

Cláudia Wachleski¹, Giovanni Abrahão Salum Júnior¹, Carolina Blaya M.D.¹, Leticia Kipper M.D.¹, Angela Paludo¹, Ana Paula Salgado¹, Gisele Gus Manfro PhD¹

¹ Anxiety Disorder Program. Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brazil

*Correspondence to: Gisele Gus Manfro

Luiz Manoel Gonzaga 630 / 11

90470-280. Porto Alegre – RS - Brazil

Tel/Fax: +55 51-33289234

E-mail : gmanfro@portoweb.com.br

Paper submitted for a journal European Psychiatry (impact factor=1.463)

Temperament and Character in Patients with Panic Disorder: a case-control study in the Brazilian population

ABSTRACT

Objective: To compare the personality traits assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI) between patients with Panic Disorder (PD) and a control group in a Brazilian sample; including the correlations between the TCI and the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) in a subsample of patients and controls.

Methods: 135 patients with PD paired according to gender and age with 135 controls without any psychiatric disorders were assessed with the MINI structured interview. Personality was assessed with the TCI and the MMPI.

Results: Patients with PD presented higher scores on the Harm Avoidance temperament scale (23.20 ± 5.41 versus 15.21 ± 4.92 ; $p < 0.001$) and lower scores on the Self-Directedness (27.81 ± 7.25 versus 35.16 ± 5.47 ; $p < 0.001$) and Cooperativeness character scales (31.68 ± 5.19 versus 34.26 ± 4.16 ; $p < 0.001$) if compared to the control group, respectively. There was a correlation between the scales of the MMPI neurotic triad and the Harm Avoidance temperament ($p > 0.001$).

Conclusions: The MMPI neurotic triad and the TCI Harm Avoidance assess personality constructs that are partially interchangeable. The Harm Avoidance scale may be an strong candidate to intermediate phenotype in the search for the PD heritable portion.

INTRODUCTION

The high prevalence of personality disorders, mainly those included in the anxious cluster (cluster C), in patients with panic disorder (PD)¹⁻⁴ suggests a common basis for these axis I and II diagnoses in the current DSM diagnosis system⁵. Approximately 70% of PD cases are preceded by subclinical personality traits that often become avoidant and dependent personality disorders⁶.

These aspects raise a discussion about the need of finding new definitions for psychiatric nosological entities that go beyond the descriptive-phenomenological approach of DSM-IV⁵, which often does not include the overlapping of diagnoses with similar etiologic factors⁴¹. According to this paradigm, new instruments that can assess temperament characteristics have been investigated^{7,8}. Some researchers found that heritable and genetic aspects of anxiety disorders are more evident when the definition of the disorder becomes broader than the restrictive diagnostic criterion and includes subsyndromic categories⁹.

Following this theoretical direction, dimensional constructs of personality have been suggested with the purpose of finding a common basis and a *continuum* that is able to join these clinical conditions. Among these instruments, the Temperament and Character Inventory (TCI), described by Cloninger⁸, defines four dimensions of temperament: novelty seeking (NS), harm avoidance (HA), reward dependence (RD) and persistence (P). The HA temperament has been systematically associated with the anxiety disorders, and it presents a hereditary trend of inhibited behaviors in relation to new stimuli, punishment and lack of reward^{7,8,10}. Several studies that investigated

the association between the temperament and patients with PD have confirmed higher levels of HA in these patients if compared to the control group¹¹⁻¹⁶.

In addition to the nosographic/nosological aspects involving the diagnostic issue, the TCI has been investigated in studies that seek to define a genetic origin for the anxiety disorders^{17,18}. These studies try to identify a construct that can include the heritable biological factors, and the temperament represents one of the candidates in this search for the heritable portion of the mental disorders^{19,20}. Furthermore, the construct represented by the TCI has also been assessed as a predictive factor of response to the pharmacological and psychotherapeutic treatment^{21,22}.

Due to the importance of investigating the temperament, the objective of this study is to compare the temperament and character traits of patients with a diagnosis of PD according to the DSM-IV and a control group in a Brazilian sample. The secondary objective of the present study is to assess the correlations between the personality traits measured by two different instruments: the TCI and the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)²⁷.

METHODS

Subjects

The patients included in the study were selected among the individuals taking part in the Anxiety Disorders Program (PROTAN) of the Psychiatry Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. These patients had already participated in clinical trials and other research projects of the same program. One hundred and thirty-five patients with PD and 135 controls without psychiatric disorders were included.

Eighteen-year old or older patients who met the diagnostic criteria for panic disorder according to the DSM-IV criteria were included in this study. Patients with the following characteristics were excluded: mental retardation, dementia or other organic brain syndrome, drug abuse, psychotic disorders and disabling chronic disease. Patients with comorbidities common to PD, such as generalized anxiety disorder (GAD), major depression (MD), dysthymia, social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder, were included in the study provided that the symptoms were not clinically more relevant than the PD symptoms. The control group comprised HCPA employees who did not meet the criteria for axis I psychiatric disorder.

A subsample of patients (n=67) who were in the period of symptomatic remission (CGI \leq 2 and absence of panic attacks)²³⁻²⁶ was also assessed with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)²⁷.

Controls were selected from June 2006 to April 2007. The control group was a convenience sample comprising HCPA employees without psychiatric disorders. Among those employees approached about 20 were excluded due to

the fact that they met the criteria for a psychiatric disorder according to the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) and 5 were excluded because they were undergoing psychiatric treatment. Approximately 30 employees (18%) refused to take part in the study. The most common reasons for refusing to participate were the length of the scales and the lack of time to fill in the questionnaires adequately.

All participants signed the Written Consent (05-204/05-539) which had been previously approved by the Ethics Research Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Instruments

Clinical Instruments

The diagnostic assessment of patients and controls was carried out by trained psychiatrists and psychologists with the M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian version 5.0.0 – DSM IV) – a structured interview that assesses in a standardized manner the main Axis I psychiatric disorders according to the DSM-IV criteria. The MINI was translated and adapted to Portuguese and was widely used in clinical and research evaluations²⁸.

The severity and intensity of the patients' symptoms were assessed with the CGI (Clinical Global Impression), the Panic Inventory and the Hamilton-Anxiety Scale. The CGI defines the severity of the symptoms according to the frequency and intensity of panic attacks, level of anticipatory anxiety, phobic avoidance and impairment of the quality of life and functioning²⁹. The Panic Inventory (PI) classifies the panic attacks as spontaneous, situational, complete

or incomplete, and defines their intensity, duration, frequency, as well as the intensity of agoraphobia and anticipatory anxiety. The Hamilton Anxiety Scale (HAM-A) provides information on the level and severity of anxiety symptoms (14 items) through values on the scale that range from absence (zero) to maximum intensity of symptoms (four).

Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI)

Personality was assessed with the Cloninger's Temperament and Character Inventory⁸. This instrument is a 240-item, true-false, self-report questionnaire that assesses four temperament dimensions: harm avoidance (HA), novelty seeking (NS), reward dependence (RD), and persistence (P). NS was defined as a pattern of frequent exploratory activity and intense excitement in response to new stimuli. HA is described as a heritable tendency to inhibit or stop behaviors in response to signals of aversive stimuli in order to avoid punishment. RD is described as a tendency to intensively respond to signals of reward in order to be rewarded, and P is a tendency to maintain a specific response despite intermittent efforts.

Cloninger⁸ added three new factors that represent the character dimension of personality to the original model⁷. The character factors assess the individual differences regarding self-concepts and perception of individual goals and values. These factors are the following: Self-Directedness (SD) is defined as individual self-control, stable and adapted behavior, intentional strength of the individual in order to assert and achieve his/her goals and intentions. Low SD scores are associated with doubtful, reactive and dependent people, presenting low self-esteem, feelings of low self-worth and

immaturity. Cooperativeness (C) includes the identification and the acceptance of individual differences regarding other people. Cooperative individuals are described as socially tolerant, empathic and supportive, while non-cooperative individuals are described as socially intolerant and inconsiderate of other people. Self-Transcendence (ST) is described as acceptance, identification or spiritual union with nature, and individuals conceive themselves as integral parts of the universe evolution. Fuentes et al³⁰ translated and validated to Portuguese the Temperament and Character Inventory (TCI) to study these seven personality factors.

MMPI

The Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) is a structured questionnaire, translated and adapted to the Brazilian culture²⁷, which is widely used in clinical and research evaluations in Brazil³². The MMPI contains an objective pool of 566 items divided into four validity scales and ten clinical scales (23): Hypochondriasis (Hs), Depression (D), Hysteria (Hy), Psychopathic Deviate (Pd), Masculinity-Femininity (MF), Paranoia (Pa), Psychasthenia (Pt), Schizophrenia (Sc), Hypomania (Ma), and Social Introversion (Si). The 4 validity scales are as follows: Question score (?), Lie score (L), Validity score (F), Correction (K)³¹. These items are analyzed in the attitude of the interviewee in order to assess when the scores of the clinical scales are valid. Hs, D and Hy scales comprise the neurotic triad of the instrument. These scales together with the Pt scale form the anxiety index³². We decided to use patients in the period of symptomatic remission for this analysis, since the MMPI final score can have an influence of the severe symptoms of PD^{33,34}.

Statistical Analysis

Data were presented as absolute frequency (%), mean±standard deviation and mean differences (95% confidence interval). The normal distribution and the variance homogeneity were assessed before any data analysis was carried out with Kolmogorov-smirnov and Levene tests, respectively. The comparison between the means of the TCI scales between patients with PD and controls was performed with Student's t test for paired samples. The correlation between the MMPI and TCI scales was carried out with Pearson's correlation. The correlations between both scales were analyzed separately in patients and controls as a confirmatory measure of the results with the purpose of joining the samples. This analysis guaranteed the joining association, since the correlations were similar manner in both groups. The comparison between the means of the TCI scores and the PD, PD+MD groups and controls was performed with One Way ANOVA, using Bonferroni's correction in the Post Hoc test.

The statistical analysis was performed using the SPSS (version 14). Alpha value of 0.05 and 95% CI were used. Crossing the data of the 7 TCI scales with the 10 MMPI scales (70 comparisons) increases the chance of finding random association. With the use of Bonferroni's correction for the 70 comparisons, the p values < 0.001 (marked with ***) are safer regarding false findings.

RESULTS

Sample Characteristics

One hundred and thirty-five patients with PD were included in the study. One hundred women (74.1%) and 35 men (25.9%) who were paired according to gender and age with 135 controls. Mean age of the sample was 38.1 ± 9.09 .

The sample of patients has higher percentage of individuals with incomplete high school studies if compared to the controls (33.8% versus 5.9%; $p < 0.001$) and a higher percentage of individuals who are married or living with a partner (49.6% versus 29.7%; $p < 0.001$).

The subjects of the patients group were outpatients of Hospital de Clínicas de Porto Alegre and their PD severity was moderate to severe (CGI= 4.7 ± 0.79), presenting high scores of anxiety symptoms (HAMA= 27.8 ± 8.29), agoraphobia (agoraphobia in the PI = 7.7 ± 2.57) and anticipatory anxiety (anticipatory anxiety in PI = 8.6 ± 1.73). Most patients also met the diagnostic criteria for agoraphobia according to the MINI, 118 patients (87.4%). The most common comorbidities ($>10\%$) in the patients group were as follows: 50 (37.0%) patients with generalized anxiety disorder; 38 (28.1%) with major depression; 18 (13.3%) with dysthymia, and 23 (17.0%) with social anxiety disorder.

TCI between patients and controls

Patients presented higher scores in the HA dimension, which is an element of the temperament in the TCI, and also higher scores in the ST dimension of character. In the other two character dimensions (SD and C), the patients had lower scores than the controls. The results of the comparison between the means of both groups are shown in Table 1.

After the performance of the same analyses and the stratification of the sample according to the presence of a partner and the level of education, since these characteristics were different between patients and controls, only the ST dimension lost significance ($p=0.373$) in the comparison between the means stratified by educational level in the subjects with higher schooling. The other dimensions maintained similar results, showing the irrelevant importance of the differences between cases and controls regarding the educational level in the measurement of most personality traits stratified by these characteristics.

Therefore, the differences in the ST dimension might have been influenced by the confounding bias in the inclusion of controls. Furthermore, the differences found in the ST dimension are the only differences whose p value would not be significant if the p value required was <0.001 in the correction by the multiple tests performed in this study, therefore, this result should be cautiously considered.

Influence of the comorbidity with MD in the TCI

The comorbidity with major depression ($n=38$, 28.1%), which is very frequent in PD, increases even more the difference between patients and controls in the HA, RD and C dimensions of the TCI. The means are also significantly different in the HA and RD dimensions between patients with and without this comorbidity. In the other dimensions, there were no statistically significant differences between the groups of patients with and without the comorbid condition, and the comorbidity did not increase the difference of controls. The results of this analysis are shown in Figure 1.

Comparison between the MMPI and the TCI in patients in the PD remission period

Three dimensions of the TCI presented from moderate to strong correlations ($r > 0.45$) with the MMPI scales: HA, SD and ST. HA presented direct correlation with the three scales of the neurotic triad (Hs, D and Hy), with Pt, element of the anxiety index, with Sc and Si. Sd dimension presented inverse correlation with the three scales of the neurotic triad and with the Pd, Sc, Pa and Si scales. ST had direct correlation with Ma. Pearson's correlation coefficients and the significance values are shown in Table 2. The comparison between patients and controls regarding the MMPI scales has already been presented in other articles³⁴.

DISCUSSION

Cloninger, through his temperament model, suggested that individuals with anxiety disorder might have higher scores of HA and lower scores of NS and RD¹⁰. Our study is in agreement with most studies that assessed these dimensional personality traits in patients with anxiety disorders¹¹⁻¹⁶ and confirm the data on increased scores of HA, without showing significant difference between the NS and RD scores of patients and control groups.

HA represents a heritable tendency to respond intensely to aversive stimuli, with inhibition of behaviors to avoid punishment, novelty and frustrative non-reward, which would hypothetically be mediated by the polygenic influence on the serotonergic function¹⁰. People with high HA scores showed pessimistic concerns about future problems, avoidant behavior, fear of uncertainty, shyness with strangers and high fatigability⁸. It is likely that subjects with high HA develop characteristics of “anxious personality”, anxiety disorders and depressive disorders⁷, as well as comorbidity between anxiety disorders and mood disorders¹².

In our study, lower scores in the character dimensions SD and C were found in the patients group, while the ST dimension had higher scores in the patients group compared to the control group. The character dimension includes individual differences in highly cognitive processes with a crucial role in the integration and functioning of the personality structure^{8,35,36}. Through a bidirectional interaction, the temperament initially stimulates the development of character factors, which, in their turn, change the meaning and the prominence of the stimuli perceived⁸. Poor development of all character traits is shared by

all subtypes of personality disorders, and it can be used as diagnosis of the presence and severity of personality disorders^{35,36,37}.

The ST dimension of character had high scores in our sample of patients if compared to the control group. This dimension describes a trait that has been neglected in other personality models, characterizing imaginative, intuitive and unconventional people, and providing a quantitative measure for creativity or psychosis³⁷. Although this result was found, it is important to highlight that it may be confounded and/or result from multiple statistical tests, since it did not achieve a lower p value like the other comparisons.

Comorbidity with MD further increased the difference in the HA dimension in our sample, which confirms the findings of previous studies^{12,14,15}. Several studies found high scores of HA in anxiety disorders¹¹⁻¹⁶ as well as in mood disorders^{14,15,38,42} without significant difference between them. This counterpart, the comorbidity between PD/MD and PD/GAD is responsible for the increase in these scores^{12,14} which suggests that high scores in the HA dimension favor the development of comorbidities⁴¹ that usually increase the clinical severity and worsen the prognosis of mental disorders.

Still with regard to the comorbid condition, some studies showed that comorbidity with MD⁴³⁻⁴⁵ and personality disorders^{2,3,39} is a factor of worse prognosis in the PD treatment. In addition, some studies found that high scores of HA and low scores of P, SD and C are worse prognosis factors²¹. In this study, it is possible to assume that MD and HA presented important colinearity between themselves since they lost statistical significance when individually controlled, which suggests that may be the real factor of worse prognosis is a

more avoidant temperament, regardless the specific symptoms of mood disorder.

In our study, we also found a positive correlation between the temperament of harm avoidance of the TCI and the neurotic triad scales (Hs, D, Hy) of the MMPI. These findings are in line with previous studies that found a positive correlation between neuroticism, measured with other instruments such as the NEO Personality Inventory, and the harm avoidance dimension⁴⁰. We suggest that these constructs relate, at least partially, to interchangeable personality characteristics.

The present study has some limitations. The selected controls are not representative of the same population as the patients, and the fact that controls have a common characteristic, that is, most of them are health professionals, can result in specific temperament and character characteristics linked to the group they belong to.

The present study confirms previous findings of the association between HA and PD in a Brazilian sample. In addition, it describes unpublished data on the correlation between the neurotic triad of the MMPI and HA. In conclusion, the dimensional assessment is an interesting alternative for understanding the relationship between the psychobiologic basis of temperament, character and development of psychiatric syndromes.

REFERENCES

1. Latas M, Starcevic V, Trajkovic G, Bogojevic G. Predictors of comorbid personality disorders in patients with panic disorder with agoraphobia. *Comprehensive Psychiatry* 2000; 41(1): 28-34.
2. Marchesi C, Cantoni A, Fonto S, Gianelli MR, Maggini C. The effect of pharmacotherapy on personality disorders in panic disorder: a one year naturalistic study. *Journal of Affective Disorders* 2005; 89: 189-194.
3. Marchesi C, De Panfilis C, Cantoni A, Fonto S, Gianelli MR, Maggini C. Personality disorders and response to medication treatment in panic disorder: a 1-year naturalistic study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006; 30(7): 1240-45.
4. Albert U, Maina G, Bergesio C, Bogetto F. Axis I and II comorbidities in subjects with and without nocturnal panic. *Depression and Anxiety* 2006; 23(7): 422-28.
5. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4 th edition (DSM IV). Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
6. Maser JD, Cloninger C.R. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990.
7. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(6):573-88.
8. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50: 975–90.
9. Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 1998; 155(9):1152-62.

10. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev.* 1986; 4(3):167-226.
11. Saviotti FM, Grandi S, Savron G, Ermentini R, Bartolucci G et al. Characterological traits of recovered patients with panic disorder and agoraphobia. *J Affect Disord* 1991; 23(3):113-7.
12. Ampollini P, Marchesi C, Signifredi R, Maggini C. Temperament and personality features in panic disorder with or without comorbid mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(5): 420-3.
13. Battaglia M, Bertella S, Bajo S, Politi E, Bellodi L. An investigation of the co-occurrence of panic and somatization disorders through temperamental variables. *Psychosom Med* 1998; 60(6): 726-9.
14. Ampollini P, Marchesi C, Signifredi R, Ghinaglia E, Scardovi F et al. Temperament and personality features in patients with major depression, panic disorder and mixed conditions. *J Affect Disord* 1999; 52(1-3): 203-7.
15. Kennedy BL, Schwab JJ, Hyde JA. Defense styles and Personality dimensions of research subjects with anxiety and depressive disorders. *Psychiatr Q.* 2001; 72(3): 251-62.
16. Wiborg IM, Falkum E, Dahl AA, Gullberg C. Is harm avoidance an essential feature of patients with panic disorder? *Compr Psychiatry* 2005; 46(4): 311-4.
17. Hajduk A. A search for psychobiological determinants of anxiety disorders. *Ann Acad Med Stetin* 2004; 50(2): 65-75.

18. Draganic-Rajic S, Lecic-Tosevski D, Paunovic VR, Cvejic V, Svrakic D. Panic disorder--psychobiological aspects of personality dimensions. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(3-4): 129-33.
19. Tsuang MT, Faraone SV, Lyons MJ. Identification of the phenotype in psychiatric genetics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243(3-4): 131-42.
20. Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 1998; 155(9): 1152-62.
21. Marchesi C, Cantoni A, Fonto S, Gianelli MR, Maggini C. The effect of temperament and character on response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114(3): 203-10.
22. Kipper LK, Wachleski C, Salum GA, Heldt E, Blaya C, Manfro GG. Long term follow-up study of Brazilian PD patients: the impact of personality traits in treatment course and remission. submitted
23. Pollack MH, Rapaport MH, Fayyad R, Otto MW, Nierenberg AA, Clary CM. Early improvement predicts endpoint remission status in sertraline and placebo treatments of panic disorder. *Journal of Psychiatry Research* 2002; 36: 229-36.
24. Kipper LC, Blaya C, Heldt E, Isolan L, Bond M, Manfro GG et al. Evaluation of defense mechanisms in adult patients with panic disorder: before and after treatment. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2005; 193(9): 619-24.
25. Kipper L, Blaya C, Wachleski C, Dornelles M, Salum GA, Heldt E, Manfro GG. Trauma and defense style as response predictors of

- pharmacological treatment in panic patients. *European Psychiatry* 2007; 22(2): 87-91.
26. Heldt E, Manfro GG, Kipper L, Blaya C, Isolan L, Otto MW. One-year follow up of pharmacotherapy-resistant patients with panic disorder treated with cognitive-behavior therapy: outcome and predictors of remission. *Behaviour Research Therapy* 2006; 44(3): 657-65.
27. Hathaway SR, McKinley JC. Inventário Multifásico Minnesota de Personalidade. Manual. Rio de Janeiro: CEPA; 1971.
28. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(3): 106-115.
29. Guy W. CGI - Clinical Global Impressions. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville, MD, 1976; 217-222.
30. Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C. Inventário de Temperamento e de Caráter de Cloninger – Validação da Versão em Português. In: *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*, 2000; 363- 9.
31. Hathaway SR, McKinley JC. The Minnesota Multiphasic Personality Inventory- Revised. New York: Psychological Corporation; 1951.
32. Cunha, JA. Psicodiagnóstico-V. MMPI. 5nd Ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 439-506.
33. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Green MF. Trait versus state aspects of the MMPI during the early course of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33: 275-84.

