

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

Antônio Augusto Schmitt Júnior

**ASPECTOS BIOPSIKOSSOCIAIS DA DEPRESSÃO EM DIFERENTES CONTEXTOS:
UMA VISÃO A PARTIR DA TEORIA INFLAMATÓRIA DOS TRANSTORNOS MENTAIS**

Porto Alegre, 2023

*“A ignorância gera mais frequentemente confiança do que o conhecimento:
são os que sabem pouco que afirmam de uma forma tão categórica
que este ou aquele problema nunca será resolvido pela Ciência”*

Charles Darwin

AGRADECIMENTOS

À professora e orientadora Neusa Sica da Rocha, por me receber como aluno, por transmitir seu conhecimento e me conduzir na construção do meu conhecimento científico. Exemplo de dedicação profissional e ética ao ensino, pesquisa e assistência. Agradeço pela constante disponibilidade, atenção e paciência ao longo desse período.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por terem me proporcionado um ambiente de excelência acadêmica. Aos professores do Serviço de Psiquiatria e aos contratados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela disposição ao ensino e troca de experiências e, especialmente, ao Professor Marcelo Pio de Almeida Fleck pela contribuição acadêmica neste estudo.

Aos meus pais, Antônio e Vera, por semearem em mim o desejo pelo conhecimento e proporcionarem meios para que eu pudesse seguir minhas escolhas. Ao meu pai, especialmente, por reforçar positivamente minhas qualidades, por valorizar o caminho ético, por me ensinar a ter paciência diante das dificuldades da vida, por dar estímulo constante e por me fazer acreditar que o conhecimento é fonte de liberdade. À minha mãe, incansável na arte de cuidar, por ser minha fonte de tranquilidade, segurança e aconchego.

À minha avó, Ana Maria, por ser exemplo de resiliência, capricho e disposição. Aos meus irmãos, Juliano e Bruna, por estarem sempre presentes, me apoiando nas minhas escolhas e sendo fonte de amparo nos momentos em que precisei. Às minhas sobrinhas, Alice e Júlia, por serem minha motivação para ajudar a fazer do mundo em que vivemos um lugar melhor.

Ao Professor Ernani Tiaraju de Santa Helena, por ter contribuído de forma especial durante o período da graduação e iniciação científica, apresentando-me e fazendo-me apreciar a Medicina Baseada em Evidências.

Ao meu amigo Lucas Primo de Carvalho Alves, por ter me acompanhado desde o início nos meus estudos em Psiquiatria. Sempre disponível para transmitir seu conhecimento em discussões científicas, além de estar presente de forma afetiva durante todo esse período.

Aos meus amigos Joana Marczyk e Gabriel Furian, pela presença constante, leve e descontraída ao longo do período de residência médica e pós-graduação.

Aos colegas de pós-graduação e bolsistas de iniciação científica do grupo de Pesquisa I-QOL, pela troca de conhecimentos e por compartilhar o dia-a-dia no grupo de pesquisa, especialmente à Luisa Burin pelas contribuições nesse estudo.

Por fim, agradeço àqueles que confiaram nessa Instituição e neste grupo de pesquisa e compartilharam sobre suas vidas aceitando participar desses estudos. Dedico este estudo aos pacientes e participantes dessa pesquisa.