34. Kipper LK, Wachleski C, Salum GA, Heldt E, Blaya C, Manfro GG. A Neurotic Pattern of Personality in Patients with Panic Disorder Before and After Treatment. submitted
35. Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger, CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 991-999.
36. Svrakic DM, Draganic S, Hill K, Bayon C, Przybeck TR, Cloninger CR. Temperament, character, and personality disorders: etiologic, diagnostic, treatment issues. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(3):189-95.
37. Bayon C, Hill K, Svrakic DM, Przybeck TR, Cloninger CR. Dimensional assessment of personality in an out-patient sample: relations of the systems of Millon and Cloninger. *J Psychiatr Res* 1996; 30(5): 341-52.
38. Hansenne M, Reggers J, Pinto E, Kjiri K, Ajamier A, Anseau M. Temperament and character inventory (TCI) and depression. *J Psychiatr Res* 1999; 33(1): 31-6.
39. Prasko J, Houbová P, Novák T, Záleský R, Espa-Cervená K, Pasková B, Vyskocilová J. Influence of personality disorder on the treatment of panic disorder - comparison study. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26(6): 667-74.
40. De Fruyt F, Van De Wiele L, Van Heeringen C. Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality. *Personality and Individual Differences* 2000; (29): 441-452.
41. Battaglia M, Przybeck TR, Bellodi L, Cloninger CR. Temperament dimensions explain the comorbidity of psychiatric disorders. *Compr Psychiatry* 1996; 37(4): 292-8.

42. Ongur D, Farabaugh A, Iosifescu DV, Perlis R, Fava M. Tridimensional personality questionnaire factors in major depressive disorder: relationship to anxiety disorder comorbidity and age of onset. *Psychother Psychosom* 2005; 74(3): 173-8.
43. Rosenbaum JF, Pollack MH, Pollock RA. Clinical issues in the long-term treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(10): 44-50.
44. Lecrubier Y. The impact of comorbidity on the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 5 (8): 11-6.
45. Marchesi C, Cantoni A, Fontò S, Giannelli MR, Maggini C. Predictors of symptom resolution in panic disorder after one year of pharmacological treatment: a naturalistic study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39(2): 60-5.

Table 1 Differences in temperament and character scales of TCI between patients and controls

	Controls (n=135)	Patients (n=135)	Mean Difference (95%CI of the Difference)	$t_{df=114}$	p-value (2-tailed)
Temperament					
Novelty Seeking	19.04±4.88	19.80±5.38	-0.76 (-1.966 to 0.455)	-1.234	0.219
Harm Avoidance	15.21±4.92	23.20±5.41	-7.99 (-9.307 to -6.664)	-11.953	<0.001
Reward Dependence	15.37±3.62	15.41±3.78	-0.04 (-0.920 to 0.846)	-0.083	0.934
Persistence	4.84±1.77	4.44±1.71	0.39 (0.000 to 0.786)	1.976	0.050
Character					
Self Directness	35.16±5.47	27.81±7.25	7.35 (5.843 to 8.854)	9.654	<0.001
Cooperativeness	34.26±4.16	31.68±5.19	2.58 (1.478 to 3.677)	4.637	<0.001
Self Transcendence	12.61±6.26	14.61±6.20	-1.99 (-3.522 to -0.463)	-2.576	0.011

Values are presented as mean±SD. 95%CI, 95% Confident Interval.

Statistics: Paired Student t test

Table 2 Correlation between TCI Scales and MMPI Scales

		MMPI Scales									
		HS	D	HY	PD	MF	PA	PT	SC	MA	SI
TCI Scales	NS	0.051	0.011	0.098	0.059	0.011	0.116	0.115	0.089	0.061	-0.140
	HÁ	0.459***	0.620***	0.354***	0.141	-0.004	0.256*	0.644***	0.545***	0.008	0.671***
	RD	0.168	-0.017	0.138	0.011	0.072	-0.052	0.051	0.012	0.177	-0.130
	P	-0.016	-0.143	-0.139	-0.019	0.069	-0.045	-0.113	-0.130	0.167	-0.218*
	SD	-0.417***	-0.528***	-0.379***	-0.271*	-0.034	-0.494***	-0.600***	-0.532***	-0.164	-0.551***
	C	-0.026	-0.079	-0.015	-0.003	-0.107	-0.278**	-0.165	-0.165	0.002	-0.198
	ST	0.085	0.030	-0.026	0.005	0.046	0.023	0.214*	0.212*	0.452***	0.069

Data are presented as Pearson coefficient (r).

Sample: Patients = 67; Controls = 20

Abbreviations: **MMPI**, Minnesota Multifasic Personality Inventory; Hs, hypochondriasis; D, depression; Hy, hysteria; Pd, psychopathic deviate; MF, masculinity-femininity; Pa, paranoia; Pt, pychasthenia; Sc, schizophrenia; Ma, hypomania; Si, social introversion. **TCI**, Temperament and Character Scale; NS, Novelty Seeking; HA, Harm Avoidance; RD, Reward Dependence; P, Persistence; SD, Self-Directness; C, Cooperativeness; ST, Self-trancendence.

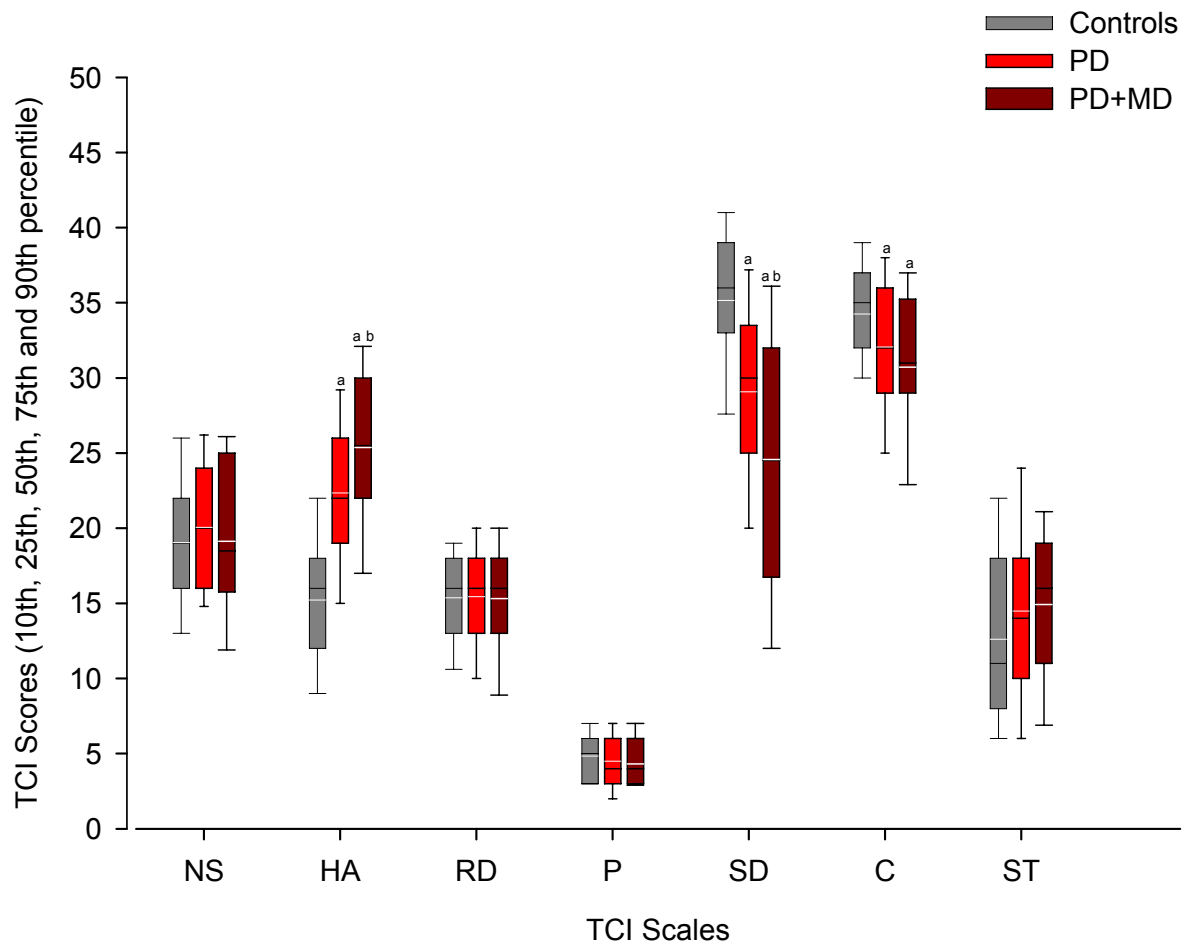
Statistics: Pearson Correlation

*** Correlation is significant at the 0.001 level (2-tailed)

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Figure 1 - TCI Scores between Controls and Patients stratified by MD



Note: Controls (n=135); PD (n=97); PD+MD (n=38).

Box plot: White line represent mean, black line represents median; the other parameters presented are 10th, 25th, 75th and 90th percentile.

Abbreviations: PD, Panic Disorder without Major Depression; PD+DM, Panic Disorder with co-morbid Major Depression. TCI, Temperament and Character Inventory: NS, Novelty Seeking; HA, Harm Avoidance; RD, Reward Dependence; P, Persistence; SD, Self-Directness; C, Cooperativeness; ST, Self-Transcendence.

Statistics: One Way ANOVA (with Bonferroni's correction in Post hoc test)

^a Differences related to controls;

^b Differences related to PD patients without MD

9.2 Temperamento e Caráter em pacientes com Transtorno de Pânico: um estudo de caso-controle na população brasileira

Cláudia Wachleski¹, Giovanni Abrahão Salum Júnior¹, Carolina Blaya M.D.¹, Letícia Kipper M.D.¹, Angela Paludo¹, Ana Paula Salgado¹, Gisele Gus Manfro PhD¹

¹ Programa de Transtornos de Ansiedade. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS e Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil

*Endereço para correspondência: Gisele Gus Manfro

Luiz Manoel Gonzaga 630 / 11

90470-280. Porto Alegre – RS - Brazil

Tel/Fax: 0 XX 51-33289234

E-mail : gmanfro@portoweb.com.br

Artigo submetido para o jornal European Psychiatry (fator de impacto=1.463)

Temperamento e Caráter em pacientes com Transtorno de Pânico: um estudo de caso-controle na população brasileira

RESUMO

Objetivo: comparar os traços de personalidade avaliados através do Inventário de Temperamento e Caráter (TCI) entre pacientes com Transtorno de Pânico (TP) e um grupo controle em amostra brasileira; assim como as correlações entre o TCI e o Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) em uma sub-amostra de pacientes e controles.

Métodos: Foram avaliados por uma entrevista estruturada através do M.I.N.I. 135 pacientes com TP emparelhados por sexo e idade com 135 controles sem transtorno psiquiátrico. A personalidade foi avaliada através do TCI e do MMPI.

Resultados: Pacientes com TP apresentaram maiores escores na escala de temperamento Evitação de Dano ($23,20 \pm 5,41$ versus $15,21 \pm 4,92$; $p < 0,001$) e menores escores nas escalas de caráter Auto Direcionamento ($27,81 \pm 7,25$ versus $35,16 \pm 5,47$; $p < 0,001$) e Cooperatividade ($31,68 \pm 5,19$ versus $34,26 \pm 4,16$; $p < 0,001$), quando comparado ao grupo controle, respectivamente. Foi encontrada uma correlação entre as escalas da tríade neurótica do MMPI e o temperamento Evitação de Dano ($p < 0,001$).

Conclusões: A tríade neurótica do MMPI e Evitação de Dano do TCI avaliam constructos de personalidade que são em parte intercambiáveis. A escala de Evitação de Dano pode representar um forte candidato a fenótipo intermediário na busca da porção herdável do TP.

INTRODUÇÃO

A alta prevalência de transtornos de personalidade, principalmente do *cluster* ansioso (*cluster* C), em pacientes com Transtorno do Pânico (TP)¹⁻⁴ sugere um substrato comum a esses diagnósticos de eixo I e eixo II no atual sistema diagnóstico americano⁵. Em aproximadamente 70% dos casos, o TP é precedido por características sub-clínicas de personalidade, que muitas vezes evoluem para transtornos de personalidade do tipo dependente e evitativo⁶.

Em vista disso, discute-se a necessidade de encontrar novas definições de entidades nosológicas dentro da psiquiatria que vão além da abordagem descritivo-fenomenológica do DSM-IV⁵, que, muitas vezes, não contempla a sobreposição de diagnósticos que possuem fatores etiológicos comuns⁴¹. Dentro desse paradigma, novos instrumentos capazes de avaliar características de temperamento têm sido pesquisados^{7,8}. Alguns investigadores encontraram que aspectos familiares e genéticos dos transtornos de ansiedade são mais pronunciados quando a definição do estado afetado é expandida além do restrito critério diagnóstico para incluir variantes sub-sindrômicas⁹.

Nessa direção, constructos dimensionais de personalidade têm sido propostos no sentido de encontrar um substrato comum e um *continuum* capaz de agregar essas condições clínicas. Dentre eles, o Inventário de Temperamento e Caráter (TCI), descrito por Cloninger⁸, caracteriza quatro dimensões do temperamento: Busca de Novidades (BN), Evitação de Dano (ED), Dependência de Gratificação (DG) e Persistência (P). O temperamento ED vem sendo sistematicamente associado aos transtornos de ansiedade, caracterizando-se por uma tendência hereditária de comportamento inibido

para novos estímulos, punição e falta de recompensa^{7,8,10}. Estudos investigando a relação do temperamento em pacientes com TP têm confirmado maiores níveis de ED nesses pacientes se comparados com o grupo controle¹¹⁻¹⁶.

Além dos aspectos nosográficos/nosológicos que envolvem a questão diagnóstica, o TCI tem sido investigado em pesquisas que buscam uma origem genética para os transtornos de ansiedade^{17,18}. Esses estudos procuram identificar um constructo capaz de contemplar os fatores biológicos herdáveis, e o temperamento representa um dos candidatos nessa busca da porção herdável dos transtornos mentais^{19,20}. Além disso, o constructo que o TCI representa também tem sido avaliado como fator preditor de resposta ao tratamento farmacológico e psicoterapêutico^{21,22}.

Em virtude da importância de se pesquisar temperamento, o objetivo desse trabalho é comparar os traços de temperamento e caráter entre pacientes com o diagnóstico de TP do DSM-IV e um grupo controle, sendo o primeiro estudo a propor essa comparação em uma amostra brasileira. O objetivo secundário do presente trabalho é avaliar as correlações entre os traços de personalidade aferidos por dois instrumentos distintos: o TCI e o Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)²⁷.

MÉTODOS

Sujeitos

Participaram do estudo pacientes oriundos do Programa de Transtornos de Ansiedade (PROTAN) do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brasil, que haviam previamente participado de ensaios clínicos e outros projetos de pesquisa do mesmo programa. Foram incluídos 135 pacientes com TP e 135 controles sem transtorno psiquiátrico.

Pacientes com idade superior a 18 anos, que preencheram os critérios diagnósticos para Transtorno de Pânico de acordo com os critérios do DSM-IV foram incluídos neste estudo. Foram excluídos pacientes com retardo mental, demência ou outra síndrome cerebral orgânica, abuso de drogas ou outras substâncias, transtornos psicóticos e doença crônica incapacitante. As comorbidades comuns ao TP, como o Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), Depressão Maior (DM), Distímia, Transtorno de Ansiedade Social e Transtorno Obsessivo Compulsivo, foram permitidos desde que seus sintomas não fossem clinicamente mais relevantes do que os sintomas do TP. O grupo controle constituiu-se de funcionários do HCPA que não preencheram critérios para transtorno psiquiátrico de eixo I.

Uma sub-amostra de pacientes (n=67) em remissão dos sintomas do pânico ($CGI \leq 2$ e ausência de ataques de pânico)²³⁻²⁶ também foi avaliada pelo Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)²⁷.

Os controles foram selecionados de Junho de 2006 a Abril de 2007. Constituiu-se de uma amostra por conveniência de funcionários do HCPA sem transtornos psiquiátricos. Dos funcionários abordados aproximadamente 20

foram excluídos por preencherem critérios para algum transtorno psiquiátrico no MINI e 5 por encontrarem-se em tratamento psiquiátrico para condição atual. Cerca de 30 funcionários (18%) recusaram-se a participar da pesquisa. Dentre os motivos de recusa mais comuns encontram-se a extensão das escalas e a falta de tempo para preenchimento adequado dos questionários.

Todos os participantes assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (05-204/05-539) previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil.

Instrumentos

Clínicos

A avaliação diagnóstica em pacientes e controles foi realizada por psiquiatras e psicólogos treinados, através do M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian version 5.0.0 – DSM IV) – uma entrevista estruturada que avalia de modo padronizado os principais transtornos psiquiátricos do Eixo I, de acordo com os critérios do DSM-IV. O MINI é um instrumento traduzido e adaptado para o português e amplamente utilizado em avaliações clínicas e de pesquisa²⁸.

A gravidade e a intensidade dos sintomas nos pacientes foram avaliadas através da CGI (Impressão Clínica Global), Inventário de Pânico e escala Hamilton-Ansiedade. O CGI determina a gravidade dos sintomas de acordo com a frequência e intensidade dos ataques de pânico, nível de ansiedade antecipatória, evitação fóbica e prejuízo na qualidade de vida e funcionamento²⁹. O Inventário do Pânico (IP) caracteriza os ataques de pânico em espontâneos, situacionais, completos ou incompletos. Avaliando a

intensidade, a duração e a frequência desses ataques, assim como a intensidade da agorafobia e da ansiedade antecipatória. A Escala Hamilton para ansiedade (HAM-A) fornece informações sobre o grau e a gravidade dos sintomas de ansiedade (14 itens), através de escores que variam de ausente (zero) até a intensidade máxima dos sintomas (quatro).

Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger (TCI)

A personalidade foi avaliada através do Inventário de Temperamento e Caráter de Cloninger (TCI)⁸. Esse instrumento consiste em um inventário auto-aplicável de 240 questões de verdadeiro ou falso, que avaliam quatro dimensões de temperamento: Evitação de Dano (ED), Busca de Novidade (BN), Dependência de Gratificação (DG) e Persistência (P). BN foi definido como um padrão de atividade exploratória freqüente e intensa excitação frente a um novo estímulo. ED é descrita como uma tendência herdada a inibir ou cessar comportamentos perante sinais de estímulos aversivos a fim de evitar punição. DG é descrito como uma tendência a responder de maneira intensa a sinais de recompensa visando à obtenção de gratificações e P, como uma tendência a persistir em responder de determinada forma, a despeito de esforços intermitentes.

Cloninger acrescentou ao modelo original⁷, três novos fatores que representam a dimensão de caráter da personalidade⁸. Os fatores de caráter avaliam diferenças individuais quanto a conceitos a respeito de si mesmo e à percepção dos próprios objetivos e valores. São eles: Autodirecionamento (AD), Cooperatividade (C), Autotranscendência (AT). Autodirecionamento (AD) é definido como habilidade de autocontrole individual, comportamento regular e

adaptado, força intencional do indivíduo para afirmar e praticar seus objetivos e propósitos. Características de baixos escores em AD são associadas a pessoas inseguras, reativas, dependentes, com baixa auto-estima, inferioridade e imaturidade. Cooperatividade (C) contempla a identificação e aceitação de diferenças individuais na identificação de outras pessoas. Indivíduos cooperativos são descritos como socialmente tolerantes, empáticos e prestativos enquanto indivíduos não cooperativos são descritos como socialmente intolerantes e desinteressados das outras pessoas. Autotranscendência (AT) é descrita como aceitação, identificação ou união espiritual com a natureza, em que a pessoa sente-se como uma parte integrante da evolução do universo. Fuentes et al.³⁰ traduziram e validaram para a língua portuguesa o Inventário de Temperamento e Caráter – TCI (Temperament and Character Inventory) para a pesquisa desses sete fatores da personalidade.

MMPI

O Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) é um questionário estruturado, traduzido e adaptado para nossa cultura²⁷, amplamente utilizado em clínica e pesquisa em nosso meio³². O MMPI é composto por 566 itens certo-errado divididos em quatro escalas de validade e dez escalas clínicas: Hipocondria (Hs), Depressão (D), Histeria (Hy), Desvio Psicopático (Pd), Masculinidade-Feminilidade (MF), Paranóia (Pa), Psicastenia (Pt), Esquizofrenia (Sc), Hipomania (Ma) e Introversão-Extroversão (Si). As quatro escalas de validade: Dúvida (?), Mentira (L), Erro (F) e Correção (K) analisam a atitude do entrevistado frente ao inventário dando validade às escalas

clínicas³¹. As escalas Hs, D e Hy compõem a tríade neurótica do instrumento. Essas escalas junto à Pt compõem o índice de ansiedade³². Optou-se por selecionar para esta análise pacientes em remissão, uma vez que o MMPI pode ser influenciado por sintomas agudos do TP^{33,34}.

Análise Estatística

Os dados foram apresentados como frequência absoluta (%), média±desvio padrão e diferença de médias (intervalo de confiança de 95%). A distribuição normal e a homogeneidade de variâncias foram avaliadas antes de qualquer análise dos dados pelos testes de *Kolmogorov-Smirnov* e *Levene*, respectivamente. A comparação entre as médias das escalas do TCI entre pacientes com TP e controles foi feita através do teste t de *Student* para amostras emparelhadas. A correlação entre as escalas do MMPI e TCI foi realizada através da correlação de *Pearson*. As correlações entre as duas escalas foram analisadas separadamente em pacientes e controles, como medida confirmatória dos resultados com o objetivo de junção das amostras. Esta análise garantiu a associação em conjunto, visto que as correlações se comportavam de maneira semelhante em ambos os grupos. A comparação entre as médias dos escores do TCI e os grupos TP, TP+DM e controles foi feita através de *One Way ANOVA*, utilizando a correção de *Bonferroni* no teste de *Post Hoc*.