RESUMO

Introdução: A Depressão constitui-se em um transtorno mental altamente prevalente na população. Existe uma complexidade desse transtorno mental que está associada principalmente à heterogeneidade clínica e a falta de uma teoria fisiopatológica consistente. O caráter multifatorial da Depressão aumenta sua complexidade e entende-se que, além das características biológicas, é importante compreender os fatores psicossociais que englobam esse transtorno. Tanto a predisposição biológica, quanto o estresse psicossocial pode ativar a resposta inflamatória e esta parece ser uma ponte entre o modelo biopsicossocial das doenças e a teoria inflamatória dos transtornos mentais. Nos últimos anos vêm crescendo as publicações científicas que associam aumento do perfil inflamatório com Depressão e outras Doenças Mentais Graves (DMG). Além disso, a pandemia de COVID-19 trouxe sérias consequências para saúde mental da população ao redor do mundo. No Brasil, as restrições impostas pela pandemia também trouxeram impacto para a população mas não se tinha dados relacionados a preditores psicossociais associados a sintomas depressivos. **Objetivos:** O objetivo desta tese é avaliar algumas variáveis biopsicossociais associadas à Depressão em diferentes contextos. Esta tese é composta por 2 artigos. O primeiro artigo objetivou avaliar longitudinalmente a associação de citocinas inflamatórias séricas (TNF alfa, Interferon gama, interleucinas 2, 4, 6, 10 e 17) de pacientes com Depressão Maior e outras DMG (Transtorno Bipolar e Esquizofrenia) internados em uma unidade psiquiátrica, comparando com controles saudáveis e observando a relação com parâmetros clínicos. O segundo estudo objetivou avaliar transversalmente a prevalência de sintomas depressivos na fase inicial da quarentena de COVID-19 e sua associação com variáveis sociodemográficas e fatores psicossociais protetores conhecidos para a Depressão, como espiritualidade, suporte social, resiliência e qualidade de vida. **Resultados:** Artigo 1: Foram avaliados 206 pacientes internados. 92 pacientes com Depressão Maior, 26 com Depressão Bipolar, 44 com Mania e 44 com Esquizofrenia. Os níveis de IL2 e IL6 diminuíram significativamente entre a admissão e a alta apenas entre os pacientes internados com Depressão Maior. De modo geral, os pacientes internados com DMG apresentaram maior nível de citocinas quando comparados aos controles, independentemente do diagnóstico. Houve uma melhora clínica durante a

internação para todos os distúrbios avaliados. Artigo 2: Um total de 3274 participantes brasileiros preencheram o questionário online na fase inicial da pandemia de COVID-19. 23,67% dos participantes preencheram os critérios para episódio depressivo. Maior idade, espiritualidade, suporte social, resiliência e qualidade de vida foram associados a menos sintomas depressivos. Os sintomas depressivos foram maiores em mulheres, não brancas, solteiras, não remuneradas, com ensino fundamental ou médio, em suporte de saúde mental, sem prática de exercícios físicos e na presença de doenças crônicas. Duração da quarentena, suporte de saúde mental, presença de doença crônica, idade, sexo, espiritualidade, suporte social, resiliência, qualidade de vida e exercício físico, níveis mais baixos de escolaridade e ocupação não remunerada foram preditores de sintomas depressivos durante a quarentena de COVID-19. **Conclusão:** Artigo 1: Houve um aumento dos níveis de citocinas inflamatórias séricas na Depressão que é comparável à outras DMG. Nos pacientes deprimidos a melhora clínica está associada a redução de IL2 e IL6. Estudos clínicos envolvendo medicações que interferem diretamente na via inflamatória podem ser úteis para os pacientes deprimidos. Artigo 2: Houve uma alta prevalência de Depressão durante a fase inicial do surto de COVID-19 no Brasil. Os achados podem ser usadas para formular intervenções psicossociais para melhorar a saúde mental durante a pandemia de COVID-19.

Palavras-chave: Depressão. Biopsicossocial. Inflamação. Citocinas. Internação. Pandemia COVID-19.

ABSTRACT

Background: Depression is a highly prevalent mental disorder in the population. There is a complexity of this mental disorder that is mainly associated with clinical heterogeneity and the lack of a consistent pathophysiological theory. The multifactorial character of Depression increases its complexity and it is understood that, in addition to the biological characteristics, it is important to understand the psychosocial factors that encompass this disorder. Both biological predisposition and psychosocial stress can activate the inflammatory response and this seems to be a bridge between the biopsychosocial model of diseases and the inflammatory theory of mental disorders. Currently, scientific publications have been increasing that associate an increase in the inflammatory profile with Depression and other Severe Mental Illnesses (SMI). In addition, the COVID-19 pandemic brought serious consequences for the mental health of the population around the world. In Brazil, the restrictions imposed by the pandemic also had an impact on the population, but there was no data related to psychosocial predictors associated with depressive symptoms. **Objectives:** The objective of this thesis is to evaluate some biopsychosocial variables associated with depression in different contexts. This thesis consists of 2 articles. The first article aimed to longitudinally evaluate the association of serum inflammatory cytokines (TNF alpha, Interferon gamma, interleukins 2, 4, 6, 10 and 17) of inpatients with Major Depression and other SMI (Bipolar Disorder and Schizophrenia) admitted to a psychiatric unit, comparing with healthy controls and observing the relationship with clinical parameters. The second study aimed to cross-sectionally assess the prevalence of depressive symptoms in the initial stage of the COVID-19 quarantine and its association with sociodemographic variables and known protective psychosocial factors for depression, such as spirituality, social support, resilience and quality of life. **Results:** Article 1: 206 inpatients were evaluated. 92 patients with Major Depression, 26 with Bipolar Depression, 44 with Mania and 44 with Schizophrenia. Levels of IL2 and IL6 significantly decreased between admission and discharge only among patients admitted with Major Depression. In general, patients hospitalized with SMI had a higher level of cytokines when compared to controls, regardless of the diagnosis. There was clinical improvement during hospitalization for all disorders evaluated. Article 2: A total of 3,274 Brazilian