A análise estatística foi realizada através do SPSS (versão 14). Utilizou-se um valor $\alpha=0,05$ e IC95%. O cruzamento de 7 escalas do TCI com 10 escalas do MMPI (70 comparações) aumenta a chance de encontro de associação ao acaso. Aplicando-se a correção de *Bonferroni* para as 70

comparações, tem-se que valores $p < 0,001$ (marcados com ***) são mais seguros quanto aos achados espúrios.

RESULTADOS

Características da Amostra

Foram incluídos no estudo 135 pacientes com TP, 100 mulheres (74,1%) e 35 homens (25,9%), emparelhados por sexo e idade com 135 controles. A média de idade da amostra foi de $38,1 \pm 9,09$.

A amostra de pacientes possui maior porcentagem de indivíduos com escolaridade até segundo grau incompleto quando comparado aos controles (33,8% *versus* 5,9%; $p < 0,001$) e uma maior porcentagem de pessoas casadas ou vivendo com companheiro (49,6% *versus* 29,7%; $p < 0,001$).

Considerando os pacientes, esses se caracterizam por serem uma amostra de atenção terciária, apresentando gravidade do TP de moderada a grave (CGI= $4,7 \pm 0,79$), com escores elevados de sintomas de ansiedade (HAMA= $27,8 \pm 8,29$), de agorafobia (agorafobia no IP = $7,7 \pm 2,57$) e de ansiedade antecipatória (ansiedade antecipatória no IP= $8,6 \pm 1,73$). A maioria dos pacientes também preencheu critérios diagnósticos para agorafobia pelo MINI, 118 (87,4%). Dentre as co-morbidades mais comuns (>10%) da amostra de pacientes encontram-se: 50 (37,0%) pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada; 38 (28,1%) com Depressão Maior; 18(13,3%) com Distímia e 23(17,0%) com Transtorno de Ansiedade Social.

TCI entre pacientes e controles

Os pacientes apresentaram maiores escores na escala ED, componente do temperamento no TCI e também maior escore na escala de caráter AT. Nas outras duas escalas de caráter (AD e C), os pacientes obtiveram menores escores do que os controles. Os resultados da comparação entre as médias dos dois grupos podem ser observados na Tabela 1.

Realizando as mesmas análises e estratificando a amostra por presença de companheiro e grau de escolaridade, visto que essas características foram diferentes entre pacientes e controles, apenas a escala AT perde significância ($p=0,373$) na comparação entre as médias estratificadas por grau de instrução nos sujeitos de pesquisa com maior escolaridade. As demais escalas permanecem com o resultado similar, evidenciando pequena importância das diferenças entre casos e controles no que se refere ao grau de instrução e escolaridade na aferição da maioria dos traços de personalidade quando estratificados por essas características.

Dessa forma, as diferenças na escala AT podem estar sendo influenciadas pelo viés de confusão na inclusão dos controles. Ademais, as diferenças encontradas na escala AT são as únicas cujo valor p não seria significativo se exigíssemos um valor $p<0,001$ na correção pelos múltiplos testes realizados neste estudo, portanto, esse resultado deve ser visto com cautela.

Influência da comorbidade com DM no TCI

A comorbidade com Depressão Maior ($n=38$, 28,1%), muito freqüente no TP, aumenta ainda mais a diferença nas escalas ED, DG e C do TCI entre pacientes e controles. As médias são também significativamente diferentes nas

escalas ED e DG entre pacientes que possuem e não possuem essa comorbidade. Nas demais escalas não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de pacientes que têm ou não a condição comórbida e essa não aumentou a diferença dos controles. Os resultados dessa análise podem ser observados na Figura 1.

Comparação entre MMPI e TCI em pacientes em remissão do TP

Três escalas do TCI apresentaram correlações de moderadas a fortes ($r > 0,45$) com escalas do MMPI: ED, AD e AT. O ED correlacionou-se diretamente com as três escalas da tríade neurótica (Hs, D e Hy), com Pt, componente do índice de ansiedade, com Sc e Si. A escala AD correlacionou-se inversamente com as três escalas da tríade neurótica e com as escalas Pd, Sc, Pa e Si. A escala AT apresentou correlação direta com MA. Os coeficientes de correlação de *Pearson* bem como seus valores de significâncias podem ser observados na Tabela 2. A comparação entre pacientes e controles quanto às escalas do MMPI pode ser vista em outras publicações³⁴.

DISCUSSÃO

Cloninger, através de seu modelo de temperamento, postulou que indivíduos com transtorno de ansiedade teriam maiores escores de ED e menores escores de BN e DG¹⁰. Nosso estudo, concordando com a maioria dos estudos que avaliaram esses traços dimensionais de personalidade em pacientes com transtorno de ansiedade¹¹⁻¹⁶, corroboraram os dados de aumento dos escores de ED, não encontrando diferença significativa entre escores de BN e DG entre os grupos de pacientes e controles.

A escala ED representa uma tendência hereditária de responder intensamente a estímulos adversos, com inibição de comportamentos para evitar punição, novidade e frustração não recompensada, que hipoteticamente seria mediada pela influência poligênica na função serotoninérgica¹⁰. Pessoas com altos escores de ED demonstram preocupação pessimista com futuros problemas, comportamento evitativo, medo de incertezas, timidez com estranhos e alta fatigabilidade⁸. É provável que sujeitos com elevada ED desenvolvam características de “personalidade ansiosa”, transtornos de ansiedade e transtornos depressivos⁷, assim como comorbidade entre transtornos de ansiedade e transtornos de humor¹².

Em nosso estudo, menores escores nas escalas de caráter AD e C foram encontrados no grupo de pacientes, enquanto AT obteve maiores escores nos pacientes em comparação ao grupo controle. A dimensão do caráter contempla diferenças individuais em processos altamente cognitivos com papel fundamental na integração e funcionamento da estrutura de personalidade^{8,35,36}. Através de uma interação bi-direcional, temperamento

inicialmente motiva o desenvolvimento dos fatores de caráter, os quais, por sua vez, modificam o significado e a saliência dos estímulos percebidos⁸. Um desenvolvimento pobre em todos os traços de caráter é compartilhado por todos os subtipos de transtornos de personalidade, podendo ser utilizado como diagnóstico de presença e severidade dos transtornos de personalidade^{35,36,37}.

A escala de caráter AT mostrou-se elevada em nossa amostra, quando comparada ao grupo controle. Essa escala descreve um traço negligenciado em outros modelos de personalidade, caracterizando pessoas imaginativas, intuitivas e não convencionais, fornecendo uma medida quantitativa para criatividade ou psicose³⁷. Embora esse resultado tenha sido encontrado, salientamos que ele pode estar confundido e/ou ser resultado de múltiplos testes estatísticos, visto que não atingiu um valor p mais baixo como as demais comparações.

A comorbidade com DM aumentou ainda mais a diferença na escala ED em nossa amostra, corroborando achados de estudos anteriores^{12,14,15}. Diversos estudos encontraram elevados escores de ED tanto em transtornos de ansiedade¹¹⁻¹⁶ como em transtornos de humor^{14,15,38,42}, sem diferença significativa entre eles. Em contrapartida, a comorbidade entre TP e DM e TP e TAG é responsável pela elevação desses escores^{12,14} sugerindo que altos escores na escala ED favorecem o aparecimento de comorbidades⁴¹ que, em geral, aumentam a gravidade clínica e pioram o prognóstico dos transtornos mentais.

Ainda considerando a condição comórbida, alguns estudos mostraram que a comorbidade com DM⁴³⁻⁴⁵ e transtornos de personalidade^{2,3,39} são fatores de pior prognóstico no tratamento do TP. Além disto, estudos

encontraram que altos escores de ED e baixos escores de P, AD e C são fatores de pior prognóstico²¹. Dentro desse estudo, pode-se supor que DM e ED apresentaram importante colinearidade entre si, visto que perderam significância estatística se controladas uma pela outra, sugerindo que talvez o real fator de pior prognóstico seja um temperamento mais evitativo, a despeito dos sintomas específicos do transtorno de humor.

Em nosso estudo também encontramos uma correlação positiva entre o temperamento de ED do TCI e as escalas da tríade neurótica (Hs, D, Hy) do MMPI. Esses achados corroboram estudos anteriores em que neuroticismo, aferido por outros instrumentos como Inventário de Personalidade NEO⁴⁰, demonstraram correlação positiva com a escala de ED. Sugere-se que esses constructos se referem, ao menos em parte, a características de personalidade intercambiáveis.

O estudo conta com algumas limitações. Os controles selecionados não são representativos da população da qual os pacientes foram selecionados e o fato de possuírem um vínculo comum, i.e., são, em sua maioria, profissionais da saúde, pode acarretar características específicas de temperamento e caráter ligadas ao grupo a que pertencem.

O presente estudo corrobora achados anteriores de associação entre ED e TP numa amostra brasileira. Além disso, descreve dados inéditos de correlação entre a tríade neurótica do MMPI e ED. Finalmente, a avaliação dimensional é uma alternativa interessante para compreensão do relacionamento entre o substrato psicobiológico de temperamento, o caráter e o desenvolvimento de síndromes psiquiátricas.

REFERÊNCIAS

1. Latas M, Starcevic V, Trajkovic G, Bogojevic G. Predictors of comorbid personality disorders in patients with panic disorder with agoraphobia. *Comprehensive Psychiatry* 2000; 41(1): 28-34.
2. Marchesi C, Cantoni A, Fonto S, Gianelli MR, Maggini C. The effect of pharmacotherapy on personality disorders in panic disorder: a one year naturalistic study. *Journal of Affective Disorders* 2005; 89: 189-194.
3. Marchesi C, De Panfilis C, Cantoni A, Fonto S, Gianelli MR, Maggini C. Personality disorders and response to medication treatment in panic disorder: a 1-year naturalistic study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2006; 30(7): 1240-45.
4. Albert U, Maina G, Bergesio C, Bogetto F. Axis I and II comorbidities in subjects with and without nocturnal panic. *Depression and Anxiety* 2006; 23(7): 422-28.
5. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4 th edition (DSM IV)*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
6. Maser JD, Cloninger C.R. *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1990.
7. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44(6):573-88.
8. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry* 1993; 50: 975–90.

9. Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 1998; 155(9):1152-62.
10. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev.* 1986; 4(3):167-226.
11. Saviotti FM, Grandi S, Savron G, Ermentini R, Bartolucci G et al. Characterological traits of recovered patients with panic disorder and agoraphobia. *J Affect Disord* 1991; 23(3):113-7.
12. Ampollini P, Marchesi C, Signifredi R, Maggini C. Temperament and personality features in panic disorder with or without comorbid mood disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95(5): 420-3.
13. Battaglia M, Bertella S, Bajo S, Politi E, Bellodi L. An investigation of the co-occurrence of panic and somatization disorders through temperamental variables. *Psychosom Med* 1998; 60(6): 726-9.
14. Ampollini P, Marchesi C, Signifredi R, Ghinaglia E, Scardovi F et al. Temperament and personality features in patients with major depression, panic disorder and mixed conditions. *J Affect Disord* 1999; 52(1-3): 203-7.
15. Kennedy BL, Schwab JJ, Hyde JA. Defense styles and Personality dimensions of research subjects with anxiety and depressive disorders. *Psychiatr Q.* 2001; 72(3): 251-62.
16. Wiborg IM, Falkum E, Dahl AA, Gullberg C. Is harm avoidance an essential feature of patients with panic disorder? *Compr Psychiatry* 2005; 46(4): 311-4.
17. Hajduk A. A search for psychobiological determinants of anxiety disorders. *Ann Acad Med Stetin* 2004; 50(2): 65-75.

18. Draganic-Rajic S, Lecic-Tosevski D, Paunovic VR, Cvejic V, Svrakic D. Panic disorder--psychobiological aspects of personality dimensions. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(3-4): 129-33.
19. Tsuang MT, Faraone SV, Lyons MJ. Identification of the phenotype in psychiatric genetics. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1993; 243(3-4): 131-42.
20. Smoller JW, Tsuang MT. Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. *Am J Psychiatry* 1998; 155(9): 1152-62.
21. Marchesi C, Cantoni A, Fonto S, Gianelli MR, Maggini C. The effect of temperament and character on response to selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 114(3): 203-10.
22. Kipper LK, Wachleski C, Salum GA, Heldt E, Blaya C, Manfro GG. Long term follow-up study of Brazilian PD patients: the impact of personality traits in treatment course and remission. *submitted*
23. Pollack MH, Rapaport MH, Fayyad R, Otto MW, Nierenberg AA, Clary CM. Early improvement predicts endpoint remission status in sertraline and placebo treatments of panic disorder. *Journal of Psychiatry Research* 2002; 36: 229-36.
24. Kipper LC, Blaya C, Heldt E, Isolan L, Bond M, Manfro GG et al. Evaluation of defense mechanisms in adult patients with panic disorder: before and after treatment. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2005; 193(9): 619-24.
25. Kipper L, Blaya C, Wachleski C, Dornelles M, Salum GA, Heldt E, Manfro GG. Trauma and defense style as response predictors of

- pharmacological treatment in panic patients. *European Psychiatry* 2007; 22(2): 87-91.
26. Heldt E, Manfro GG, Kipper L, Blaya C, Isolan L, Otto MW. One-year follow up of pharmacotherapy-resistant patients with panic disorder treated with cognitive-behavior therapy: outcome and predictors of remission. *Behaviour Research Therapy* 2006; 44(3): 657-65.
27. Hathaway SR, McKinley JC. Inventário Multifásico Minnesota de Personalidade. Manual. Rio de Janeiro: CEPA; 1971.
28. Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(3): 106-115.
29. Guy W. CGI - Clinical Global Impressions. In: *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev. Ed. Rockville, MD, 1976; 217-222.
30. Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C. Inventário de Temperamento e de Caráter de Cloninger – Validação da Versão em Português. In: *Escalas de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*, 2000; 363- 9.
31. Hathaway SR, McKinley JC. The Minnesota Multiphasic Personality Inventory- Revised. New York: Psychological Corporation; 1951.
32. Cunha, JA. Psicodiagnóstico-V. MMPI. 5nd Ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p. 439-506.
33. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Green MF. Trait versus state aspects of the MMPI during the early course of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33: 275-84.

34. Kipper LK, Wachleski C, Salum GA, Heldt E, Blaya C, Manfro GG. A Neurotic Pattern of Personality in Patients with Panic Disorder Before and After Treatment. *submitted*
35. Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger, CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 991-999.
36. Svrakic DM, Draganic S, Hill K, Bayon C, Przybeck TR, Cloninger CR. Temperament, character, and personality disorders: etiologic, diagnostic, treatment issues. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106(3):189-95.
37. Bayon C, Hill K, Svrakic DM, Przybeck TR, Cloninger CR. Dimensional assessment of personality in an out-patient sample: relations of the systems of Millon and Cloninger. *J Psychiatr Res* 1996; 30(5): 341-52.
38. Hansenne M, Reggers J, Pinto E, Kjiri K, Ajamier A, Anseau M. Temperament and character inventory (TCI) and depression. *J Psychiatr Res* 1999; 33(1): 31-6.
39. Prasko J, Houbová P, Novák T, Záleský R, Espa-Cervená K, Pasková B, Vyskocilová J. Influence of personality disorder on the treatment of panic disorder - comparison study. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26(6): 667-74.
40. De Fruyt F, Van De Wiele L, Van Heeringen C. Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality. *Personality and Individual Differences* 2000; (29): 441-452.
41. Battaglia M, Przybeck TR, Bellodi L, Cloninger CR. Temperament dimensions explain the comorbidity of psychiatric disorders. *Compr Psychiatry* 1996; 37(4): 292-8.

42. Ongur D, Farabaugh A, Iosifescu DV, Perlis R, Fava M. Tridimensional personality questionnaire factors in major depressive disorder: relationship to anxiety disorder comorbidity and age of onset. *Psychother Psychosom* 2005; 74(3): 173-8.
43. Rosenbaum JF, Pollack MH, Pollock RA. Clinical issues in the long-term treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(10): 44-50.
44. Lecrubier Y. The impact of comorbidity on the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 5 (8): 11-6.
45. Marchesi C, Cantoni A, Fontò S, Giannelli MR, Maggini C. Predictors of symptom resolution in panic disorder after one year of pharmacological treatment: a naturalistic study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39(2): 60-5.

Tabela 1 Diferenças nas escalas de temperamento e caráter do TCI entre pacientes e controles

	Controles (n=135)	Pacientes (n=135)	Diferença de Médias (IC 95%)	t _{df=114}	valor p (bicaudal)
Temperamento					
Busca de Novidade	19,04±4,88	19,80±5,38	-0,76 (-1,966 to 0,455)	-1,234	0,219
Evitação de Dano	15,21±4,92	23,20±5,41	-7,99 (-9,307 to -6,664)	-11,953	<0,001
Dependência de Recompensa	15,37±3,62	15,41±3,78	-0,04 (-0,920 to 0,846)	-0,083	0,934
Persistência	4,84±1,77	4,44±1,71	0,39 (0,000 to 0,786)	1,976	0,050
Carater					
Auto-direcionamento	35,16±5,47	27,81±7,25	7,35 (5,843 to 8,854)	9,654	<0,001
Cooperatividade	34,26±4,16	31,68±5,19	2,58 (1,478 to 3,677)	4,637	<0,001
Auto-transcendência	12,61±6,26	14,61±6,20	-1,99 (-3,522 to -0,463)	-2,576	0,011

Dados são apresentados como média±DP. IC95%, Intervalo de Confiança de 95%

Teste Estatístico: teste t de Student para amostras emparelhadas

Tabela 2 Correlação entre as escalas do TCI e do MMPI

		Escalas do MMPI									
		HS	D	HY	PD	MF	PA	PT	SC	MA	SI
Escalas do TCI	BN	0,051	0,011	0,098	0,059	0,011	0,116	0,115	0,089	0,061	-0,140
	ED	0,459***	0,620***	0,354***	0,141	-0,004	0,256*	0,644***	0,545***	0,008	0,671***
	DG	0,168	-0,017	0,138	0,011	0,072	-0,052	0,051	0,012	0,177	-0,130
	P	-0,016	-0,143	-0,139	-0,019	0,069	-0,045	-0,113	-0,130	0,167	-0,218*
	AD	-0,417***	-0,528***	-0,379***	-0,271*	-0,034	-0,494***	-0,600***	-0,532***	-0,164	-0,551***
	C	-0,026	-0,079	-0,015	-0,003	-0,107	-0,278**	-0,165	-0,165	0,002	-0,198
	AT	0,085	0,030	-0,026	0,005	0,046	0,023	0,214*	0,212*	0,452***	0,069

Dados são apresentados através do coeficiente de Pearson

Amostra: Pacientes = 67; Controles = 20

Abreviações: MMPI, Minnessota Multifasic Personality Inventory; Hs, hipocondria; D, depressão; Hy, histeria; Pd, desvio psicopático; MF, masculinidade-feminilidade; Pa, paranóia; Pt, psicastenia; Sc, esquizofrenia; Ma, hipomania; Si, introversão/extroversão. TCI, Temperament and Character Scale; BN, Busca de Novidade; ED, Evitação de Dano; DG, Dependência de Gratificação; P, Persistência; AD, Auto-Direcionamento); C, Cooperatividade; AT, Auto-Transcendência.

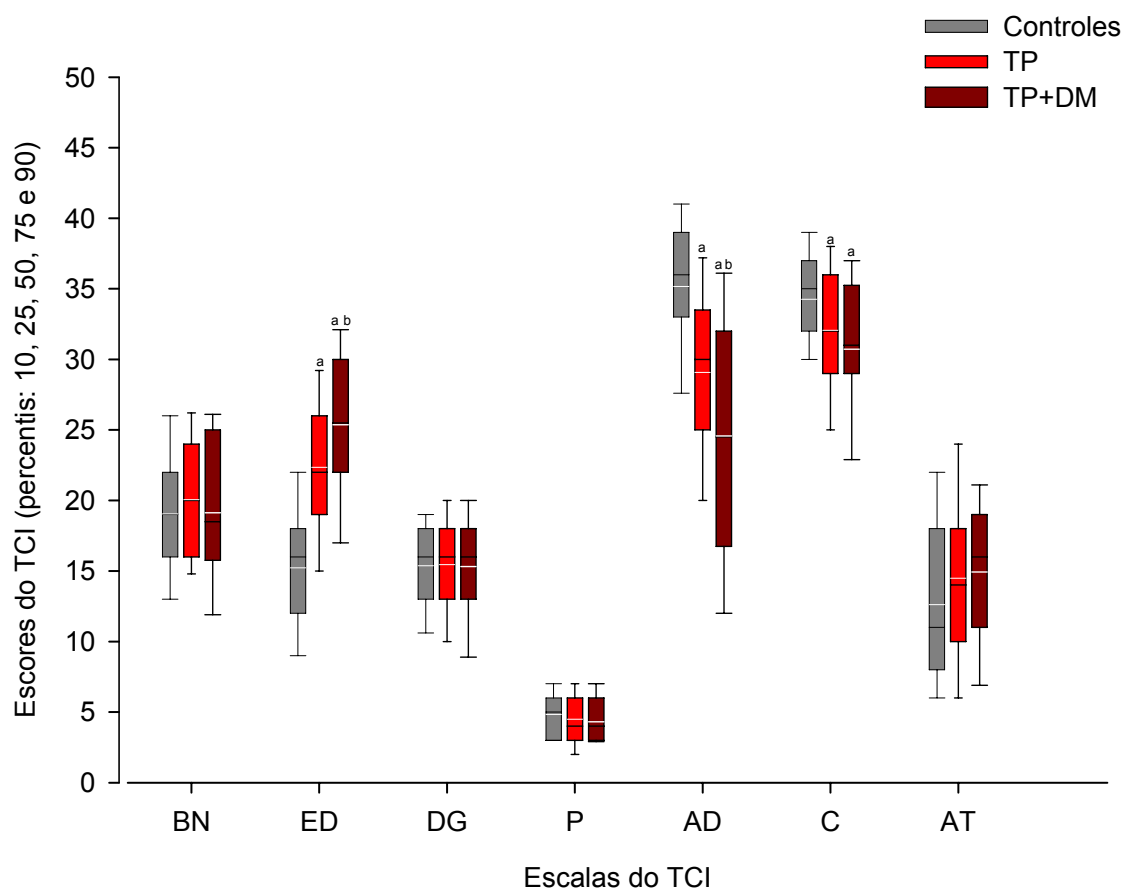
Estatística: correlação de Pearson

*** p<0,001 (bicaudal)

** p<0,01 (bicaudal)

* p<0,05 (bicaudal)

Figura 1 - Escores do TCI entre Controles e Pacientes estratificados por DM



Nota: Controles (n=135); TP (n=97); TP+DM (n=38).