participants completed the online questionnaire in the initial stage of the COVID-19 pandemic. 23.67% of participants met the criteria for a depressive episode. Greater age, spirituality, social support, resilience and quality of life were associated with fewer depressive symptoms. Depressive symptoms were higher in women, non-white, single, unpaid occupation, with primary or secondary education, with mental health support, without physical exercise and in the presence of chronic diseases. Quarantine duration, mental health support, presence of chronic illness, age, sex, spirituality, social support, resilience, quality of life and physical exercise, lower levels of education and unpaid occupation were predictors of depressive symptoms during COVID-19 quarantine.

Conclusion: Article 1: There was an increase in serum cytokine levels in Depression that is comparable to others SMI. In depressed patients, clinical improvement is associated with a reduction in IL2 and IL6. Clinical studies involving medications that directly interfere with the inflammatory pathway may be useful for depressed patients. Article 2: There was a high prevalence of Depression during the initial stage of the COVID-19 outbreak in Brazil. This findings can be used to formulate psychosocial interventions to improve mental health during the COVID-19 pandemic.

Keywords: Depression. Biopsychosocial. Inflammation. Cytokines. Hospitalization. COVID-19 pandemic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Efeitos da cascata inflamatória do SNC na plasticidade neural	22
Figura 2 - Ativação induzida pelo estresse da resposta inflamatória	26
Figura 3 - Estimativa de herdabilidade em diferentes transtornos psiquiátricos.....	30
Figura 4 - Correlações entre citocinas inflamatórias e gravidade	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMS – Doença Mental Severa

COVID-19 – *corona vírus disease*

WMH – World Mental Health

OMS – Organização Mundial de Saúde

DALYs – *disability-adjusted life years*

YLDs – *years with disability*

DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

TDM – Transtorno Depressivo Maior

HPA – Hipotálamo-pituitária-adrenal

CRH – Hormônio liberador de corticotrofina

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro

IFN – Interferon

TNF – Fator de necrose tumoral

IL – Interleucina

NIMH – National Institute of Mental Health

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	12
2. INTRODUÇÃO	14
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
3.1 Dados epidemiológicos da Depressão	17
3.2 Heterogeneidade da Depressão	18
3.3 Interface entre as teorias fisiopatológicas da Depressão	20
3.4 Teoria inflamatória da Depressão	23
3.5 Modelo Biopsicossocial da Depressão	26
3.6 A relação de fatores biológicos com fatores psicossociais na Depressão	29
3.6 Fatores Biológicos associados a Depressão Grave	33
3.6.1 Depressão Grave e a associação com marcadores inflamatórios	33
3.6.2 Depressão Grave e outras Doenças Mentais Graves	34
3.7 Fatores Psicossociais associados à Depressão durante a pandemia de COVID-19	36
3.7.1 A pandemia de COVID-19 no Brasil e no mundo	36
3.7.2 Fatores psicossociais protetores e preditivos de Depressão	38
4. JUSTIFICATIVA	41
5. OBJETIVOS	42
6. METODOLOGIA	43
7. ASPECTOS ÉTICOS.....	47
8. RESULTADOS	48
8.1 Artigo 1	48
8.2 Artigo 2	76
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	92
REFERÊNCIAS	95
ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA 1	111
ANEXO B – PROTOCOLO DE PESQUISA 2	131
APÊNDICE A – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS	164
APÊNDICE B – PRÊMIO	189

APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na Tese de Doutorado intitulada “Aspectos Biopsicossociais da Depressão em diferentes contextos: uma visão a partir da teoria inflamatória dos transtornos mentais”, apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Psiquiatria e Ciência do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 08 de fevereiro de 2023. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue: (1) Introdução, Revisão da Literatura, Justificativa, Objetivos e Metodologia; (2) Dois artigos científicos e (3) Considerações Finais e Perspectivas Futuras.

Essa tese faz parte de dois projetos maiores intitulados “Avaliação e seguimento de pacientes com doença mental severa (DMS): fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos” e “Avaliação da qualidade de vida na população geral brasileira durante a quarentena/isolamento social da epidemia da COVID-19”. O primeiro projeto iniciou em 2010 e segue em andamento, sob a coordenação da Professora Dra. Neusa Sica da Rocha. Trata-se de um estudo longitudinal que tem como objetivo principal avaliar a associação entre Doença Mental Grave em pacientes internados em unidade psiquiátrica e fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos. O segundo projeto surgiu da necessidade de conhecer os impactos na saúde mental causados pela pandemia de COVID-19. Este projeto, também coordenado pela Professora Dra. Neusa Sica da Rocha, foi iniciado em abril de 2020, no mês seguinte ao início da pandemia. Teve como objetivo principal avaliar a qualidade de vida de indivíduos adultos em isolamento social devido a pandemia de COVID-19, além de avaliar a prevalência de sintomas depressivos e fatores associados através da aplicação de questionários on-line.

O primeiro artigo é intitulado “Serum Cytokine variations among inpatients with Major Depression, Bipolar Disorder, and Schizophrenia versus Healthy Controls: a prospective ‘true-to-life’ study”. Este artigo teve como objetivo avaliar os níveis séricos de diferentes citocinas inflamatórias na admissão e alta hospitalar em uma população de 204 pacientes internados com Depressão Maior, Transtorno Bipolar e Esquizofrenia, bem como de 100 controles saudáveis. O artigo foi aceito para publicação em outubro

de 2022 na revista *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* (Fator de Impacto 4.988).

O segundo artigo, intitulado “Potential predictors of depressive symptoms during the initial stage of the COVID-19 outbreak among Brazilian adults”, foi publicado em janeiro de 2021 no *Journal of Affective Disorders* (Fator de Impacto: 6.533). Até a data desta publicação não havia dados brasileiros de prevalência de sintomas depressivos na quarentena de COVID-19. No estudo foram avaliados 3274 indivíduos brasileiros. Obteve-se a prevalência de sintomas depressivos na fase inicial da quarentena de COVID-19 e sua associação com variáveis sociodemográficas e fatores de proteção conhecidos para depressão, como espiritualidade, suporte social, resiliência e qualidade de vida.

Após a apresentação dos dois artigos, serão feitas as considerações finais. A tese, assim, reflete sobre complexidade clínica da Depressão e sua relação com fatores biopsicossociais. Objetivou-se primeiramente compreender a Depressão como uma Doença Mental Grave e comparar com outras doenças mentais graves (Transtorno de Humor Bipolar e Esquizofrenia), principalmente do ponto de vista biológico e da teoria inflamatória das doenças mentais. Nessa tese, estudou-se de forma inédita a prevalência de sintomas depressivos influenciada pela pandemia de COVID-19 e fatores psicossociais associados à esta condição.

Além disso, outras atividades foram realizadas com dados relacionados a esta tese. Dados preliminares foram apresentados e foi premiado na *Jornada CELG* realizada em Canela/RS em setembro de 2018, no evento *The Lancet Summit* realizado em Barcelona em novembro de 2018 e no salão de Iniciação Científica UFRGS realizado em outubro de 2019, sendo destaque na modalidade apresentação oral e poster. Também foi publicado outro artigo, no qual participei da co-autoria, envolvendo sintomas depressivos de profissionais de saúde durante a pandemia de COVID-19 publicado em setembro de 2022 no *British Medical Journal Open* (Fator de Impacto: 3.007).

INTRODUÇÃO

O modelo biopsicossocial das doenças é abrangente e complexo. Não tem a intenção de apontar causas específicas, mas sim de compreender diversos aspectos de cada doença e sua relação com o meio. Aplicar esse modelo teórico em psiquiatria, ao mesmo tempo que parece óbvio, é desafiador. Apesar de já ter sido descrito em 1977 por George Engel (G. L. Engel, 1977), e de novos modelos teóricos terem sido aplicados no decorrer desse tempo para se estudar a Depressão, o modelo biopsicossocial ainda parece atual, principalmente em um momento em que há um aumento global da prevalência de Depressão provocado pelos efeitos da pandemia de COVID-19 e a teoria serotoninérgica da Depressão, principal modelo teórico estudado atualmente, ter sido colocado em dúvida em estudos recentes.