Box plot: a linha branca representa a média, a linha preta representa a mediana e os outros parâmetros deste gráfico os percentis 10, 25, 75 e 90.

Abreviações: TP, Transtorno do Pânico sem Depressão Maior; TP+DM, Transtorno do Pânico com Depressão Maior comórbida. TCI, Temperament and Character Inventory: BN, Busca de Novidade; ED, Evitação de Dano; DG, Dependência de Gratificação; P, Persistência; AD, Auto-Direcionamento; C, Cooperatividade; AT, Auto-Transcendência

Estatística: ANOVA One Way (com correção de Bonferroni no teste de Post hoc).

^a Diferenças relacionadas aos controles;

^b Diferenças relacionadas aos pacientes sem DM comórbida.

9. ARTIGOS

Artigo versão em Inglês

9.3 Lack of association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5HTTLPR) and personality traits in asymptomatic patients with Panic Disorder

Artigo versão em Português

9.4 Ausência de associação entre o polimorfismo na região promotora do gene do transportador de serotonina (5HTTLPR) e traços de personalidade em pacientes assintomáticos com Transtorno de Pânico

9.3 Lack of association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5HTTLPR) and personality traits in asymptomatic patients with Panic Disorder

Cláudia Wachleski¹, Carolina Blaya M.D.¹, Giovanni Abrahão Salum Júnior¹, Verônica Vargas², Sandra Leistner-Segal PhD², Gisele Gus Manfro PhD¹

¹ **Anxiety Disorder Program. Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Post-Graduate Program in Medical Sciences: Psychiatry. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brazil**

² **Hospital de Clínicas de Porto Alegre and Post-Graduate Program in Medical Genetics. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brazil**

*Corresponding author: Gisele Gus Manfro

Luiz Manoel Gonzaga 630 / 11

90470-280. Porto Alegre – RS - Brazil

Tel/Fax: +55 51-33289234

E-mail address: gmanfro@portoweb.com.br

Paper submitted for the journal Neuroscience Letter (factor impact =2,092)

Lack of association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5HTTLPR) and personality traits in asymptomatic patients with Panic Disorder

ABSTRACT

The serotonin transporter promoter polymorphism (5HTTLPR) has been investigated regarding its association with neuroticism, which, in its turn, is a personality dimension often found in patients with Panic Disorder (PD). It has been recently evidenced that the long 5HTTLPR polymorphism has a genetic variation (Lg), which is related to its lower expression. The objective of this study was to assess the association between the 5HTTLPR polymorphism in the triallelic system and the neurotic personality traits in patients in PD remission. Sixty-seven Caucasian patients with PD diagnosis according to the DSM-IV-TR assessed with the MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) were included. The MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) was used to assess the personality. The remission of PD symptoms was defined as CGI (Clinical Global Impression) ≤ 2 and absence of panic attacks. The patients' genotypes were grouped according to the level of expression: Low Expression (SS, SLg and LgLg), Intermediate Expression (SLa, LgLgLa) and High Expression (LaLa). There was no significant deviation of Hardy Weinberg equilibrium ($\chi^2=0.52$, $df=1$, $p=0.471$). According to the triallelic classification, the distribution of alleles in these patients was as follows: S 58 (43.3%), Lg 17 (12.7%), and La 59 (44.0%). There were no significant differences on the MMPI scales between different genotype classifications and allele analyses. Larger samples are necessary to exclude the less relevant

genetic influences on these traits. In addition, other polymorphisms should be considered in the characterization of a heritable phenotype in the PD.

INTRODUCTION

Family and twin studies have demonstrated a strong genetic contribution to the occurrence of panic disorder (PD), with heritability estimated at 48% [16]. One of the challenges in genetic studies of this disorder has been to define its genetically heritable part, since investigations that used the standardized diagnostic system of DSM have been failing to identify genetic *loci* that can influence anxiety disorders [7,29,30,36,43,44].

From this phenotypic definition perspective, neuroticism has been indicated as a likely endophenotype for genetic studies in anxiety disorders [17]. Patients with PD present high neuroticism scores even during the asymptomatic stage of the disorder [3,18], and, according to some authors, it is estimated that around 69% of this association between neuroticism and PD is due to shared genetic risk factors [17]. Thus, the association between dimensional personality traits and mental disorders may lead to a more comprehensive perspective on the understanding of the causes of these conditions [2,3].

Some of the polymorphisms which were extensively investigated in psychiatry are located in the serotonin transporter gene, especially the insertion/deletion of 44 base pairs in the promoter region of this gene (5-HTTLPR – Serotonin Transporter Promoter Polymorphism) [17]. Previous studies conducted by Lesch et al [26] demonstrated differences in transcriptional levels between two alleles of this polymorphism (S and L) and also showed association with anxiety traits and neuroticism. Two recent meta-analyses reported statistically significant associations between the 5-HTTLPR S allele and the neuroticism scale assessed through the NEO Personality

Inventory [45,46]. In spite of this statistical association, a gene variation has been recently found in the long allele of this polymorphism, which is associated with a decrease in its expression [20,23]. This finding raises the need for new investigations based on the regrouping of the three 5-HTTLPR alleles (S, and the variants La and Lg.).

So far, only one study has assessed the role of 5-HTTLPR in personality traits measured with the Minnesota Multiphasic Personality Inventory – MMPI in control subjects without psychiatric disorders, mood disorders and schizophrenia spectrum disorders, finding some associations with the SS genotype [9]. In our literature review, no studies that assessed patients with PD were found.

The MMPI is an instrument with consistent research evidence and clinical experience as a measurement of personality characteristics and clinical status [10]. One study using the MMPI in patients with PD found high scores on neurotic scales in PD patients compared to the control group, even after pharmacological treatment [25].

The aim of this study was to investigate if high scores on the MMPI neurotic scales were associated with biallelic and trallelic 5HTTLPR genotype in patients with PD.

METHOD

Subjects

Patients with PD who sought medical care at the anxiety disorder outpatient program (PROTAN) of Hospital de Clínicas de Porto Alegre were

eligible for the study. Patients should be 18 years old or older and should be in remission after pharmacological or psychotherapy treatment.

Patients with estimated Intelligence Quotient (IQ) < 80, diagnosis of dementia or other organic brain syndromes, alcohol or other substance abuse, psychotic disorders, chronic disabling diseases and major depression at the moment of the MMPI assessment were excluded from this study. Patients presenting with common comorbidities with PD, such as generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, and mild depression were included in this study, provided that the symptoms related to these disorders were not more relevant than those related to the PD.

The study was previously approved by the Research Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (05-204) and all patients signed an informed consent before entering the study.

Clinical Phenotype Assessment

The diagnostic evaluation was performed by trained psychiatrists through a clinical interview and the MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian version 5.0.0 – DSM-IV), a standardized and structured diagnostic interview that evaluates the main Axis I diagnoses according DSM-IV criteria [1].

The severity of symptoms was evaluated through the CGI (Clinical Global Impression), rated on a seven-point scale from 1 (normal, not ill) to 7 (extremely ill) [11], through the Panic Inventory, the Hamilton Anxiety, and the Hamilton Depression scales. For inclusion in the study, patients should be asymptomatic

(according to the following remission criteria: CGI \leq 2 and absence of panic attacks) [15,24,39,40].

The personality assessment was performed through the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), a structured questionnaire, translated and adapted to local culture [12], administered and evaluated by a trained psychologist. The MMPI provides analysis and a profile of the personality traits. It is comprised of 566 objective items distributed in four validity scales and ten clinical scales. The clinical scales include: Hypochondriasis (Hs), Depression (D), Hysteria (Hy), Psychopathic Deviation (Pt), Masculinity-Femininity (MF), Paranoia (Pa), Psychasthenia (Pt), Schizophrenia (Sc), Hypomania (Ma), and Social Introversion (Si). Besides each scale average score, the classification of the inventory subdivides the scores in levels: pathological (\geq 70), high (55 to 69), and normal or low (\leq 54) [13]. The following clinical scales form the neurotic triad: Hypochondriasis (Hs), Depression (D), and Hysteria (Hy) [5]. Since personality traits measurement carried out with this scale is influenced by symptoms of Axis I disorders, as stated previously [48], only patients in remission of the PD symptoms were evaluated. An IQ \geq 80 is necessary for results to be considered valid [5]. The Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) was used to estimate the patients' IQ [50].

Genotyping

The DNA was extracted from peripheral blood, and stored at -20 °C [32]. Polymerase Chain Reaction (PCR) of the serotonin transporter region (5-HTT) including the 5-HTTLPR polymorphism was performed according to Heils et al [14]. Agarose gel 1% was used in order to identify the polymorphism. A

restriction digestion with *MspI* enzyme (New England Biolabs) was performed in samples where at least one “I” allele was identified. The *MspI* enzyme recognizes and cuts a CCGG sequence, leading to the following markers: L_A 57 + 62 + 127 + 283, L_G 57 + 62 + 109 + 127 + 174, and S 57 + 62 + 127 + 240. The digestion was performed in an overnight period at 37 °C and analyzed in an agarose gel 3.5% with a 1Kb plus marker (Invitrogen).

In order to evaluate genotyping accuracy, all samples were double-checked, and no conflicting results were found in a sample of 67 patients, with a concordance rate of 100%.

Statistical Analysis

Scores are presented as mean and standard deviation (SD), count and percentage (%). Subjects were genotyped with the biallelic (S and L alleles) classification and the triallelic (S, Lg, and La alleles) classification of the same polymorphism. Three different methods were used to make the genotype exploring data analysis: (a) biallelic genotypes (S/S, S/L and L/L); (b) triallelic genotypes (S/S, S/Lg, S/La, La/Lg, Lg/Lg and La/La) and (c) triallelic classification transformed into a biallelic model by its levels of expression as follows: S/S, S/Lg and Lg/Lg were reclassified as S'S'; S/La and La/Lg were reclassified as L'S'; and La/La was reclassified as L'L' [38]. Additionally, analysis of the carriers and non-carriers of the low expression allele (S', S or Lg) was made. Kolmogorov-Smirnov test assessed normal distribution and Levene's test assessed homogeneity of variances. One-way ANOVA was used to assess mean differences of each MMPI subscale score among genotypes. Student's t test for independent samples was used in the analysis of the S-allele

carriers. Since this analysis was exploratory, and we are using three classifications of genotypes and one allele analysis, Bonferroni's method for multiple significance tests was applied for these four comparisons.

For presence or absence of low expression allele, considering the bigger variance of MMPI scales and a power of 80% we are capable to found differences between MMPI scales that exceed 9 points between groups. For the smaller variances, differences that exceed 6 points are capable to be detected.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 14.0, PowerMarker and Programs for Epidemiologists PEPI v. 4.0 for DOS. [27]. Significance level calculated was set at $\alpha_{\text{Bonferroni}}=0.0125$.

RESULTS

Sample Characteristics

Sixty-seven patients who met DSM-IV criteria for PD in remission (previous PD, CGI \leq 2 and no panic attacks) were included in the study. Fifty-three (79.10%) were female; mean age was 40.7 (SD=10.66), most of them (37 - 55%) living without a partner, with a mean PD age of onset of 31.9 years (SD=10.65).

The sample studied is from southern Brazil, where population is mainly composed of Portuguese descendants. Italian, Spanish, and German descendants also contribute for its genetic composition [42]. African descendants are around 14% of this population, which is considered a small contribution to the genetic pool of Rio Grande do Sul when compared to other states in Brazil [21,42]. Forty-four patients (65.7%) are direct descendants of

European immigrants; the other 23 patients (34.3%) are Caucasians evaluated through skin color and morphological characteristics, according to studies in the Brazilian population [41]. Twenty-five patients (37.3%) achieved remission criterion through cognitive behavior group therapy (allowed medication course), 22 (32.8%) with the use of sertraline, and 20 (29.9%) using minalcipran.

Considering personality traits, especially the neurotic triad, the sample showed a large proportion of patients within high levels (n=33, 49.3%) and pathological levels (n=19, 28.4%) of Hs; 33 (49.3%) and 9 (13.4%) of D; and 38 (56.7%) and 9 (13.4%) of Hy. Twenty-two patients (32.8%) present at least one pathological personality trait from the neurotic triad.

Sample Characteristics Before Treatment

Fifty-nine patients (88.1%) presented comorbid agoraphobia, 33 (49.3%) had a major depressive episode, 20 (29.9%) had generalized anxiety disorder, 10 (14.9%) had social anxiety disorder, 10 (14.9%) had dysthymia, and 8 (11.9%) had comorbid obsessive-compulsive disorder. The mean clinical scale scores before receive any treatment were as follows: CGI: 4.3 (SD=0.81); HAM-D: 25.3 (SD=7.79); agoraphobia: 7.3 (SD=2.84), and anticipatory anxiety: 8.3 (SD=2.22), representing a moderately to severely ill sample of patients, with high levels of agoraphobia and anticipatory anxiety before remission. Thirty patients (44.8%) had a first-degree relative with PD, 14 (20.9%) presented a family history of depression, 4 (6.0%) had a family history of other anxiety disorder, and 8 (11.9%) had no history of psychiatric disorders in first-degree family members.

Genetic Association

Distribution of 5-HTTLPR alleles according to the biallelic classification was S=58 (43.3%), and L=76 (56.7%); there was no significant deviation from Hardy Weinberg Equilibrium ($\chi^2=0.52$, $df=1$, $p=0.471$). According to the triallelic classification, the distribution of alleles was S=58 (43.3%), Lg=17 (12.7%), and La=59 (44.0%).

The comparisons between genotype classifications and allele analysis are presented in Table 1 and Table 2. There were no significant differences in the MMPI scale scores among triallelic genotypes (data not presented), in the biallelic reclassification by level of expression, in the carriers of low expression alleles, and in the biallelic genotyping, considering Bonferroni's alpha.

DISCUSSION

Several studies assessed the 5-HTTLPR in the biallelic system finding an association between S allele, neuroticism, and anxiety traits [22,26,34] in healthy people. This was the first study to assess personality characteristics in PD patients and found no association between the MMPI neurotic triad and the triallelic 5-HTTLPR. Although neuroticism is a strong candidate to be an intermediate phenotype for anxiety disorders, it is probable that the inheritance of these traits is complex and polygenic, represented by multiple genes with modest effect interacting with environmental factors [8,28].

An important issue to be highlighted in the studies on the association between 5-HTTLPR polymorphism and personality traits is related to the instruments used for phenotypic evaluation, since the results were different

depending on the type of inventory used. A statistically significant association was found between the 5-HTTLPR and the neuroticism assessed with the NEO Personality Inventory in two meta-analysis studies [45,46]. However, when the Harm Avoidance temperament developed by Cloninger [4], which would represent a theoretical construct equivalent to neuroticism [6], was analyzed, only a mild tendency to the association between this temperament scale and the 5-HTTLPR was found [33].

In our review, we found only one case-control study investigating the association between the MMPI scales and the 5-HTTLPR in psychiatric patients and controls, suggesting an association of the SS genotype with more conventional and socialized people [9]. Nevertheless, in this study patients were not in remission of Axis I disorders, which increases a measurement bias, considering that the MMPI has been significantly influenced by symptoms.

Even though we may discuss differences between the results of association studies and different neuroticism measure instruments, it is suggested that results from previous studies which investigated the 5-HTTLPR in anxiety and neuroticism should be reviewed under the perspective of gene expression, once these studies were based on the biallelic system. Based on the finding that the Lg allele behaves with relative co-dominance regarding the La and S alleles, where Lg and S have comparable levels of expression of serotonin transporter [19,20], results from previous studies may represent false-positive results.

Patients with PD from this study, even in remission, presented high scores in the scales that compose the MMPI neurotic triad (Hs, D and Hy), which is in agreement with findings from previous studies that indicated

neuroticism as a vulnerability factor to PD development [2,17]. The fact that this study sample was in PD remission favors these results, diminishing the Axis I disorders influence on the measurement of personality traits underlying PD acute symptomatology.

The present study has some limitations. A small sample size makes it hard to discriminate genes that have a small effect in a complex trait and genes that have no effect. In this study, only large differences in scale scores could have been detected among the genotypes [26]. Also, ethnicity is an important factor to be considered in future studies, because the present study sample was comprised of Caucasian patients, and there are controversial results from 5-HTTLPR studies in different ethnicities, especially Caucasian and Japanese, where significant ethnical differences may lead to specific psychiatric disorders [35]. Thus, results may be confounded by the ethnic stratification of the studied population, since this aspect was not evaluated by techniques such as the genomic control.

This study was the first to assess neurotic personality characteristics and the 5-HTTLPR polymorphism in the triallelic system in patients with PD, demonstrating the lack of association between them. The importance of the functional analysis of this polymorphism is emphasized, and it is suggested that future studies might be reviewed with an expanded allele division. In addition, other polymorphisms should be investigated regarding their influence on these personality traits that have been considered as a potentially heritable phenotype of the anxiety disorders. The relation between neurotic traits and stressing life events should also be investigated due to the gene-environment interaction in the origin of psychiatric disorders.

REFERENCES

- [1] P. Amorim, Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais, *Rev Bras Psiquiatr* 22 (2000) 106-115.
- [2] O.J. Bienvenu, G. Nestadt, J.F. Samuels, P.T. Costa, W.T. Howard, W.W. Eaton, Phobic, panic, and major depressive disorders and the five-factor model of personality. *J Nerv Ment Dis.* 189 (2001) 154-161.
- [3] M. Brandes, O.J. Bienvenu, Personality and anxiety disorders, *Curr Psychiatry Rep.* 8 (2006) 263-269
- [4] C.R. Cloninger, A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal, *Arch Gen Psychiatry* 44 (1987) 573-588.
- [5] J.A. Cunha, *Psicodiagnóstico-V. MMPI*, Ed. 5, Artmed, Porto Alegre, 2003, 439-506.
- [6] F. De Fruyt, L. Van De Wiele, C. Van Heeringen, Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality, *Personality and Individual Differences* 29 (2000) 441-452.
- [7] J. Deckert, M. Catalano, A. Heils, D. Di Bella, F. Friess, E. Politi, et al., Functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter: lack of association with panic disorder, *Psychiatr Genet* 7 (1997) 45-47
- [8] A.J. Fyer, S.P. Hamilton, M. Durner, F. Haghghi, G.A. Heiman et al., A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci, *Biol Psychiatry* 60 (2006) 388-401.

- [9] V.E. Golimbet, M.V. Alfimova, T. Shcherbatikh, V.G. Kaleda, L.I. Abramova, E.I. Rogaev, Serotonin transporter gene polymorphism and schizoid personality traits in the patients with psychosis and psychiatrically well subjects, *World J Biol Psychiatry* 4 (2003) 25-29.
- [10] G. Groth-Marnat, *Handbook of psychological assessment*, Ed. 3, Wiley & Sons, New York, 1999, pp. 205-239.
- [11] W. Guy, CGI - Clinical Global Impressions. In: *ECDEU, Assessment Manual for Psychopharmacology*, MD, Rockville, 1976, 217-222.
- [12] S.R. Hathaway, J.C. McKinley, *Inventário Multifásico Minnesota de Personalidade. Manual*, CEPA, Rio de Janeiro, 1971. 60 pp.
- [13] S.R. Hathaway, J.C. McKinley, *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory - Revised*, Psychological Corporation, New York, 1951.
- [14] Heils, A. Teufel, S. Petri, et al., Allelic variation of human serotonin transporter gene expression, *J Neurochem* 66 (1996) 2621-2624.
- [15] E. Heldt, C. Blaya, L. Isolan, L. Kipper, B. Teruchkin, M.W. Otto, M. Fleck, G.G. Manfro, Quality of life and treatment outcome in panic disorder: cognitive behavior group therapy effects in patients refractory to medication treatment, *Psychother Psychosom* 75 (2006) 183-186.
- [16] J.M. Hettema, M.C. Neale, K.S. Kendler, A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders, *Am J Psychiatry* 158 (2001) 1568-1578.
- [17] J.M. Hettema, M.C. Neale, J.M. Myers, C.A. Prescott, K.S. Kendler, A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders, *Am J Psychiatry* 163 (2006) 857-864.

- [18] J.M. Hettema, C.A. Prescott, J.M. Myers, M.C. Neale, K.S. Kendler, The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women, *Arch Gen Psychiatry* 62 (2005) 182-189.
- [19] X. Hu, G. Oroszi, J. Chun, T.L. Smith, D. Goldman, M.A. Schuckit, An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk, *Alcohol Clin Exp Res* 29 (2005) 8-16.
- [20] X.Z Hu, R.H. Lipsky, G. Zhu, L.A. Akhtar, J. Taubman, B.D. Greenberg, K. Xu, P.D. Arnold, M.A. Richter, J.L. Kennedy, D.L. Murphy, D. Goldman, Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder, *Am J Hum Genet* 78 (2006) 815-826.
- [21] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2000. IBGE, Rio de Janeiro, 2002.
- [22] S. Katsuragi, H. Kunugi, A. Sano, T. Tsutsumi, K. Isogawa, S. Nanko, J. Akiyoshi, Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits, *Biol Psychiatry* 45 (1999) 368-370.
- [23] F. Kilic, D.L. Murphy, G. Rudnick, A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity, *Mol Pharmacol* 64 (2003) 440-446.
- [24] L. Kipper, C. Blaya, B. Teruchkin, E. Heldt, L. Isolan, K. Mezzomo, M. Bond, G.G. Manfro, Evaluation of defense mechanisms in adult patients with panic disorder: before and after treatment, *J Nerv Ment Dis* 193 (2005) 619-624.

- [25] L. Kipper, C. Blaya, C. Wachleski, M. Dornelles, G.A. Salum, E. Heldt, G.G. Manfro, Trauma and defense style as response predictors of pharmacological treatment in panic patients, *Eur Psychiatry* 22 (2007) 87-91.
- [26] K.P. Lesch, D. Bengel, A. Heils, S.Z. Sabol, B.D. Greenberg, S. Petri, et al., Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region, *Science* 274 (1996) 1527-1531.
- [27] K. Liu, S.V. Muse, PowerMarker: an integrated analysis environment for genetic marker analysis. *Bioinformatics* 21:2128–2129 (Free program distributed by the author over the internet from <http://www.powermarker.net>), 2005.
- [28] E. Maron, T. Nikopensus, S. Koks, S. Altmae, E. Heinaste, K. Vabrit et al., Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder, *Psychiatr Genet* 15 (2005) 17-24.
- [29] S. Martinez-Barrondo, P.A. Saiz, B. Morales, M.P. Garcia-Portilla, E. Coto, V. Álvarez, et al., Serotonin gene polymorphisms in patients with panic disorder, *Acta Esp Psiquiatr* 33 (2005) 210-215.
- [30] S. Matsushita S, T. Muramatsu, M. Kimura, O. Shirakawa, T. Mita, T. Nakai, et al., Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and panic disorder, *Mol Psychiatry* 2 (1997) 390-392.
- [31] J. Melke, M. Landen, F. Baghei, R. Rosmond, G. Holm, P. Bjorntorp et al., Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women, *Am J Med Genet* 105 (2001) 458-463.

- [32] S.A. Miller, D.D. Dykes, H.F. Polesky. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells, *Nucleic Acids Res* 16 (1988) 1215.
- [33] M.R. Munafo, T. Clark, J. Flint, Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality? A meta-analysis, *Mol Psychiatry* (2004) 1-5.
- [34] F. Murakami, T. Shimomura, K. Kotani, S. Ikawa, E. Nanba, K. Adachi, Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese, *J Hum Genet* 44 (1999) 15-17.
- [35] M. Nakamura, S. Ueno, A. Sano, H. Tanabe, The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants, *Mol Psychiatry* 5 (2000) 32-38.
- [36] O.F. Olesen, B. Bennike, E.S. Hansen, P. Koefoed, D.P. Woldbye, T.G. Bolwig, et al., The short/long polymorphism in the serotonin transporter gene promoter is not associated with panic disorder in a Scandinavian sample, *Psychiatr Genet* 15 (2005) 159.
- [37] Y. Osher, D. Hamer, J. Benjamin, Association and linkage of anxiety-related traits with a functional polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region in Israeli sibling pairs, *Mol Psychiatry* 5 (2000) 216-219.
- [38] R.V. Parsey, R.S. Hastings, M.A. Oquendo, X. Hu, D. Goldman, Y.Y. Huang, et al., Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain, *Am J Psychiatry* 163 (2006) 48-51.

- [39] M.H. Pollack, M.H. Rapaport, R. Fayyad, M.W. Otto MW, A.A. Nierenberg, C.M. Clary, Early improvement predicts endpoint remission status in sertraline and placebo treatments of panic disorder, *J Psychiatr Res* 36 (2002) 229-236.
- [40] M.H. Pollack, N.M. Simon, J.J. Worthington, A.L. Doyle, P. Peters, F. Toshkov, M.W. Otto, Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder, *J Psychopharmacol* 17 (2003) 276-282.
- [41] F.M. Salzano, M.C. Bortolini, *The Evolution and Genetics of Latin American Populations*, Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
- [42] F.M. Salzano, N. Freire–Maia, *Problems in Human Biology. A Study of Brazilian Populations.*: Wayne State University Press, Detroit, 1970.
- [43] J. Samochowiec J, A. Hajduk, A. Samochowiec, J. Horodnicki, G. Stepień, A. Grzywacz, et al., Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res* 128 (2004) 21-26.
- [44] P. Sand, K.P. Lesch, M. Catalano, M. Bosi, Y.V. Syagailo, O. Okladnova, et al., Polymorphic MAO-A and 5-HT-transporter genes: analysis of interactions in panic disorder, *World J Biol Psychiatry* 1 (2000) 147-150
- [45] J.A. Schinka, R.M. Busch, N. Robichaux-Keene, A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety, *Mol Psychiatry* 9 (2004) 197-202.
- [46] S. Sen, M. Burmeister, D. Ghosh, Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits, *Am J Med Genet* 127 (2004) 85-89.

- [47] J.W. Smoller, M.T. Tsuang, Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies, *Am J Psychiatry* 155 (1998) 1152-1162.
- [48] K.L. Subotnik, K.H. Nuechterlein, M.F. Green, Trait versus state aspects of the MMPI during the early course of schizophrenia, *Journal of Psychiatric Research* 33 (1999) 275-284.
- [49] M.T. Tsuang, S.V. Faraone, M.J. Lyons, Identification of the phenotype in psychiatric genetics, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243 (1993) 131-42.
- [50] Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised* (manual). Copyright; Psychological Corporation, 1981.

Table 1 Comparison between means of the MMPI scales within biallelic genotype

MMPI Scale	Biallelic genotype			Significance tests (df=2) ^a	
	S/S (n=14)	S/L (n=30)	L/L (n=23)	F	p
Hs	68.8±9.98	61.4±11.74	61.6±11.34	2.34	0.105
D	59.6±11.48	59.1±12.38	58.3±9.35	0.07	0.936
Hy	63.8±11.01	59.3±9.74	54.9±12.92	2.82	0.067
Pd	52.1±10.42	52.1±9.62	48.4±11.52	0.98	0.382
MF(M)*	55.5±9.19	44.8±9.43	57.3±6.53	3.72	0.058
MF(F)*	48.3±5.77	47.2±7.94	46.5±7.94	0.20	0.816
Pa	52.7±5.73	50.0±9.56	51.3±8.76	0.51	0.606
Pt	54.4±8.46	52.0±10.86	54.8±10.27	0.56	0.573
Sc	50.6±7.20	50.1±9.51	49.9±9.56	0.03	0.974
Ma	46.2±8.49	45.2±7.38	47.8±7.46	0.75	0.476
Si	54.6±9.80	53.1±11.36	55.2±10.48	0.27	0.767

Note: Data are presented as mean ± standard deviation.

Abbreviations: Hs, Hypochondriasis; D, Depression; Hy, Hysteria; Pd, Psychopathic deviate; MF(M), Masculinity-Femininity (for Male); MF(F), Masculinity-Femininity (for Female); Pa, Paranoia; Pt, Psychasthenia; Sc, Schizophrenia; Ma, Hypomania; Si, Social Introversion

Statistics: ^aOne-Way ANOVA.

*MF for male (SS, 2; SL, 6; LL, 6); MF for female (SS, 12; SL, 24; LL, 17)

Table 2 Comparison between means of the MMPI scales within biallelic reclassification and low expression allele

MMPI Scale	Biallelic reclassification ^c			Significance tests		Low expression allele ^c		Significance tests	
	S'/S' (n=26)	S'/L' (n=23)	L'/L' (n=18)	F	p	Without S' (n=18)	With S' (n=49)	t	p
Hs	65.9±10.42	65.3±12.91	60.9±10.74	1.40	0.255	60.9±10.74	63.8±11.77	-0.89	0.379
D	61.4±12.18	56.6±10.35	58.4±10.12	1.19	0.311	58.4±10.12	59.1±11.50	-0.24	0.812
Hy	61.4±10.28	59.0±10.72	54.7±13.40	1.86	0.165	54.7±13.40	60.2±10.45	-1.79	0.078
Pd	51.7±9.49	52.4±9.42	47.6±12.74	1.23	0.298	47.6±12.74	52.0±9.36	-1.57	0.123
MF (M)*	48.4±7.99	46.0±14.73	77.3±6.53	2.09	0.171	57. ±6.53	47.5±10.0	2.09	0.059
MF (F)*	46.6±7.67	46.4±7.75	49.8±7.24	0.97	0.388	49.8±6.24	46.5±7.61	1.4	0.168
Pa	50.9±8.71	50.2±8.50	52.2±8.80	0.29	0.752	52.2±8.80	50.6±8.53	0.71	0.483
Pt	53.9±9.26	52.3±10.53	54.4±11.25	0.25	0.779	54.4±11.25	53.1±9.80	0.46	0.645
Sc	51.1±8.19	49.9±8.99	49.1±10.32	0.29	0.750	49.1±10.32	50.5±8.51	-0.59	0.555
Ma	45.8±7.13	45.5±7.82	48.1±8.17	0.68	0.512	48.1±8.17	45.7±7.38	1.16	0.249
Si	57.4±10.79	50.2±9.48	54.4±10.69	2.98	0.058	54.4±10.69	54.0±10.73	0.12	0.907

Note: Data are presented as mean ± standard deviation.

Abbreviations: Hs, Hypochondriasis; D, Depression; Hy, Hysteria; Pd, Psychopathic deviate; MF(M), Masculinity-Femininity (for Male); MF(F), Masculinity-Femininity (for Female); Pa, Paranoia; Pt, Psychasthenia; Sc, Schizophrenia; Ma, Hypomania; Si, Social Introversion

Statistics: ^aOne-Way ANOVA; ^bIndependent samples Student t test. ^c The alleles in the triallelic genotypes were reclassified on the basis of lower and higher levels of expression. Lg and S, which had lower levels of expression than La, were reclassified as S', and La was reclassified as L'.

*MF for male (S'S', 5; S'L', 3; L'L', 6; S' absent, 6; S' present, 8); MF for female (S'S', 21; S'L', 20; L'L', 12; S' absent, 12; S' present, 41).

9.4 Ausência de associação entre o polimorfismo na região promotora do gene do transportador de serotonina (5HTTLPR) e traços de personalidade em pacientes assintomáticos com Transtorno de Pânico

Cláudia Wachleski¹, Carolina Blaya M.D.¹, Giovanni Abrahão Salum Júnior¹, Verônica Vargas², Sandra Leistner-Segal PhD², Gisele Gus Manfro PhD¹

¹ Programa de Transtornos de Ansiedade. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS e Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil

² Programa de Pós Graduação em Genética Médica. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Brasil

*Autor para correspondência: Gisele Gus Manfro

Luiz Manoel Gonzaga 630 / 11

90470-280. Porto Alegre – RS - Brasil

Tel/Fax: 0 XX 51-33289234

E-mail: gmanfro@portoweb.com.br

Artigo submetido para o jornal Neuroscience Letters (fator de impacto= 2.092)

Ausência de associação entre o polimorfismo na região promotora do gene do transportador de serotonina (5HTTLPR) e traços de personalidade em pacientes assintomáticos com Transtorno de Pânico

RESUMO

O polimorfismo da região promotora do gene transportador de serotonina (5HTTLPR) tem sido investigado em estudos de associação com neuroticismo. Este, por sua vez, é uma dimensão da personalidade frequentemente observada em pacientes com Transtorno de Pânico (TP). Recentemente, evidenciou-se que a forma longa do polimorfismo 5HTTLPR possui uma variação gênica (Lg) que está ligada à diminuição de sua expressividade. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR no sistema trialélico e traços de personalidade neuróticos em pacientes com TP em remissão. Foram incluídos no estudo 67 pacientes caucasóides com diagnóstico de TP, segundo o DSM-IV-TR, avaliados através do MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). O MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) foi utilizado para avaliação da personalidade. A remissão dos sintomas do TP foi definida como CGI (Clinical Global Impression) ≤ 2 e ausência de ataques de pânico. Os genótipos dos pacientes foram agrupados pelo nível de expressividade: Baixa Expressividade (SS, SLg e LgLg), Expressividade Intermediária (SLa, LgLa) e Alta Expressividade (LaLa). Não houve desvio significativo do equilíbrio de Hardy Weinberg ($\chi^2=0.52$, $df=1$, $p=0.471$). De acordo com a classificação trialélica, a distribuição dos alelos nestes pacientes foi: S 58 (43.3%), Lg 17

(12.7%) e La 59 (44.0%). Não houve diferenças significativas nas escalas MMPI entre as diferentes classificações dos genótipos e nas análises dos alelos. Amostras maiores são necessárias para excluir influências menores do gene nesses traços, assim como outros polimorfismos devem ser considerados na caracterização de um fenótipo herdável no TP.

INTRODUÇÃO

Estudos envolvendo gêmeos e realizados dentro de famílias demonstraram uma forte contribuição genética na explicação do Transtorno de Pânico (TP), com uma herdabilidade estimada em 48%[16]. Um dos desafios nos estudos de genética com esse transtorno tem sido definir sua porção geneticamente herdável, visto que os estudos realizados de acordo com o sistema padronizado de diagnóstico do DSM têm falhado em identificar *loci* genéticos que influenciam os transtornos de ansiedade [7,29,30,36,43,44].

Dentro dessa perspectiva de definição fenotípica, o neuroticismo tem sido apontado como um possível endofenótipo para estudos de genética em transtornos de ansiedade [17]. Pacientes com TP apresentam altos escores de neuroticismo mesmo na fase assintomática da doença [3,18] e, segundo alguns autores, estima-se que aproximadamente 69% desta associação entre neuroticismo e TP deva-se a fatores de risco genéticos compartilhados [17]. Nessa direção, a associação entre traços de personalidade dimensionais e transtornos mentais pode conduzir a uma perspectiva mais ampla de compreensão da etiologia destas condições [2,3].

Alguns polimorfismos que foram extensivamente estudados na psiquiatria estão localizados no gene transportador da serotonina, especialmente a inserção/deleção de 44 pares de bases na região promotora desse gene (5-HTTLPR, polimorfismo promotor do gene do transportador de serotonina). Estudos prévios conduzidos por Lesch et al. demonstraram diferenças nos níveis transcricionais entre os dois alelos desse polimorfismo (S e L) e observaram também sua associação com traços de ansiedade e

neuroticismo [26]. Duas recentes meta-análises encontraram associações estatisticamente significativas entre o alelo S do 5-HTTLPR e a escala de neuroticismo medida através do Inventário de Personalidade NEO [45,46]. Apesar dessa associação estatística, recentemente encontrou-se uma variação gênica no alelo longo desse polimorfismo, ligada à diminuição de sua expressividade [20,23]. Essa descoberta implica que novas análises sejam realizadas, a partir do reagrupamento dos três alelos do 5-HTTLPR (S, e as variantes La e Lg).

Apenas um estudo avaliou o papel do 5-HTTLPR nos traços de personalidade medidos pelo Minnesota Multiphasic Personality Inventory - MMPI em controles sem doença psiquiátrica, pacientes com transtornos de humor e transtornos do espectro esquizofrênico, encontrando algumas associações com o genótipo SS [9]. Em nossa busca, não foram encontrados estudos que tivessem avaliado pacientes com TP.

O MMPI é um instrumento com substancial evidência de pesquisas e experiência clínica como uma medida de características de personalidade e status clínico [10]. Um estudo utilizando o MMPI em pacientes com TP encontrou altos escores nas escalas neuróticas em pacientes comparado ao grupo controle, mesmo após o tratamento farmacológico [25].

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi investigar se altos escores nas escalas neuróticas do MMPI em pacientes com TP apresentavam alguma associação com o genótipo no sistema bialélico e trialélico do 5HTTLPR.

MÉTODOS

Sujeitos

Pacientes com TP que procuraram cuidados médicos no programa ambulatorial de transtornos de ansiedade do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (PROTAN) foram elegíveis para o estudo. Os pacientes deviam ter 18 ou mais anos de idade e deviam estar em remissão dos sintomas de pânico após tratamento farmacológico ou psicoterápico.

Pacientes com QI estimado <80, diagnóstico de demência ou outras síndromes orgânicas cerebrais, com abuso de álcool ou outras substâncias, transtornos psicóticos, doenças crônicas incapacitantes e depressão maior no momento da avaliação do MMPI foram excluídos desse estudo. Pacientes que apresentavam comorbidades comuns ao TP, tais como transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e depressão leve foram incluídos no estudo, desde que estes sintomas não fossem mais relevantes que os do TP.

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (05-204) e todos os pacientes assinaram um consentimento informado antes de participar da pesquisa.

Avaliação Clínica do Fenótipo

A avaliação diagnóstica foi feita por psiquiatras treinados através de entrevista clínica e do M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview – Brazilian version 5.0.0 – DSM IV), uma entrevista diagnóstica padronizada e estruturada que avalia os principais diagnósticos de Eixo I de acordo com os critérios do DSM-IV[1].

A gravidade dos sintomas foi avaliada através da ICG (Impressão Clínica Global), que varia de 1 (normal, não doente) a 7 (extremamente doente)[11],

através das escalas de Hamilton-Depressão, Hamilton-Ansiedade e Inventário de Pânico. Para a inclusão no estudo, os pacientes deveriam estar assintomáticos, sendo utilizado o seguinte critério de remissão: CGI \leq 2 e ausência de ataques de pânico [15,24,39,40].

A avaliação da personalidade foi realizada através do Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), um questionário estruturado, traduzido e adaptado para nossa cultura [12], aplicado e avaliado por psicóloga treinada. O MMPI fornece o perfil e a análise dos traços de personalidade, sendo composto por 566 itens certo-errado, divididos em quatro escalas de validade e dez escalas clínicas. As escalas clínicas são constituídas por Hipocondria (Hs), Depressão (D), Histeria (Hy), Desvio Psicopático (Pt), Masculinidade-Feminilidade (MF), Paranóia (Pa), Psicastenia (Pt), Esquizofrenia (Sc), Hipomania (Ma) e Introversão-extroversão (Si). Além das médias de cada escala, a classificação do inventário subdivide os escores em níveis através da sua pontuação: patológico (\geq 70), alto (de 55 à 69) e normal ou baixo (\leq 54) [13]. As escalas clínicas constituídas por: Hipocondria (Hs), Depressão (D), Histeria (Hy) compõem a tríade neurótica [5]. Como a aferição dos traços de personalidade através desta escala é influenciada por sintomas de eixo I [48], apenas os pacientes que se encontravam em remissão dos sintomas de TP foram avaliados. Um QI \geq 80 é necessário para que os resultados possam ser considerados válidos [5]. O WAIS-R foi utilizado na avaliação do QI estimado dos pacientes [50].

Genotipagem

O DNA foi extraído a partir de sangue coletado através de punção venosa periférica [31] e armazenado a -20°C para posterior extração de DNA. Foi realizada a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para amplificação da região promotora do gene transportador de serotonina (5-HTT) contendo o polimorfismo 5-HTTLPR utilizando-se os *primers* descritos por Heils et al [14]. Para identificação do polimorfismo utilizou-se gel de agarose 1%. Nas amostras que continham pelo menos uma forma "I" (Is e II), foi realizada a digestão enzimática com MspI (New England Biolabs), uma endonuclease que reconhece e corta as seqüências CCGG, levando aos seguintes marcadores: $L_A 57 + 62 + 127 + 283$, $L_G 57 + 62 + 109 + 127 + 174$, $S 57 + 62 + 127 + 240$. A digestão foi realizada numa temperatura de 37° durante um período *overnight*. O produto da digestão foi observado através de um gel de agarose de 3,5% com um marcador de peso molecular de 100pb (PKb plus).

Com a finalidade de avaliar a acurácia genotípica, todas as amostras foram checadas duplamente e nenhum resultado conflitante foi encontrado em uma amostra de 67 pacientes, com 100% de concordância entre elas.

Análise Estatística

Os valores estão apresentados como média e desvio padrão (DP), contagem e porcentagem (%). A população pesquisada foi genotipada com a classificação bialélica (alelos L e S) e classificação trialélica (alelos La, Lg e S) do mesmo polimorfismo. A análise dos dados de genótipo explorados foi feita de três formas: (a) genótipos bialélicos (S/S, S/L and L/L), (b) genótipos trialélicos (S/S, S/Lg, S/La, La/Lg, Lg/Lg e La/La) e (c) classificação trialélica transformada em um modelo bialélico por seus níveis de expressividade, como

segue: S/S, S/Lg e Lg/Lg foram reclassificados como S'S'; S/La e La/Lg foram reclassificados como L'S'; e La/La foi reclassificada como L'L' [38]. Além disso, a análise de portadores e de não-portadores do alelo de baixa expressão (S', S ou Lg) foi realizada. O teste *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para avaliação da distribuição normal e o teste de *Levene* na avaliação da homogeneidade das variâncias. A ANOVA (Análise de Variância) *One-way* foi utilizada para avaliar diferenças da média de cada escala do MMPI entre os modelos de genótipos. O teste t de *Student* para amostras independentes foi utilizado na análise dos portadores do alelo S'. Como esta foi uma análise exploratória que utilizou três classificações de genótipos e uma análise de alelos, o procedimento de *Bonferroni* para múltiplos testes de significância foi aplicado para estas quatro comparações.

Para a presença ou ausência do alelo de baixa expressividade, considerando a maior variância entre as escalas do MMPI e um poder de 80% este estudo é capaz de detectar diferenças entre as escalas do MMPI que excedem 9 pontos entre os grupos. Para as menores variâncias, diferenças que excedem 6 pontos são passíveis de serem detectadas.

A análise estatística foi realizada utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) *version 14.0*, *PowerMarker* e *Programs for Epidemiologists: PEPI v. 4.0* dor DOS [27]. O nível de significância calculado foi de $\alpha_{\text{Bonferroni}}=0.0125$.

RESULTADOS

Características da Amostra

Sessenta e sete pacientes que preencheram critérios do DSM IV para Transtorno do Pânico em remissão (diagnóstico anterior de TP, CGI \leq 2 e ausência de ataques de pânico) foram incluídos no estudo. Cinquenta e três (79,10%) pacientes eram mulheres; a idade média foi de 40,7 anos (DP=10,66); a maioria dos pacientes morava sem companheiro (37 - 55%). A média de idade do primeiro episódio de pânico foi de 31,9 anos (DP=10,65).