Atualmente, o método mais utilizado para diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior é através dos critérios do DSM-5. O diagnóstico se dá a partir de 5 ou mais sintomas dos 9 sintomas (humor deprimido, anedonia, perda ou ganho de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, inutilidade ou culpa excessiva, diminuição da concentração, pensamentos de morte) presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior, considerando os critérios de exclusão (AM. PSYCHIATRY ASSOC, 2013). Esses critérios foram estabelecidos através de consenso e a confiabilidade se dá a partir do grau de concordância com o qual um grupo de psiquiatras pode alcançar ao fazer o diagnóstico (Bech et al., 2014).

A Depressão constitui-se em um transtorno psiquiátrico altamente prevalente na população (Kessler et al., 2003). Está associado a alta morbidade, prejuízo funcional e gastos com saúde (Ferrari et al., 2013; Kleine-Budde et al., 2013; Luppá et al., 2007). Dados da *World Mental Health* (WMH) estimam uma prevalência média ao longo da vida de 11,1% em países em desenvolvimento e de 14,6% em países desenvolvidos (Bromet et al., 2011). Estudos apontam que a Depressão foi responsável por cerca de 2,5% da incapacidade ajustada aos anos de vida (em inglês, DALYs) em 2010, sendo a

segunda causa mundial de anos vividos com incapacidade (em inglês, YLDs) (Vos et al., 2012).

Em 2020, com o surgimento da pandemia de COVID-19 criou-se um ambiente em que muitos determinantes de problemas de saúde mental foram exacerbados. Estima-se um adicional de 53,2 milhões casos de Depressão em todo o mundo (um aumento de 27,6%) devido à pandemia de COVID-19. Ao todo, a Depressão causou 49,4 milhões DALYs globalmente no primeiro ano da pandemia. (Santomauro et al., 2021).

Associado a esse aumento do número de casos de Depressão, no ano de 2022 uma importante revisão sistemática colocou em xeque a principal teoria fisiopatológica da Depressão. Apesar de a hipótese serotoninérgica da Depressão ainda ser muito influente no meio científico, esta revisão sistemática não forneceu evidências consistentes de haver uma associação entre serotonina e Depressão, e nenhum suporte para a hipótese de que a Depressão é causada por atividade ou concentrações reduzidas de serotonina (Moncrieff et al., 2022), apesar dos medicamentos com este tipo de ação apresentarem efeito antidepressivo.

Além da complexidade desse transtorno psiquiátrico associado à alta prevalência e a falta de uma teoria fisiopatológica consistente, a Depressão constitui-se numa doença clinicamente heterogênea (Østergaard et al., 2011). Subtipos depressivos tradicionalmente considerados como sendo mais graves, geralmente estão mais relacionados a variáveis biológicas (Harald & Gordon, 2012; Taylor & Fink, 2008).

Subtipos graves da Depressão se assemelham ao Transtorno de Humor Bipolar e Esquizofrenia, principalmente no tempo acometido e na deficiência trazida por estas doenças (NINH, 1987; Parabiaghi et al., 2006). Apesar das diferenças clínicas, há evidências crescentes de que os transtornos psiquiátricos compartilham determinantes genéticos, biológicos e psicossociais comuns (Anttila et al., 2018).

Embora a maioria dos estudos não agrupem diferentes distúrbios psiquiátricos em uma mesma amostra, nos últimos anos diversos achados sugerem uma interface fisiopatológica comum entre as diferentes doenças mentais graves. A teoria inflamatória dos transtornos mentais aparece como uma alternativa para o

entendimento da co-relação desses diferentes transtornos e com da sua relação com o ambiente.

Além da importância de estudar a Depressão como uma Doença Mental Grave, a nova realidade imposta pela pandemia de COVID-19 exigiu respostas da Ciência sobre o impacto dessa situação global na saúde mental da população, mesmo nos casos leves. Já no estágio inicial do surto de COVID-19 na China, muitos sintomas psiquiátricos foram relatados, incluindo sintomas depressivos (Lei et al., 2020). O mesmo aconteceu em outras partes do mundo.