A amostra utilizada neste estudo é derivada do sul do Brasil, onde a população é constituída principalmente por descendentes portugueses, contribuindo também para sua composição genética descendentes italianos, espanhóis e alemães [42]. Descendentes africanos constituem aproximadamente 14% desta região, considerada uma pequena contribuição para o *pool* genético do Rio Grande do Sul, comparado a outros estados do Brasil [21,42]. Quarenta e quatro pacientes (65,7%) são descendentes diretos de imigrantes europeus, enquanto os outros 23 (34,3%) são caucasóides, avaliados através da cor da pele e características morfológicas de acordo com estudos na população brasileira [41]. Vinte e cinco pacientes (37,3%) atingiram critério de remissão através de Terapia Cognitivo Comportamental em Grupo (com curso de medicação permitida), 22 (32,8%) com uso de Sertralina e 20 (29,9%) com Minalciprano.

Considerando traços de personalidade, especialmente a tríade neurótica, a amostra apresenta uma grande proporção de pacientes com níveis altos 33 (49,3%) e níveis patológicos 19 (28,4%) de Hs; 33(49.3%) e 9 (13.4%) de D; 38(56.7%) e 9(13.4%) de Hy, respectivamente. Vinte e dois (32.8%) têm pelo menos um traço de personalidade patológica da tríade neurótica.

Características da amostra antes do tratamento

Cinquenta e nove (88,1%) possuem comorbidade com Agorafobia, 33 (49,3%) com episódio de Depressão Maior, 20 (29,9%) com Transtorno de Ansiedade Generalizada, 10 (14,9%) com Transtorno de Ansiedade Social, 10 (14,9%) com Distímia e 8 (11,9%) com Transtorno Obsessivo Compulsivo. A média das escalas clínicas antes de receber algum tratamento foi: CGI, 4.3 (DP=0.81); HAM-D, 25.3 (DP=7.79); Agorafobia, 7.3 (DP=2.84) e ansiedade antecipatória, 8,3 (DP=2,22), representando uma amostra de pacientes moderados a severos, com altos níveis de agorafobia e ansiedade antecipatória antes da remissão. Trinta (44,8%) possuem história de TP em familiares de 1º Grau, 14 (20,9%) possui história familiar de depressão, 4 (6,0%) história familiar de outro transtorno de ansiedade e 8 (11,9%) não tem história de transtornos psiquiátricos em parentes de 1º grau.

Associação Genética

A distribuição dos alelos 5-HTTLPR de acordo com a classificação bialélica foi S 58 (43.3%) e L 76 (56.7%); não houve desvio significativo do equilíbrio de Hardy Weinberg ($\chi^2=0.52$, $df=1$, $p=0.471$). De acordo com a classificação trialélica, a distribuição dos alelos foi S 58 (43.3%), Lg 17 (12.7%) e La 59 (44.0%).

As comparações entre as classificações de genótipos e as análises de alelos foram apresentadas nas tabelas 1 e 2. Não houve diferenças significativas nas escalas MMPI entre os genótipos trialélicos (dados não apresentados), na reclassificação bialélica pelo nível de expressividade, em

carregar o alelo de baixa expressão e na classificação bialélica, considerando o alfa de Bonferroni.

DISCUSSÃO

Muitos estudos avaliaram o 5HTTLPR no sistema bialélico encontrando uma associação do alelo S com neuroticismo e traços de ansiedade [22,26,31,34,37] em pessoas saudáveis. O presente estudo foi o primeiro a avaliar as características de personalidade de pacientes com TP no sistema trialélico, não encontrando associação entre a tríade neurótica do MMPI e o polimorfismo do gene 5HTT. Embora o neuroticismo seja um forte candidato a se constituir um fenótipo intermediário para os transtornos de ansiedade, provavelmente a herança desses traços é complexa e poligênica, representada por múltiplos genes de modesto efeito interagindo com os fatores ambientais [8,28], não confirmando a possibilidade de uma simples arquitetura genética [47,49].

Uma questão relevante a ser apontada nos estudos de associação do polimorfismo 5HTTLPR com os traços de personalidade são os instrumentos utilizados para avaliação fenotípica, visto que os resultados mostraram-se diferentes de acordo com o tipo de inventário utilizado. Uma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre o 5-HTTLPR e o neuroticismo avaliado através do Inventário de Personalidade NEO em dois estudos de meta análise [45,46]. No entanto, quando o temperamento de ED desenvolvido por Cloninger [4], que representaria um constructo teórico correspondente ao neuroticismo [6] foi analisado, apenas uma pequena tendência para a

associação com essa escala de temperamento e o 5HTTLPR foi encontrada [33].

Em nossa busca, encontramos apenas um estudo de caso-controle investigando a associação das escalas do MMPI e o 5-HTTLPR em pacientes psiquiátricos e controles, sugerindo uma associação do genótipo SS a pessoas mais convencionais e socializadas [9]. No entanto, nesse estudo, os pacientes não estavam em remissão dos sintomas de eixo I, potencializando um viés de aferição, tendo em vista que a escala MMPI mostrou ser significativamente influenciada por sintomas.

Ainda que possamos argumentar sobre as diferenças entre os resultados de estudos de associação com diferentes instrumentos de medida do neuroticismo, sugere-se que os resultados dos estudos prévios que analisaram o polimorfismo 5HTTLPR em ansiedade e neuroticismo devem ser revistos à luz da expressividade do gene, uma vez que estes foram realizados baseados no sistema bialélico. A partir da descoberta de que o alelo Lg comporta-se com relativa co-dominância para os alelos La e S, e Lg e S têm comparáveis níveis de expressão do transportador de serotonina [19,20], os resultados dos estudos anteriores podem referir-se a resultados falso-positivos.

Os pacientes com TP do presente estudo, mesmo em remissão, apresentaram escores elevados nas escalas que compõem a tríade neurótica do MMPI (Hs, D e Hy), corroborando com achados de estudos anteriores que apontaram o neuroticismo como um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento do TP [2,17]. O fato da amostra deste estudo ter sido avaliada em remissão para o TP conta a seu favor, diminuindo a influência dos sintomas

de eixo I na aferição dos traços de personalidade subjacentes à sintomatologia aguda do TP.

O estudo conta com algumas limitações. O pequeno tamanho amostral dificulta distinguir entre genes que exercem pequeno efeito em um complexo traço e genes que não exercem nenhum efeito [26], sendo que nesse estudo apenas grandes diferenças entre as escalas poderiam ter sido detectadas entre os genótipos. A etnia também é um fator importante a ser considerado em novos estudos, pois a amostra deste estudo foi constituída por pacientes caucasóides e são conhecidos os resultados controversos de estudos com o 5HTTLPR em diferentes etnias, especialmente em caucasianos e japoneses, onde significativa diferença étnica pode levar a específicos transtornos psiquiátricos [35]. Dessa forma, os resultados podem estar confundidos pela estratificação étnica da população na amostra estudada, visto que esse aspecto não foi avaliado com técnicas como *genomic control*.

Este estudo foi o primeiro a avaliar características neuróticas de personalidade e o polimorfismo no sistema trialélico em pacientes com TP, demonstrando falta de associação entre eles. Salienta-se, então, a importância da análise funcional deste polimorfismo e sugere-se que futuros estudos possam ser revisados com uma mais expansiva divisão de alelos. Assim como outros polimorfismos devem ser investigados como responsáveis por esses traços, que têm sido vistos como um possível fenótipo herdável dos transtornos de ansiedade. A relação entre traços neuróticos e eventos estressores de vida também deve ser investigada, devido a interação gene-ambiente na origem dos transtornos psiquiátricos.

REFERÊNCIAS

- [1] P. Amorim, Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais, Rev Bras Psiquiatr 22 (2000) 106-115.
- [2] O.J. Bienvenu, G. Nestadt, J.F. Samuels, P.T. Costa, W.T. Howard, W.W. Eaton, Phobic, panic, and major depressive disorders and the five-factor model of personality. J Nerv Ment Dis. 189 (2001) 154-161.
- [3] M. Brandes, O.J. Bienvenu, Personality and anxiety disorders, Curr Psychiatry Rep. 8 (2006) 263-269
- [4] C.R. Cloninger, A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal, Arch Gen Psychiatry 44 (1987) 573-588.
- [5] J.A. Cunha, Psicodiagnóstico-V. MMPI, Ed. 5, Artmed, Porto Alegre, 2003, 439-506.
- [6] F. De Fruyt, L. Van De Wiele, C. Van Heeringen, Cloninger's Psychobiological Model of Temperament and Character and the Five-Factor Model of Personality, Personality and Individual Differences 29 (2000) 441-452.
- [7] J. Deckert, M. Catalano, A. Heils, D. Di Bella, F. Friess, E. Politi, et al., Functional promoter polymorphism of the human serotonin transporter: lack of association with panic disorder, Psychiatr Genet 7 (1997) 45-47
- [8] A.J. Fyer, S.P. Hamilton, M. Durner, F. Haghghi, G.A. Heiman et al., A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci, Biol Psychiatry 60 (2006) 388-401.

- [9] V.E. Golimbet, M.V. Alfimova, T. Shcherbatikh, V.G. Kaleda, L.I. Abramova, E.I. Rogaev, Serotonin transporter gene polymorphism and schizoid personality traits in the patients with psychosis and psychiatrically well subjects, *World J Biol Psychiatry* 4 (2003) 25-29.
- [10] G. Groth-Marnat, *Handbook of psychological assessment*, Ed. 3, Wiley & Sons, New York, 1999, pp. 205-239.
- [11] W. Guy, CGI - Clinical Global Impressions. In: *ECDEU, Assessment Manual for Psychopharmacology*, MD, Rockville, 1976, 217-222.
- [12] S.R. Hathaway, J.C. McKinley, *Inventário Multifásico Minnesota de Personalidade. Manual*, CEPA, Rio de Janeiro, 1971. 60 p.
- [13] S.R. Hathaway, J.C. McKinley, *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory - Revised*, Psychological Corporation, New York, 1951.
- [14] Heils, A. Teufel, S. Petri, et al., Allelic variation of human serotonin transporter gene expression, *J Neurochem* 66 (1996) 2621-2624.
- [15] E. Heldt, C. Blaya, L. Isolan, L. Kipper, B. Teruchkin, M.W. Otto, M. Fleck, G.G. Manfro, Quality of life and treatment outcome in panic disorder: cognitive behavior group therapy effects in patients refractory to medication treatment, *Psychother Psychosom* 75 (2006)183-186.
- [16] J.M. Hettema, M.C. Neale, K.S. Kendler, A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders, *Am J Psychiatry* 158 (2001) 1568-1578.
- [17] J.M. Hettema, M.C. Neale, J.M. Myers, C.A Prescott, K.S. Kendler, A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders, *Am J Psychiatry* 163 (2006) 857-864.

- [18] J.M. Hettema, C.A. Prescott, J.M. Myers, M.C. Neale, K.S. Kendler, The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women, *Arch Gen Psychiatry* 62 (2005) 182-189.
- [19] X. Hu, G. Oroszi, J. Chun, T.L. Smith, D. Goldman, M.A. Schuckit, An expanded evaluation of the relationship of four alleles to the level of response to alcohol and the alcoholism risk, *Alcohol Clin Exp Res* 29 (2005) 8-16.
- [20] X.Z Hu, R.H. Lipsky, G. Zhu, L.A. Akhtar, J. Taubman, B.D. Greenberg, K. Xu, P.D. Arnold, M.A. Richter, J.L. Kennedy, D.L. Murphy, D. Goldman, Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder, *Am J Hum Genet* 78 (2006) 815-826.
- [21] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2000. IBGE, Rio de Janeiro, 2002.
- [22] S. Katsuragi, H. Kunugi, A. Sano, T. Tsutsumi, K. Isogawa, S. Nanko, J. Akiyoshi, Association between serotonin transporter gene polymorphism and anxiety-related traits, *Biol Psychiatry* 45 (1999) 368-370.
- [23] F. Kilic, D.L. Murphy, G. Rudnick, A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity, *Mol Pharmacol* 64 (2003) 440-446.
- [24] L. Kipper, C. Blaya, B. Teruchkin, E. Heldt, L. Isolan, K. Mezzomo, M. Bond, G.G. Manfro, Evaluation of defense mechanisms in adult patients with panic disorder: before and after treatment, *J Nerv Ment Dis* 193 (2005) 619-624.

- [25] L. Kipper, C. Blaya, C. Wachleski, M. Dornelles, G.A. Salum, E. Heldt, G.G. Manfro, Trauma and defense style as response predictors of pharmacological treatment in panic patients, *Eur Psychiatry* 22 (2007) 87-91.
- [26] K.P. Lesch, D. Bengel, A. Heils, S.Z. Sabol, B.D. Greenberg, S. Petri, et al., Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region, *Science* 274 (1996) 1527-1531.
- [27] K. Liu, S.V. Muse, PowerMarker: an integrated analysis environment for genetic marker analysis. *Bioinformatics* 21:2128–2129 (Free program distributed by the author over the internet from <http://www.powermarker.net>), 2005.
- [28] E. Maron, T. Nikopensius, S. Koks, S. Altmae, E. Heinaste, K. Vabrit et al., Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder, *Psychiatr Genet* 15 (2005) 17-24.
- [29] S. Martinez-Barrondo, P.A. Saiz, B. Morales, M.P. Garcia-Portilla, E. Coto, V. Álvarez, et al., Serotonin gene polymorphisms in patients with panic disorder, *Acta Esp Psiquiatr* 33 (2005) 210-215.
- [30] S. Matsushita S, T. Muramatsu, M. Kimura, O. Shirakawa, T. Mita, T. Nakai, et al., Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and panic disorder, *Mol Psychiatry* 2 (1997) 390-392.
- [31] J. Melke, M. Landen, F. Baghei, R. Rosmond, G. Holm, P. Bjorntorp et al., Serotonin transporter gene polymorphisms are associated with anxiety-related personality traits in women, *Am J Med Genet* 105 (2001) 458-463.

- [32] S.A. Miller, D.D. Dykes, H.F. Polesky. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells, *Nucleic Acids Res* 16 (1988) 1215.
- [33] M.R. Munafo, T. Clark, J. Flint, Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality? A meta-analysis, *Mol Psychiatry* (2004) 1-5.
- [34] F. Murakami, T. Shimomura, K. Kotani, S. Ikawa, E. Nanba, K. Adachi, Anxiety traits associated with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region in the Japanese, *J Hum Genet* 44 (1999) 15-17.
- [35] M. Nakamura, S. Ueno, A. Sano, H. Tanabe, The human serotonin transporter gene linked polymorphism (5-HTTLPR) shows ten novel allelic variants, *Mol Psychiatry* 5 (2000) 32-38.
- [36] O.F. Olesen, B. Bennike, E.S. Hansen, P. Koefoed, D.P. Woldbye, T.G. Bolwig, et al., The short/long polymorphism in the serotonin transporter gene promoter is not associated with panic disorder in a Scandinavian sample, *Psychiatr Genet* 15 (2005) 159.
- [37] Y. Osher, D. Hamer, J. Benjamin, Association and linkage of anxiety-related traits with a functional polymorphism of the serotonin transporter gene regulatory region in Israeli sibling pairs, *Mol Psychiatry* 5 (2000) 216-219.
- [38] R.V. Parsey, R.S. Hastings, M.A. Oquendo, X. Hu, D. Goldman, Y.Y. Huang, et al., Effect of a triallelic functional polymorphism of the serotonin-transporter-linked promoter region on expression of serotonin transporter in the human brain, *Am J Psychiatry* 163 (2006) 48-51.

- [39] M.H. Pollack, M.H. Rapaport, R. Fayyad, M.W. Otto MW, A.A. Nierenberg, C.M. Clary, Early improvement predicts endpoint remission status in sertraline and placebo treatments of panic disorder, *J Psychiatr Res* 36 (2002) 229-236.
- [40] M.H. Pollack, N.M. Simon, J.J. Worthington, A.L. Doyle, P. Peters, F. Toshkov, M.W. Otto, Combined paroxetine and clonazepam treatment strategies compared to paroxetine monotherapy for panic disorder, *J Psychopharmacol* 17 (2003) 276-282.
- [41] F.M. Salzano, M.C. Bortolini, *The Evolution and Genetics of Latin American Populations*, Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
- [42] F.M. Salzano, N. Freire–Maia, *Problems in Human Biology. A Study of Brazilian Populations.*: Wayne State University Press, Detroit, 1970.
- [43] J. Samochowiec J, A. Hajduk, A. Samochowiec, J. Horodnicki, G. Stepień, A. Grzywacz, et al., Association studies of MAO-A, COMT, and 5-HTT genes polymorphisms in patients with anxiety disorders of the phobic spectrum. *Psychiatry Res* 128 (2004) 21-26.
- [44] P. Sand, K.P. Lesch, M. Catalano, M. Bosi, Y.V. Syagailo, O. Okladnova, et al., Polymorphic MAO-A and 5-HT-transporter genes: analysis of interactions in panic disorder, *World J Biol Psychiatry* 1 (2000) 147-150
- [45] J.A. Schinka, R.M. Busch, N. Robichaux-Keene, A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety, *Mol Psychiatry* 9 (2004) 197-202.
- [46] S. Sen, M. Burmeister, D. Ghosh, Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits, *Am J Med Genet* 127 (2004) 85-89.

- [47] J.W. Smoller, M.T. Tsuang, Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies, *Am J Psychiatry* 155 (1998) 1152-1162.
- [48] K.L. Subotnik, K.H. Nuechterlein, M.F. Green, Trait versus state aspects of the MMPI during the early course of schizophrenia, *Journal of Psychiatric Research* 33 (1999) 275-284.
- [49] M.T. Tsuang, S.V. Faraone, M.J. Lyons, Identification of the phenotype in psychiatric genetics, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 243 (1993) 131-42.
- [50] Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised* (manual). Copyright; Psychological Corporation, 1981.

Tabela 1 Comparação entre médias nas escalas do MMPI com genótipo bialélico

Escala MMPI	Genótipo Bialélico			Testes de significância (df=2) ^a	
	S/S (n=14)	S/L (n=30)	L/L (n=23)	F	p
Hs	68.8±9.98	61.4±11.74	61.6±11.34	2.34	0.105
D	59.6±11.48	59.1±12.38	58.3±9.35	0.07	0.936
Hy	63.8±11.01	59.3±9.74	54.9±12.92	2.82	0.067
Pd	52.1±10.42	52.1±9.62	48.4±11.52	0.98	0.382
MF(M)*	55.5±9.19	44.8±9.43	57.3±6.53	3.72	0.058
MF(F)*	48.3±5.77	47.2±7.94	46.5±7.94	0.20	0.816
Pa	52.7±5.73	50.0±9.56	51.3±8.76	0.51	0.606
Pt	54.4±8.46	52.0±10.86	54.8±10.27	0.56	0.573
Sc	50.6±7.20	50.1±9.51	49.9±9.56	0.03	0.974
Ma	46.2±8.49	45.2±7.38	47.8±7.46	0.75	0.476
Si	54.6±9.80	53.1±11.36	55.2±10.48	0.27	0.767

Nota: Dados são apresentados como média ± desvio-padrão.

Abreviaturas: Hs, Hipocondria; D, Depressão; Hy, Histeria; Pd, Desvio Psicopático; MF(M), Masculinidade-Feminilidade(para Homens); MF(F), Masculinidade-Feminilidade(para Mulheres); Pa, Paranóia; Pt, Psicastenia; Sc, Esquizofrenia; Ma, Hipomania; Si, Introversão-Extroversão

Statistics: ^aOne-Way ANOVA.

*MF para homens (SS, 2; SL, 6; LL, 6); MF para mulheres (SS, 12; SL, 24; LL, 17)

Tabela 2 Comparação entre medias das escalas do MMPI com reclassificação alélica e presença do alelo de baixa expressão

Escala MMPI	Reclassificação Bialélica ^c			Testes de significância (df=2) ^a		Presença do alelo de baixa expressão ^c		Testes de significância (df=65) ^b	
	S'/S' (n=26)	S'/L' (n=23)	L'/L' (n=18)	F	p	Without S' (n=18)	With S' (n=49)	t	p
Hs	65.9±10.42	65.3±12.91	60.9±10.74	1.40	0.255	60.9±10.74	63.8±11.77	-0.89	0.379
D	61.4±12.18	56.6±10.35	58.4±10.12	1.19	0.311	58.4±10.12	59.1±11.50	-0.24	0.812
Hy	61.4±10.28	59.0±10.72	54.7±13.40	1.86	0.165	54.7±13.40	60.2±10.45	-1.79	0.078
Pd	51.7±9.49	52.4±9.42	47.6±12.74	1.23	0.298	47.6±12.74	52.0±9.36	-1.57	0.123
MF (M)*	48.4±7.99	46.0±14.73	77.3±6.53	2.09	0.171	57. ±6.53	47.5±10.0	2.09	0.059
MF (F)*	46.6±7.67	46.4±7.75	49.8±7.24	0.97	0.388	49.8±6.24	46.5±7.61	1.4	0.168
Pa	50.9±8.71	50.2±8.50	52.2±8.80	0.29	0.752	52.2±8.80	50.6±8.53	0.71	0.483
Pt	53.9±9.26	52.3±10.53	54.4±11.25	0.25	0.779	54.4±11.25	53.1±9.80	0.46	0.645
Sc	51.1±8.19	49.9±8.99	49.1±10.32	0.29	0.750	49.1±10.32	50.5±8.51	-0.59	0.555
Ma	45.8±7.13	45.5±7.82	48.1±8.17	0.68	0.512	48.1±8.17	45.7±7.38	1.16	0.249
Si	57.4±10.79	50.2±9.48	54.4±10.69	2.98	0.058	54.4±10.69	54.0±10.73	0.12	0.907

Note: Dados estão apresentados como média ± desvio padrão.