No Brasil, os dados existentes sobre a saúde mental na população eram escassos e não havia dados de prevalência dos sintomas depressivos no período da pandemia de COVID-19. Além disso, havia restrições sanitárias que limitavam às metodologias de estudo. Foi necessário avaliar a prevalência de sintomas depressivos na quarentena e sua associação com variáveis sociodemográficas e fatores de proteção conhecidos para depressão, como espiritualidade, suporte social, resiliência, exercício físico e qualidade de vida para que pudessem ser propostas intervenções em saúde mental para a população.

REVISÃO DA LITERATURA

Dados epidemiológicos da Depressão

Em 1984 Paul Gilbert descreveu em seu livro 'Depression: From Psychology to Brain State' que Depressão ocorre com tanta frequência na população que pode ser considerado o "resfriado comum da psicopatologia" (Paul Gilbert, 1984).

A Depressão é um transtorno com alta prevalência. Os dados variam de acordo com o tipo de estudo. Na população mundial, alguns estudos indicam 4,4% da população afetada (Ferrari et al., 2013). No entanto, dados mais recentes da *World Mental Health* (WMH) estimam uma prevalência média ao longo da vida de 11% a 15% (Bromet et al., 2011). Em indivíduos norte-americanos a estimativa é de 16,2% (Kessler et al., n.d.). No Brasil, dados de 2014 apontam uma prevalência semelhante à da norte-americana, com 17% da população afetada ao longo da vida (Silva et al., 2014).

Um relatório de 2017, da Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a Depressão como o maior contribuinte para a deficiência global, afetando cerca de 322 milhões de pessoas e sendo responsável por 7,5% de todos os anos vividos com deficiência (Johnston et al., 2019). A depressão tem um grande impacto na qualidade de vida das pessoas, sendo também o principal determinante das mortes por suicídio, elemento muitas vezes ignorado nas estimativas da carga global de doenças (Lépine & Briley, 2011).

O impacto da Depressão na saúde da população mundial passou a receber mais atenção com o desenvolvimento, por parte da OMS, das medidas de anos de vida vividos com incapacidade – do inglês, *years lived with disability* (YLDs) – e anos de vida ajustados de incapacidade – do inglês, *disability adjusted life years* (DALYs), a qual é a soma de YLDs com anos de vida perdidos. No último relatório de 2010, a Depressão apareceu globalmente em 11o lugar em causa global de DALYs, responsável por 2,5% de todos os DALYs mundiais. Entretanto, foi a segunda causa mundial de YLDs, responsável por 8,2% de todos os YLDs mundiais, ficando atrás apenas da condição de dor lombar (Ferrari et al., 2013).

Alguns estudos evidenciaram uma tendência crescente na prevalência de depressão na população geral (Compton et al., 2006; Weinberger et al., 2018). No entanto, outros estudos relataram tendências estáveis de depressão sem evidência de

mudanças relevantes ao longo do tempo (Arthur et al., 2020; Markkula et al., 2017; Murphy et al., n.d.; Patten et al., 2015). Além da heterogeneidade dos estudos mencionados, há também uma alta heterogeneidade nos desenhos dos estudos. Por exemplo, diferentes estudos se concentram em diferentes populações (diferentes faixas etárias e países), empregam diferentes operacionalizações da Depressão (episódio ou transtorno depressivo maior vs sintomatologia depressiva) e/ou relatam estimativas diferentes (por exemplo, vida útil, 12 meses ou prevalência de 1 mês). No entanto, uma metanálise e revisão sistemática robusta de dezembro de 2020 publicada no *Journal of Affective Disorders* com dados de 1937 a 2018 incluindo estudos da Europa, Oceania, Ásia, América do Norte e América do Sul sugere que há uma tendência predominante de aumento na prevalência de Depressão nas populações, seja de sintomatologia depressiva ou de Episódio Depressivo Maior (Moreno-Agostino et al., 2021).

Se antes de 2020 a Depressão já tinha um papel importante entre as causas da carga global relacionada à saúde, o surgimento da pandemia do COVID-19 criou um ambiente em que muitos determinantes de uma saúde mental precária foram exacerbados. Uma revisão sistemática publicada na revista *Lancet* estimou que os locais mais atingidos pela pandemia em 2020, medidos com diminuição da mobilidade humana e taxa diária de infecção por SARS-CoV-2, tiveram os maiores aumentos na prevalência de transtorno depressivo maior. O mesmo estudo mostrou um adicional de 53,2 milhões de casos de transtorno depressivo maior em todo o mundo (um aumento de 27,6% devido à pandemia de COVID-19, como que a prevalência total foi de 3.152.9 casos por 100.000 habitantes). Ao todo, o transtorno depressivo maior causou 49,4 milhões DALYs globalmente em 2020 (Santomauro et al., 2021).