Abreviaturas: Hs, Hipocondria; D, Depressão; Hy, Histeria; Pd, Desvio Psicopático; MF(M), Masculinidade-Feminilidade(para Homens); MF(F), Masculinidade-Feminilidade(para Mulheres); Pa, Paranóia; Pt, Psicastenia; Sc, Esquizofrenia; Ma, Hipomania; Si, Introversão-Extroversão

Statistics: ^aOne-Way ANOVA; ^bTest t de Student para amostras independentes. ^c Os alelos nos genótipos trialélicos foram reclassificados com base nos níveis mais baixos e mais altos de expressão.. Lg e S, que tiveram níveis mais baixos de expressão, do que La, foram reclassificados como S', e La foi reclassificado como L'.

*MF para homens (S'S', 5; S'L', 3; L'L', 6; S' ausente, 6; S' presente, 8); MF para mulheres (S'S', 21; S'L', 20; L'L', 12; S' ausente, 12; S' presente, 41).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- Os pacientes com TP apresentam maiores escores na escala de Evitação de Dano e menores escores nas escalas de caráter Auto Direcionamento e Cooperatividade do TCI quando comparados a um grupo controle sem patologia psiquiátrica.
- Uma correlação positiva entre o temperamento de Evitação de Dano do TCI e as escalas da tríade neurótica (Hipocondria, Depressão e Histeria) do MMPI foram encontradas, sugerindo que esses constructos se referem, ao menos em parte, a características de personalidade intercambiáveis.
- Os pacientes com TP do presente estudo, mesmo em remissão, apresentaram escores elevados nas escalas que compõem a tríade neurótica do MMPI (Hipocondria, Depressão e Histeria).
- Não foi encontrada associação entre a tríade neurótica do MMPI e o polimorfismo 5HTTLPR da região promotora do gene transportador de serotonina, segundo o sistema bialélico e trialélico na amostra estudada.
- Embora o neuroticismo seja um forte candidato a se constituir um fenótipo intermediário para os transtornos de ansiedade, provavelmente a herança desses traços é complexa e poligênica, representada por múltiplos genes de modesto efeito interagindo com os fatores ambientais.

11 ANEXOS



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 05-204 **Versão do Projeto:** 11/05/2005 **Versão do TCLE:** 11/05/2005

Pesquisadores:

GISELE GUS MANFRO
CLAUDIA WACHLESKI
LETICIA DA CUNHA KIPPER
CAROLINA BLAYA
ELIZETH HELDT
SANDRA LEISTNER SEGAL
RITA GOMES PRIEB

Título: ASSOCIAÇÃO DE PERSONALIDADE E OS MARCADORES GENÉTICOS DO TRANSPORTADOR DA SEROTONINA (5-HTT) EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE PÂNICO

- Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

- Por pertencer a uma área temática especial este projeto somente poderá ser iniciado após a sua aprovação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Porto Alegre, 07 de junho de 2005.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

Termo de Consentimento Informado para Pacientes

Estamos realizando uma pesquisa sobre a associação entre características de personalidade e a influência genética em pacientes com Transtorno do Pânico. A causa do Transtorno do Pânico é multifatorial, ou seja, existem fatores genéticos e ambientais que predispõe à doença, assim como há fatores que influenciam na intensidade e no tratamento dos sintomas. O objetivo desse estudo é verificar se existe alguma relação entre marcadores genéticos e características de personalidade em pacientes com Transtorno do Pânico. A pesquisa constará na realização de um teste sobre conhecimentos gerais e outro sobre características de personalidade. Também será realizado um exame de sangue que identificará um gene que está sendo associado a características de personalidade. O tratamento será escolhido de acordo com as indicações clínicas e desejo do paciente, podendo ser farmacológico ou psicoterápico. A não participação do estudo não acarretará em nenhum prejuízo no seu atendimento no HCPA.

Eu,, fui informado dos objetivos acima descritos e da justificativa para qual estão sendo utilizadas as escalas de forma clara e detalhada. Sei que poderei solicitar novos esclarecimentos e que, a qualquer momento, terei liberdade de retirar meu consentimento da participação da pesquisa, sem prejudicar meu atendimento no HCPA.

O (a) pesquisador(a) certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e no caso de divulgação serão sem identificação e unicamente para fins de pesquisa.

Porto Alegre, de de

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Contato com pesquisadora: Cláudia Wachleski tel.: 984.92882

Pesquisador Responsável: Gisele Gus Manfro



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 05-539

Versão do Projeto: 27/01/2006

Versão do TCLE: 27/02/2006

Pesquisadores:

GISELE GUS MANFRO

CAROLINA BLAYA

SANDRA LEISTNER SEGAL

CLAUDIA WACHLESKI

JAIR SEGAL

Título: BANCO DE MARCADORES GENÉTICOS DE CONTROLES PARA DOENÇAS
PSIQUIÁTRICAS

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 23 de fevereiro de 2006.


Prof. Nadine Clausell
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA

Termo de Consentimento Informado

Estamos realizando um banco de dados genéticos de indivíduos sem patologia psiquiátrica. Sabe-se que a etiologia dos transtornos psiquiátricos é multifatorial, ou seja, existem alguns fatores genéticos e ambientais que predispõe às doenças. O objetivo desse estudo é estabelecer um banco de dados genéticos de indivíduos normais para que possa ser utilizado como controle nas pesquisas psiquiátricas. A avaliação constará de uma entrevista psiquiátrica e um exame de sangue que identificará alguns genes que estão sendo estudados nos transtornos psiquiátricos. Se for identificado algum problema psiquiátrico, você será encaminhado para tratamento. O anonimato dos dados será garantido através de um banco de códigos, ou seja, os seus dados não serão identificados pelo seu nome, e sim por um número. A não participação do estudo não acarretará em nenhum prejuízo no seu trabalho no HCPA.

Eu fui informado dos objetivos acima descritos e da justificativa para qual serão utilizados os dados de forma clara e detalhada. Sei que poderei solicitar novos esclarecimentos e que, a qualquer momento, terei liberdade de retirar meu consentimento da participação da pesquisa, sem prejudicar meu trabalho no HCPA. O (a) pesquisador(a) certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial e no caso de divulgação serão sem identificação e unicamente para fins de pesquisa.

Porto Alegre, de de

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Pesquisadora: Carolina Blaya – Fone: 2101 82 72 - 3333 40 78

Pesquisador Responsável: Gisele Gus Manfro

HCPA / GPPG
VERSÃO APROVADA
22/2/2006

G P P G - Recebido

27 JAN. 2006

Por: fr Nº 05-537



PROJETO:

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dra. Gisele Gus Manfro

LOCAL DE REALIZAÇÃO: Serviço de Psiquiatria
Programa de Atendimento dos Transtornos de Ansiedade

PROTOCOLO DE PESQUISA

PACIENTE

NOME COMPLETO:

ENDEREÇO

CEP _____
BAIRRO _____

CIDADE: _____

TELEFONE CASA: (____) _____
CELULAR: (____) _____

TELEFONE COMERCIAL: (____) _____
TELEFONE P/ RECADOS (____) _____

DATA DA PRIMEIRA ENTREVISTA: ____/____/____ (entrada no estudo)

DATA DA ÚLTIMA ENTREVISTA: ____/____/____

PRONTUÁRIO

PROTOCOLO

Número _____

Dados Demográficos

1. Nome: _____ 2. Sexo: Masculino(1); Feminino(2)
 3. Data de Nascimento: ____/____/____ 4. Idade: ____ anos
 5. Nível Educacional
 (1) Fundamental Incompleto (2) Fundamental Completo (3) Médio Incompleto
 (4) Médio Completo (5) Superior Incompleto (6) Superior Completo
 (7) Pós-graduação (8) Outros (Especificar: _____)
 6. Anos completos de estudo (desprezar repetências): ____ anos

Dados Étnicos

7. Cor da Pele Declarada
 (1) Branca (2) Negra (3) Ameríndia (4) Mestiça (5) Amarela
 8. Feições étnicas (pesquisador)
 (1) Caucasiana (2) Indígena (3) Afro-descendente (4) Oriental (5) Não sabe
 9. Origem étnica (aproximação)
 Materna (1) Caucasiana; (2) Indígena; (3) Afro-descendente; (4) Oriental; (5) Não sabe
 (1) Caucasiana; (2) Indígena; (3) Afro-descendente; (4) Oriental; (5) Não sabe
 Paterna (1) Caucasiana; (2) Indígena; (3) Afro-descendente; (4) Oriental; (5) Não sabe
 (1) Caucasiana; (2) Indígena; (3) Afro-descendente; (4) Oriental; (5) Não sabe

Perfil Sócio-Econômico

10. Procedência:
 (1) POA (2) G. POA (3) Interior (4) Outros estados (5) Estrangeiro
 11. Situação Conjugal atual
 (1) Solteiro (2) Casado/Marital (3) Separado ou Divorciado (4) Viúvo
 12. Com quem vive atualmente
 (1) Sozinho (2) c/ pais (3) c/ cônjuge (4) c/ filhos (5) c/ família
 (6) Instituição (7) Outro (Especificar: _____)
 13. Ocupação
 (1) Estudante (2) Empregado (3) Com ocupação
 (4) Desempregado (5) Do lar (6) Auxílio doença
 (7) Aposentadoria p/ Invalidez (8) Aposentadoria por tempo de serviço
 (9) Outro (Especificar: _____)
 14. Renda individual: _____ salários mínimos (R\$ _____)
 15. Renda familiar: _____ salários mínimos (R\$ _____)
 16. Classe Sócio-Econômica (IBGE)
 (1) Classe A: 35 ou + pontos (2) Classe B: 21-34 ponto (3) Classe C: 10-20 pontos
 (1) Classe D: 5-9 pontos (2) Classe E: 0-4 pontos (3) Classe C: 10-20 pontos

Item	Não tem	1	2	3	4	5	6 ou +
TV	0	2	4	6	8	10	12
Rádio	0	1	2	3	4	5	6
Banheiro	0	2	4	6	8	10	12
Carro	0	4	8	12	16	16	16
Empregada	0	6	12	18	24	24	24
Telefone	0	5	5	5	5	5	5
Geladeira	0	2	2	2	2	2	2
11.1.1 Instrução do chefe da família						11.1.1.1.1 Pontos	
Analfabeto/ Ensino fundamental incompleto						0	
Ensino fundamental completo						1	
Ensino médio incompleto						3	
Ensino médio completo/ Ensino superior incompleto						5	
Ensino superior completo						10	

Dados Clínicos

17. Idade de início dos sintomas (aproximadamente): _____ anos
 18. Primeiro ataque
 (1) Espontâneo (2) Situacional (3) Não sabe (4) Não tem

19. Associação de fator estressor e início da doença

- (1) Sim (2) Não (3) Não lembra

20. Qual a natureza desse estressor:

- (1) Trabalho (mudança de trabalho, dificuldade com a chefia, perda de emprego, reconhecimento profissional)
- (2) Perda do suporte social (morte de alguém da família, morte de um amigo, morte de um cônjuge)
- (3) Família (doença na família, separação, casamento, gravidez, nascimento na família)
- (4) Mudanças no ambiente (mudança na escola, mudança de casa, mudança do número de pessoas morando na casa)
- (5) Dificuldades pessoais (problemas de saúde, mudanças de hábitos pessoais, mudanças de atividades sociais, mudanças recreativas, mudanças de atividades religiosas, acidentes, dificuldades sexuais, aposentadoria)
- (6) Finanças (perdas financeiras, dívidas)
- (7) Não teve

21. Transtorno Psiquiátrico Prévio (descartar TP): 1(Sim); 2(Não). **Qual?** _____

22. Tratamento? (0) Nenhum; (1)ATD; (2)BZD; (3)TRI; (4)PSIC; (5)Psicoterapia

22. Tratamento Psiquiátrico Prévio para TP: 0(Não)

- (1) Medicação. Se sim, qual? (2) ATD; (3)BZD; (4)TRI
Se ATD, por qto tempo? _____ Qual dose? _____ Pq parou? _____
- (5) Terapia Cognitiva; (6)Psicoterapia Psicodinâmica; (7) Não sabe ao certo

24. Algum tipo de doença física: 1(Sim); 2(Não)

25. Qual? _____

História Familiar de Doença Psiquiátrica (registrar no diagrama)

26. Avaliação de problemas psiquiátricos mais comuns (qualquer momento da vida)

- (1) Medicação Psiquiátrica (2) Consultas c/ Psiquiatra (3) Consultas c/ Psicólogo
- (4) Tentativa de Suicídio (5) Suicídio (6) Comportamento Violento
- (7) Gastos Excessivos (8) Problemas com álcool (9) Problemas com drogas
- (10) Internação Psiquiátrica

Familiar em 1º Grau: () _____, () _____, () _____, () _____, () _____

Familiar em 2º Grau: () _____, () _____, () _____, () _____, () _____

1º grau: (M) = Mãe; (P)=Pai; (F)=Filho; 2º grau: (A)=Avô/Avó; (T)=Tio/Tia; (Pr)=Primo/Prima

27. Diagnósticos

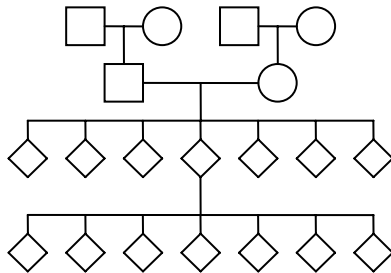
- (1) Depressão mod-grave (2) Distímia (3) T.H. Bipolar
- (4) Esquizofrenia (5) TDAH (6) TOC
- (7) TAG (8) TEPT (9) Fobia Social
- (10) Síndrome Psicótica (11) Anorexia Nervosa (12) Bulimia Nervosa
- (13) Agorafobia (14) Transtorno do Pânico

Familiar em 1º Grau: () _____, () _____, () _____, () _____, () _____

Familiar em 2º Grau: () _____, () _____, () _____, () _____, () _____

Heredograma para Transtorno do Pânico Psiquiátrico

Heredograma para Transtorno



CGI	Intensidade dos Sintomas	Nível de Ansiedade	Nível de Evitação	Nível de Funcionamento	Adicionais
1 Ausente	(1) Nenhuma	(1) Nenhuma	(1) Nenhum	(1) Nenhum Sem dificuldades	(1) Nenhum
2 Limítrofe	(2) Limítrofe Nenhuma à Leve ≤ 1 x ao mês	(2) Limítrofe Nenhuma à Leve Ansiedade Antecipatória Infrequente (sem outros medos)	(2) Limítrofe Nenhum	(2) Limítrofe Sem efeito no funcionamento; angústia em relação aos sintomas	(2) Limítrofe Sem SPA para auto-medicação
3 Leve	(3) Leve ≤ 1 x semana > 1 x ao mês	(3) Leve Ansiedade Antecipatória Infrequente Medos Leves	(3) Leve Apenas atividades infrequentes; sem consequências	(3) Leve Sem efeito significativo Leve preocupação e angústia em relação aos sintomas	(3) Leve Sem drogas para auto-medicação
4 Moderado	(4) Moderado > 1 x semana	(4) Moderado > 1 x semana	(4) Moderado > 1 x semana Algumas atividades sociais necessárias são evitadas	(4) Moderado Sem diminuição significativa no desempenho de papéis. Faz algum esforço para manter o desempenho normal	(4) Moderado Pode se auto- medicar
5 Grave	(5) Grave Quase diariamente Gravidade significativa	(5) Grave Quase diariamente	(5) Grave Algumas atividades sociais necessárias e desejadas são evitadas	(5) Grave Prejuízo no desempenho de papéis necessários. Pode necessitar de assistência	(5) Grave Alguma desadaptação familiar
6 Muito Grave	(6) Muito grave Diariamente com pequena mudança de intensidade	(6) Muito grave Diariamente	(6) Muito grave Evita diariamente. Não pode fazer muitas atividades necessárias e desejadas	(6) Muito Grave Prejuízo grave no desempenho de papéis necessários (largou emprego, foi demitido, p.ex.)	(6) Muito Grave Relacionamentos pessoais podem estar extremamente desadaptados
7 Extremamente Grave	(7) Extremamente Grave Incapacitante	(7) Extremamente Grave Incapacitante	(7) Extremamente Grave Não sai de casa ou está hospitalizado devido ao TP ou evitações incapacitantes	(7) Extremamente Grave Prejuízo total no desempenho de papéis	(7) Extremamente Grave Entre os pacientes extremamente doentes

No meu julgamento clínico, a atual sintomatologia do paciente é devido à(ao):

NÃO APLICÁVEL: Paciente Assintomático ou os sintomas não estão relacionados ao TP ou Abstinência

1	2	3	4	5	6	7
Exclusivamente sintomas de Abstinência	Poucos sintomas de TP/Fobia, mais sintomas de Abstinência	Alguns sintomas de TP/Fobia com muitos sintomas de Abstinência	Sintomas de TP/Fobia e Abstinência Concomitantes	Alguns sintomas de abstinência com muitos sintomas de TP/Fobia	Poucos sintomas de Abstinência, mais sintomas de TP/Fobia	Sintomas de TP exclusivos

ESCALA HAMILTON DE ANSIEDADE

Com escore padronizado

ESCORE PADRONIZADO MÁXIMO = Qualquer sintoma máximo OU ≥ 50% dos sintomas fortes FORTE = Qualquer sintomas forte OU ≥50% dos sintomas médios MÉDIO = Qualquer sintoma médio OU ≥50% dos sintomas leves LEVE = Qualquer sintomas leve	Ausente	Leve	Médio	Forte	Máximo
	0	1	2	3	4
HUMOR ANSIOSO – () inquietude, () temor do pior, () apreensão quanto ao futuro ou presente, () irritabilidade					
TENSÃO - () sensação de tensão, () fadigabilidade, () tremores, () choro fácil, () incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto					
MEDO - () de escuro, () de desconhecidos, () de multidão, () de ser abandonado, () de animais grandes, () de trânsito					
INSÔNIA - () dificuldade de adormecer, () sonhos penosos, () sono interrompido, () sono insatisfatório, () fadiga ao acordar, () pesadelos, () terrores noturnos					
DIFICULDADES INTELECTUAIS - () dificuldade de concentração, () distúrbios de memória					
HUMOR DEPRESSIVO - () perda de interesse, () humor variável, () indiferença às atividades de rotina, () despertar precoce, () depressão					
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) - () dores e lassidão muscular, () rigidez muscular, () mioclonias, () ranger de dentes, () voz insegura					
SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) - () visão turva, () ondas de calor ou frio, () sensação de fraqueza, () sensação de picada, () zumbidos					
SINTOMAS CARDIOVASCULARES - () taquicardia, () palpitações, () dores pré-cordiais, () batidas, () pulsações arteriais, () sensação de desmaio					
SINTOMAS RESPIRATORIOS - () sensação de opressão, () dispnéia, () constrição torácica, () suspiro, () bolo faríngeo					
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS - () dificuldade de engolir, () aerofagia, () dispepsia, () dor pré ou pós-prandial, () queimações, () empanzinamento, () náuseas, () vômitos, () cólicas diarreias, () constipação, () perda de peso					
SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS - () micções freqüentes, () urgência de micção, () frigidez, () amenorréia, () ejaculação precoce, () ausência de ereção, () impotência					
SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO - () secura na boca, () ruborização, () palidez, () tendência à sudação, () vertigens, () cefaléia de tensão					
COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA - <u>Geral:</u> () tenso, () pouco à vontade, () agitação das mãos, () dos dedos, () tiques, () inquietação, () respiração suspirosa. <u>Fisiológico:</u> () eructações, () taquicardia em repouso, () ritmo respiratório > 20 mpm					
TOTAL					

INVENTÁRIO DE TEMPERAMENTO E CARÁTER

Neste encarte, você encontrará afirmações que as pessoas usam para descrever suas ações, opiniões, interesses e outros sentimentos pessoais. Cada afirmação pode ser respondida com VERDADEIRO ou FALSA. Leia as afirmações e decida: qual alternativa descreve melhor você. Tente descrever como você NORMALMENTE ou GERALMENTE age e sente e não apenas como você está se sentindo exatamente agora. Nós pedimos que você preencha este questionário à caneta. Quando você tiver terminado, por favor, devolva o encarte.

COMO RESPONDER AO QUESTIONÁRIO

Para responder cada questão, basta assinalar ao lado do item a letra V, que significa VERDADEIRO, ou deixar o quadrado em branco, que significa FALSO, no quadrado junto ao número correspondente à questão.

Leia cada frase com atenção, mas não perca tempo demais para decidir a resposta. Responda a TODAS as questões, mesmo que você não tenha certeza se a resposta melhor é VERDADEIRO ou FALSO. Lembre-se: não há respostas certas ou erradas — apenas descreva suas opiniões pessoais e sentimentos.