Heterogeneidade da Depressão

Em 1973, foi lançado um artigo que propunha uma hipótese unificada para a classificação dos transtornos depressivos (Hagop S. Akiskal and William T. McKinney, 1973). Esse trabalho, juntamente com a emergência dos antidepressivos como estratégia terapêutica para a Depressão, influenciou significativamente na construção dos critérios diagnósticos para Depressão na DSM-III. O DSM-III inaugurou um modelo de critérios diagnósticos explícitos, suficientes para definir os transtornos e facilitar a

comunicação na prática clínica, com vistas a melhora da validade e confiabilidade diagnóstica (Spitzer, 2001a).

Na atualidade, uma das maneiras mais utilizadas para o diagnóstico do Transtorno Depressivo Maior é através dos critérios do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais, quinta edição (DSM-5), da Associação Americana de Psiquiatria (American Psychiatric Association, 2013). De acordo com o DSM-5, um paciente recebe o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior, caso apresente 5 ou mais sinais e sintomas em uma lista de 9 características clínicas. Uma importante limitação dos critérios do Transtorno Depressivo Maior pelo DSM-IV (e, conseqüentemente, do DSM-5) é que, quando realizamos uma análise combinatória através dos 5 sintomas dentre todos os critérios, até 1497 diferentes apresentações clínicas podem existir sendo parte do mesmo constructo do Transtorno Depressivo Maior, evidenciando uma grande heterogeneidade entre as apresentações clínicas desse transtorno (Østergaard et al., 2011).

O problema dessa heterogeneidade de apresentações clínicas é ainda mais relevante quando se percebe que há uma tendência dos psiquiatras em reificar os critérios do DSM-5 (Hyman, 2010). Ou seja, muitas vezes os critérios são utilizados não como uma ferramenta para identificar um construto de transtorno mental, mas sim como a definição do próprio transtorno em si. Diversas formas de Depressão foram agrupadas sob a denominação “Transtorno Depressivo Maior” (TDM), condição ampla que desconsidera tanto conceitos da psicose maníaco-depressiva, depressão melancólica, quanto quadros da antiga depressão neurótica com maior cronicidade e sintomatologia menos específica, incluindo ansiedade.

Há poucas evidências consistentes sobre um modelo unitário de Depressão, com um relativo consenso sobre um conceito binário ou heterogêneo de transtornos depressivos (Roth, 2001). Além disso, também na prática clínica estudos têm apontado que psiquiatras optam por intervenções terapêuticas de acordo com características clínicas, definindo subtipos para seus pacientes de acordo com um modelo não-unitário (Parker et al., 2013).

Apesar das diferentes apresentações clínicas da Depressão, alguns modelos fisiopatológicos explicam teoricamente essa condição. O conhecimento dessas teorias são importantes, pois é a partir delas, que as alternativas de tratamentos farmacológicos são estudadas como alvos terapêuticos.

Interface entre as teorias fisiopatológicas da Depressão

Os mecanismos subjacentes à fisiopatologia e tratamento da Depressão e distúrbios relacionados ao estresse ainda permanecem com pontos obscuros. Diferentes linhas teóricas evidenciam que o Transtorno Depressivo Maior está associado com alterações tanto da função quanto da estrutura cerebral (Rot et al., 2009). Entre essas diversas teorias, destacam-se alterações do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal; hiperconectividades e conectividades anormais entre diferentes circuitos neurais; alterações anatômicas cerebrais, como aumento do volume amigdaliano (Brenner et al., 2022) e diminuição dos volumes do córtex pré-frontal e hipocampo; alterações do sono e ritmo circadiano; alterações imunológicas; diminuição anormal do comprimento de telômeros; mudanças em vias de sinalização intracelular, incluindo neurotrofinas; alterações funcionais de neurotransmissores como monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina), GABA e glutamato (Kapczinski F, 2012).