1. Muitas vezes, tento coisas novas apenas por divertimento ou emoção, mesmo que a maioria das pessoas ache isso uma perda de tempo.
2. Em geral, confio em que tudo dará certo, mesmo em situações que deixem muitas pessoas preocupadas.
3. Muitas vezes, fico profundamente comovido(a) por uma fala delicada ou por uma poesia.
4. Muitas vezes, sinto que sou vítima das circunstâncias.
5. Geralmente, consigo aceitar as pessoas como elas são, mesmo quando elas são muito diferentes de mim.
6. Acredito que milagres aconteçam.
7. Gosto de me vingar de quem me agride.
8. Muitas vezes, quando estou concentrado(a) em alguma coisa, perco a noção da passagem do tempo.
9. Frequentemente, sinto que minha vida tem pouco objetivo ou significado.
10. Gosto de ajudar a encontrar soluções para problemas para que todo mundo possa seguir em frente.
11. Eu, provavelmente, conseguiria realizar mais do que faço, mas não vejo finalidade para me esforçar mais do que o necessário para ir levando.
12. Muitas vezes, sinto-me tenso(a) e preocupado(a) em situações novas, mesmo quando os outros acham que há pouco com o que se preocupar.
13. Muitas vezes, faço as coisas baseado(a) em como me sinto no momento, sem pensar em como elas eram feitas no passado.
14. Geralmente, faço as coisas à minha maneira — ao contrário de ceder às vontades das outras pessoas.
15. Muitas vezes, sinto-me tão ligado(a) às pessoas ao meu redor que é como se não houvesse separação entre nós.
16. Em geral, não gosto de pessoas que tenham idéias diferentes de mim.
17. Na maioria das situações, minhas reações naturais são baseadas em bons hábitos que eu tenha desenvolvido.
18. Eu faria praticamente qualquer coisa dentro da lei para me tornar rico(a) e famoso(a), mesmo que perdesse a confiança de muitos dos velhos amigos.
19. Sou muito mais reservado(a) e controlado(a) que a maioria das pessoas.
20. Com frequência, tenho que parar o que estou fazendo porque começo a me preocupar sobre o que pode estar errado.
21. Gosto de discutir abertamente minhas experiências e sentimentos com meus amigos ao invés de guardá-los comigo.
22. Tenho menos energia e me canso mais rapidamente que a maioria das pessoas.
23. Muitas vezes, sou chamado(a) de “distraído(a)”, pois fico tão envolvido(a) no que estou fazendo que perco de vista todo o resto.
24. Raramente me sinto à vontade para escolher o que eu quero fazer.

25. Muitas vezes, levo em consideração os sentimentos dos outros tanto quanto os meus próprios.
26. Na maior parte do tempo, eu preferiria fazer alguma coisa um pouco arriscada (como correr de automóvel em descidas muito altas e curvas fechadas) ao contrário de ficar quieto(a) e inativo(a) por algumas horas.
27. Muitas vezes, evito encontrar estranhos porque fico inseguro(a) com pessoas que não conheço.
28. Gosto de agradar os outros o tanto quanto posso.
29. Gosto muito mais das maneiras “antigas e comprovadas” de fazer as coisas do que experimentar maneiras novas e melhoradas”.
30. Em geral, não sou capaz de fazer as coisas segundo a prioridade que elas têm para mim, devido à falta de tempo.
31. Frequentemente, faço coisas para ajudar a proteger animais e plantas da extinção.
32. Muitas vezes, gostaria de ser mais esperto(a) que todos os outros.
33. Fico satisfeito(a) ao ver meus inimigos sofrerem.
34. Gosto de ser muito organizado(a) e, sempre que posso, estabelecer regras para as pessoas.
35. É difícil para mim manter os mesmos interesses por muito tempo porque minha atenção frequentemente se desloca para outras coisas.
36. Pela repetição de certas práticas, adquiri bons hábitos que são mais fortes que muitos impulsos momentâneos ou que a persuasão.
37. Em geral, sou tão determinado(a) que continuo a trabalhar muito depois de várias pessoas terem desistido.
38. Fico fascinado(a) por muitas coisas na vida que não podem ser explicadas cientificamente.
39. Tenho inúmeros maus hábitos que gostaria de poder superar.
40. Muitas vezes, espero que alguém providencie uma solução para meus problemas.
41. Com frequência, gasto dinheiro até “ficar liso(a)” ou então ficar cheio(a) de dívidas.
42. Acho que terei muita sorte no futuro.
43. Recupero-me mais devagar de pequenas doenças ou do estresse do que a maioria das pessoas.
44. Não me aborreceria de ficar sozinho(a) o tempo todo.
45. Muitas vezes, tenho lampejos inesperados da clareza de algo ou intuições enquanto estou descansando.
46. Não me importa muito se os outros gostam de mim ou da maneira como faço as coisas.
47. Em geral, tento conseguir o que quero para mim mesmo(a), pois, de qualquer modo, não é possível satisfazer a todos.
48. Não tenho paciência com pessoas que não aceitam minhas opiniões.
49. Acho que não compreendo muitas bem as pessoas.
50. Não é preciso ser desonesto(a) para ter sucesso nos negócios.
51. Algumas vezes, sinto-me tão ligado(a) à natureza que tudo parece fazer parte de um único organismo vivo.
52. Nas conversas me saio muito melhor ouvindo do que falando.
53. Perco a paciência mais depressa que a maioria das pessoas.
54. Quando tenho que encontrar um grupo de estranhos, fico mais tímido(a) que a maioria das pessoas.
55. Sou mais sentimental que a maioria das pessoas.
56. Pareço ter um “sexto sentido” que, algumas vezes, me permite saber o que está para acontecer.
57. Quando alguém me machuca de alguma forma, geralmente tento revidar.
58. Minhas atitudes são, em grande parte, determinadas por influências fora do meu controle.
59. A cada dia procuro dar mais um passo em direção aos meus objetivos.
60. Muitas vezes, gostaria de ser mais forte do que todos os outros.
61. Gosto de pensar a respeito das coisas por um longo tempo antes de tomar uma decisão.
62. Sou mais trabalhador(a) que muita gente.
63. Muitas vezes, preciso tirar um cochilo ou um período de descanso extra, pois me canso facilmente.

64. Gosto de ser útil aos outros.
65. Mesmo que exista algum problema temporário que eu precise resolver, sempre acho que tudo acabará bem.
66. É difícil para mim gostar de gastar dinheiro comigo, mesmo tendo economizado bastante.
67. Em geral, fico calmo(a) e seguro(a) em situações que, para muitas pessoas, representariam perigo físico.
68. Gosto de guardar meus problemas para mim mesmo(a).
69. Não me importo em discutir meus problemas pessoais com pessoas que conheci há pouco tempo ou superficialmente.
70. Gosto mais de ficar em casa do que viajar ou conhecer novos lugares.
71. Não acho que seja inteligente ajudar pessoas fracas que não podem ajudar a si mesmas.
72. Não consigo ficar com a consciência tranqüila se eu tratar outras pessoas injustamente, mesmo que sejam injustas comigo.
73. As pessoas geralmente me dizem como se sentem.
74. Muitas vezes, gostaria de ficar jovem para sempre.
75. Normalmente fico mais aborrecido(a) pela perda de um grande amigo do que a maioria das pessoas.
76. Algumas vezes me senti como se fizesse parte de algo sem limites ou fronteiras no tempo e no espaço.
77. Algumas vezes sinto uma ligação espiritual com outras pessoas que não posso explicar em palavras.
78. Tento ser atencioso(a) aos sentimentos dos outros, mesmo que eles tenham sido injustos comigo no passado.
79. Gosto quando as pessoas podem fazer tudo o que querem sem regras rígidas ou regulamentos.
80. Provavelmente ficaria descontraído(a) e seguro(a) ao encontrar um grupo de estranhos, mesmo se eu fosse comunicado(a) de que eles não eram cordiais.
81. Normalmente fico mais preocupado(a) com que alguma coisa possa dar errado no futuro do que a maioria das pessoas.
82. Em geral, penso sobre todos os fatos detalhadamente antes de tomar uma decisão.
83. Acho mais importante ser simpático(a) e compreensivo(a) com os outros do que ser prático(a) e racional.
84. Muitas vezes, sinto uma forte sensação de unidade com tudo que está ao meu redor.
85. Muitas vezes, gostaria de ter poderes especiais como o Super-Homem.
86. As pessoas me controlam demais.
87. Gosto de compartilhar o que aprendi com outras pessoas.
88. As experiências religiosas me ajudaram a compreender o verdadeiro propósito de minha vida.
89. Freqüentemente, aprendo muito com as pessoas.
90. A repetição de certas práticas tem me permitido ficar bom(boa) em muitas coisas que me ajudam a ser bem sucedido(a).
91. Em geral, consigo fazer os outros acreditarem em mim, mesmo quando sei que o que estou dizendo é exagerado ou mentiroso.
92. Preciso de muito descanso extra, de apoio ou de que me transmitam confiança para me recuperar de pequenas doenças ou tensões.
93. Sei que há regras no modo de viver que ninguém pode violar sem que venha a sofrer mais tarde.
94. Não quero ser mais rico(a) que todos.
95. Eu arriscaria de bom grado a própria vida para fazer do mundo um lugar melhor.
96. Mesmo depois de pensar a respeito de alguma coisa por um longo tempo, aprendi a confiar mais nos meus sentimentos do que em minhas razões lógicas.
97. Algumas vezes senti que minha vida estava sendo dirigida por uma força espiritual maior que qualquer ser humano.
98. Geralmente, gosto de ser malvado(a) com quem foi malvado comigo.
99. Tenho reputação de ser muito prático(a) e de não agir pelas emoções.
100. É fácil para mim organizar meus pensamentos enquanto falo com alguém.
101. Muitas vezes, reajo tão fortemente a notícias inesperadas que digo ou faço coisas de que me arrependo.

102. Fico profundamente comovido(a) por apelos sentimentais (por exemplo, quando me pedem para ajudar crianças aleijadas).
103. Normalmente me esforço muito mais que a maioria das pessoas, pois quero sempre fazer o melhor que sou capaz.
104. Tenho tantos defeitos que não gosto muito de mim.
105. Tenho pouquíssimo tempo para procurar soluções a longo prazo para meus problemas.
106. Muitas vezes, não posso lidar com os problemas porque não sei o que fazer.
107. Muitas vezes, gostaria de poder parar o tempo.
108. Odeio tomar decisões baseadas somente em minhas primeiras impressões.
109. Prefiro gastar dinheiro a economizá-lo.
110. Normalmente tenho facilidade em exagerar a verdade para contar uma história mais engraçada ou fazer uma piada com alguém.
111. Mesmo havendo problemas numa amizade, quase sempre tento mantê-la apesar de tudo.
112. Se eu ficar embaraçado(a) ou humilhado(a), supero isso rapidamente.
113. E extremamente difícil ajustar-me a mudanças em minha forma costumeira de fazer as coisas porque fico muito tenso(a), cansado(a) ou preocupado(a).
114. Normalmente exijo razões práticas muito boas antes de aceitar mudar minhas antigas maneiras de fazer as coisas.
115. Preciso muito da ajuda dos outros para me treinar a adquirir bons hábitos.
116. Acho que percepção extrasensorial (PES, como telepatia ou premonição) seja realmente possível.
117. Gostaria de ter amigos próximos e calorosos ao meu lado a maior parte do tempo.
118. Com frequência, fico tentando a mesma coisa repetidas vezes, mesmo não tendo tido muito sucesso por um longo tempo.
119. Quase sempre estou relaxado(a) e despreocupado(a), mesmo quando quase todos estão com medo.
120. Acho filmes e canções tristes um tanto chato.
121. As circunstâncias, muitas vezes, forçam-me a fazer coisas contra a minha vontade.
122. Sinto dificuldade em tolerar pessoas que sejam diferentes de mim.
123. Acho que a maioria das coisas tidas como milagres são apenas acaso.
124. Gostaria de ser mais gentil ao invés de me vingar quando alguém me agride.
125. Muitas vezes, fico tão encantado(a) com o que estou fazendo que fico totalmente concentrado(a) naquilo —é como se eu estivesse “desligado(a)” do tempo e do espaço.
126. Não acho que eu tenha um verdadeiro sentido de objetivo para minha vida.
127. Tento cooperar com os outros tanto quanto é possível.
128. Estou satisfeito(a) com as minhas realizações e tenho pouco desejo de fazer melhor.
129. Muitas vezes, sinto-me tenso(a) e preocupado(a) em situações desconhecidas, mesmo quando os outros acham que não há risco algum.
130. Muitas vezes, sigo meus instintos, palpites ou intuições sem examinar completamente todos os detalhes.
131. As outras pessoas muitas vezes acham que sou independente demais porque não faço o que elas querem.
132. Muitas vezes, sinto uma forte ligação espiritual ou emocional com todos que me cercam.
133. Em geral, é fácil para mim gostar de pessoas que tenham valores diferentes dos meus.
134. Tento trabalhar o mínimo possível, mesmo quando os outros esperam mais de mim.
135. Ter bons hábitos tornou-se uma segunda natureza “em mim — eles são ações espontâneas e automáticas quase que o tempo todo”.
136. Não me preocupa o fato de que, muitas vezes, os outros saibam mais do que eu a respeito de alguma coisa.
137. Em geral, tento me imaginar no lugar da outra pessoa, para poder realmente compreendê-la.
138. Princípios como justiça e honestidade desempenham papel pequeno em alguns aspectos da minha vida.
139. Sei economizar dinheiro melhor que a maioria das pessoas.
140. Raramente deixo-me aborrecer ou frustrar: quando as coisas não vão bem, simplesmente passo para outras atividades.

141. Mesmo quando os outros acham que isso não é importante, freqüentemente insisto em fazer as coisas de modo rigoroso e ordeiro.
142. Sinto-me muito confiante e seguro(a), em quase todas as situações sociais.
143. Meus amigos têm dificuldades em saber como me sinto porque raramente lhes falo a respeito das minhas opiniões pessoais.
144. Odeio mudar meu modo de fazer as coisas, mesmo se muita gente diz que há um modo novo e melhor de fazê-las.
145. Acho tolice acreditar em coisas que não podem ser explicadas cientificamente.
146. Gosto de imaginar meus inimigos sofrendo.
147. Tenho mais energia e demoro mais a me cansar que a maioria das pessoas.
148. Gosto de prestar muita atenção aos detalhes em tudo o que faço.
149. Muitas vezes, paro o que estou fazendo porque fico preocupado(a), mesmo quando meus amigos me dizem que tudo vai dar certo.
150. Muitas vezes, gostaria de ser mais poderoso(a) que todo mundo.
151. Em geral, sou livre para escolher o que vou fazer.
152. Com freqüência, fico tão envolvido(a) no que estou fazendo que, por algum tempo, esqueço onde estou.
153. Membros de uma equipe raramente recebem sua parte justa.
154. Na maior parte do tempo, eu preferiria fazer alguma coisa arriscada (como saltar de pára-quadras ou voar de asa delta) que ficar quieto(a) e inativo(a) por algumas horas.
155. Como eu, freqüentemente, gasto muito dinheiro impulsivamente, fica difícil para mim economizar dinheiro, mesmo para algum projeto especial como umas férias.
156. Não mudo meu jeito de ser para agradar a outras pessoas.
157. Não fico tímido(a) com estranhos de jeito nenhum.
158. Freqüentemente, cedo aos desejos dos amigos.
159. Gasto a maior parte do tempo fazendo coisas que parecem necessárias, mas não realmente importantes para mim.
160. Não acho que princípios religiosos ou éticos acerca do que é certo ou errado devam ter muita influência em decisões de negócio.
161. Muitas vezes, tento colocar de lado meus próprios julgamentos, de modo que eu consiga compreender melhor o que as outras pessoas estão vivenciando.
162. Muitos dos meus hábitos tornam difícil para eu realizar objetivos que valham a pena.
163. Tenho feito verdadeiros sacrifícios pessoais com a intenção de fazer do mundo um lugar melhor como tentar evitar guerras, pobreza e injustiças.
164. Nunca me preocupo com coisas terríveis que poderiam acontecer no futuro.
165. Quase nunca fico tão agitado(a) a ponto de perder o controle.
166. Muitas vezes, desisto de um trabalho se ele demora muito mais do que pensei que fosse demorar.
167. Prefiro começar uma conversa a ficar esperando que os outros falem comigo.
168. Na maior parte do tempo, eu perdôo logo qualquer um que tenha agido errado comigo.
169. As minhas ações são, em grande parte, determinadas por influências fora do meu controle.
170. Muitas vezes tenho de mudar minhas decisões, porque eu tivera um palpite falso ou me enganara em minha primeira impressão.
171. Prefiro esperar que alguém tome a iniciativa e indique o modo de fazer as coisas.
172. Em geral, respeito as opiniões dos outros.
173. Tive algumas experiências que tornaram meu papel na vida tão claro para mim, que me senti muito entusiasmado(a) e feliz.
174. Divirto-me em comprar coisas para mim.
175. Acredito ter eu mesmo(a) experimentado a percepção extra-sensorial.
176. Acredito que meu cérebro não esteja funcionando adequadamente.
177. Meu comportamento é fortemente guiado por certos objetivos que estabeleci para minha vida.
178. De modo geral, é tolice promover o sucesso de outras pessoas.
179. Muitas vezes, gostaria de poder viver para sempre.
180. Normalmente, gosto de ficar indiferente e "desligado(a)" das outras pessoas.]
181. É mais provável eu chorar em um filme triste que a maioria das pessoas.

182. Recupero-me de pequenas doenças ou estresse mais rapidamente que a maioria das pessoas.
183. Muitas vezes, quebro regras e regulamentos quando acho que posso me safar bem disso.
184. Preciso exercitar muito mais o desenvolvimento de bons hábitos antes que seja capaz de confiar em mim mesmo(a) em diversas situações tentadoras.
185. Gostaria que as pessoas não falassem tanto quanto falam.
186. Todos deveriam ser tratados com dignidade e respeito, mesmo que eles pareçam ser insignificantes ou maus.
187. Gostaria de tomar decisões rápidas para que eu possa levar adiante o que tem que ser feito.
188. Em geral, tenho sorte em tudo que tento fazer.
189. Em geral, estou certo(a) de que posso facilmente fazer coisas que muitas pessoas considerariam perigosas (como, por exemplo, dirigir um automóvel em alta velocidade numa pista molhada ou escorregadia).
190. Não vejo sentido em continuar trabalhando em algo a não ser que haja uma grande possibilidade de que dê certo.
191. Gosto de explorar novas maneiras de fazer as coisas.
192. Gosto mais de economizar dinheiro do que gastá-lo com divertimentos ou emoções.
193. Os direitos individuais são mais importantes que as necessidades de qualquer grupo.
194. Já tive experiências pessoais nas quais me senti em contato com um poder espiritual divino e maravilhoso.
195. Já tive momentos de muita alegria nos quais subitamente tive uma sensação clara e profunda de estar intimamente ligado(a) a tudo o que existe.
196. Bons hábitos tornam mais fácil para mim fazer as coisas da maneira que quero.
197. A maioria das pessoas parece mais desembaraçada que eu.
198. Os outros e as circunstâncias, muitas vezes, são os responsáveis por meus problemas.
199. Tenho muito prazer em ajudar os outros, mesmo que eles tenham me tratado mal.
200. Muitas vezes, sinto-me como parte da força espiritual da qual depende toda a vida.
201. Mesmo quando estou com amigos, prefiro “não me abrir muito”.
202. Em geral, posso ficar ocupado(a) o dia inteiro sem ter que me forçar a isso.
203. Quase sempre penso a respeito de todos os fatos detalhadamente antes de tomar uma decisão, mesmo quando as pessoas exigem uma decisão rápida.
204. Não sou muito bom(boa) em me justificar para me livrar das enrascadas quando sou apanhado(a) fazendo algo errado.
205. Sou mais perfeccionista que a maioria das pessoas.
206. O fato de algo estar certo ou errado é apenas uma questão de opinião.
207. Acho que minhas reações naturais são agora, em geral, condizentes com meus princípios e meus objetivos em longo prazo.
208. Acredito que toda vida dependa de algum poder ou ordem espiritual que não possam ser completamente explicados.
209. Acho que ficaria confiante e relaxado(a) ao encontrar estranhos, mesmo se eu fosse informado(a) de que eles estão zangados comigo.
210. As pessoas acham fácil recorrer a mim em busca de ajuda, apoio e um “ombro amigo”.
211. Demoro mais que a maioria das pessoas para me empolgar com novas idéias e atividades.
212. Tenho problemas em mentir, mesmo quando pretendo poupar os sentimentos de alguém.
213. Existem algumas pessoas de quem eu não gosto.
214. Não quero ser mais admirado(a) que todos os outros.
215. Muitas vezes, quando olho alguma coisa comum, ocorre algo maravilhoso — tenho a sensação de estar vendo essa novidade pela primeira vez.
216. A maioria das pessoas que conheço preocupam-se apenas com elas mesmas, não importa quem fique ferido.
217. Em geral sinto-me tenso(a) e preocupado(a) quando tenho que fazer algo novo e desconhecido.
218. Muitas vezes, esforço-me ao ponto da exaustão ou tento fazer mais do que realmente posso.

219. Algumas pessoas acham que sou muito avarento(a) ou pão-duro com meu dinheiro.
220. Relatos de experiências místicas são provavelmente apenas interpretações de desejos ou esperanças.
221. Minha força de vontade é fraca demais para vencer as fortes tentações, mesmo sabendo que sofrerei as conseqüências.
222. Odeio ver alguém sofrer.
223. Sei o que quero fazer na minha vida.
224. Regularmente, levo um tempo considerável avaliando se o que estou fazendo é certo ou errado.
225. As coisas costumam dar errado para mim a menos que eu seja muito cuidadoso(a).
226. Se estou me sentindo aborrecido(a), em geral me sinto melhor ao redor de amigos do que sozinho(a).
227. Não acho que seja possível compartilhar sentimentos com alguém que não tenha passado pelas mesmas experiências.
228. Muitas vezes, as pessoas acham que estou em outro mundo porque fico completamente desligado(a) de tudo o que está acontecendo ao meu redor.
229. Gostaria de ter aparência melhor do que todos os outros.
230. Menti bastante nesse questionário.
231. Geralmente, evito situações sociais em que teria que encontrar estranhos, mesmo se estou seguro(a) de que eles serão amigáveis.
232. Adoro o desabrochar das flores na primavera tanto quanto adoro rever um velho amigo.
233. Em geral, encaro uma situação difícil como um desafio ou oportunidade.
234. As pessoas envolvidas comigo precisam aprender como fazer as coisas do meu modo.
235. A desonestidade só causa problemas se você for apanhado(a).
236. Em geral, sinto-me muito mais confiante e com energia que a maioria das pessoas, mesmo depois de uma pequena doença ou estresse.
237. Gosto de ler tudo quando me pedem para assinar qualquer papel.
238. Quando nada de novo está acontecendo, geralmente, começo a procurar algo que seja emocionante ou excitante.
239. Às vezes, fico aborrecido(a).
240. De vez em quando, falo das pessoas "por trás".