O mecanismo relacionado às alterações da transmissão de monoaminas é o mais conhecido e mais extensivamente estudado (Meyer et al., 2006; Schildkraut & Kety, 1967), inclusive por conta de todos os fármacos antidepressivos disponíveis atuarem, pelo menos em parte, através do aumento da transmissão monoaminérgica (Cipriani et al., 2018). Essa teoria postula que os sintomas depressivos são causados por uma diminuição da transmissão de serotonina, noradrenalina e dopamina, baseado em evidências de que os primeiros fármacos, como inibidores da monoaminoxidase (MAO) e tricíclicos atuavam inibindo a recaptação dessas substâncias (Kapczinski F, 2012). Além disso, evidências de que a depleção aguda do aminoácido triptofano – precursor da serotonina – podiam induzir uma resposta depressiva favoreceram essa hipótese (LINDA BOOIJ et al., 2005). Assim, há diversas considerações sobre a teoria monoaminérgica. Primeiramente, a simples diminuição de monoaminas no cérebro não explica a latência

de resposta entre o início de ação do fármaco e o início da melhora clínica, visto que o aumento da transmissão após a atuação do fármaco é imediata (Willner et al., 2013b).

Mudanças na conectividade cerebral no Transtorno Depressivo Maior podem estar relacionadas à alterações de níveis dos principais sistemas excitatórios e inibitórios no cérebro. Ao contrário dos sistemas modulatórios de monoaminas que têm papéis mais circunscritos e fornecem entradas extrínsecas para o córtex cerebral, glutamato e GABA são os principais agentes excitatórios e neurotransmissores inibitórios com controle intrínseco e extrínseco do fluxo de informações no cérebro. Achados de anormalidades dentro dos sistemas glutamato e GABA no cérebro de indivíduos com transtornos de humor levaram a novas teorias sobre a fisiopatologia e tratamento desses transtornos (Abdallah et al., 2014; Fee et al., 2017; Sanacora et al., 2012). Embora os antidepressivos atuais tenham um atraso significativo e limitações de eficácia, novos agentes de ação rápida que visam os sistemas de glutamato e GABA abordam esses problemas e oferecem intervenções terapêuticas que tem ganhado amplo destaque na pesquisa e na prática clínica (Duman et al., 2019).

Outra teoria bastante estudada atualmente é a teoria que se refere à diminuição anormal do comprimento de telômero. Os telômeros são complexos de nucleoproteínas de DNA rico em guanina no final do cromossomos que não codificam nenhum produto gênico, mas são essenciais para a estabilidade do genoma e a proteção de cromossomo termina por degradação ou recombinação (Blackburn, 2000). Quando o DNA telomérico atinge um comprimento criticamente curto, como nas células que sofrem divisões, as células tornam-se suscetíveis à senescência ou apoptose (Blackburn et al., 2006). O encurtamento dos telômeros tem sido associado a uma variedade de estressores e fatores relacionados ao estresse crônico da vida, estresse psicológico, estresse cumulativo na infância e inflamação. Por isso, telômeros encurtados está associado ao Transtorno Depressivo Maior e foi proposto para ser marcadores de envelhecimento celular acelerado como resultado da exposição à estressores da vida (Szebeni et al., 2014).

Outra teoria acerca da biologia do Transtorno Depressivo Maior – e que consegue englobar e complementar as demais – é a teoria das alterações do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal (HPA). O eixo HPA é ativado quando o estresse promove a

liberação de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no hipotálamo, o qual estimula a hipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Esse, por sua vez, estimula o córtex da adrenal a liberar glicocorticoides endógenos (cortisol) na circulação, que, através de feedback negativo no hipotálamo e hipófise, limita a ativação do eixo. Esse sistema é regulado por duas estruturas nucleares do sistema límbico, a amígdala e o hipocampo. Enquanto a amígdala aparenta estimular o eixo HPA, o hipocampo atua contrabalançando esse sistema, o qual parece ser crucial para a limitação do eixo HPA, caso contrário esse ficaria permanentemente ativado por estimulação amigdaliana (Willner et al., 2013b). A exposição crônica a cortisol parece ser neurotóxico, especialmente no hipocampo, levando a uma perda de receptores de glicocorticoides e posterior desinibição do eixo HPA (Raison & Miller, 2003). A hiperestimulação desse eixo se correlaciona com diversas teorias da Depressão, como um estímulo glutamatérgico; a diminuição de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a liberação de citocinas inflamatórias com efeito citotóxico sobre a micróglia (Willner et al., 2013b). (Figura1)

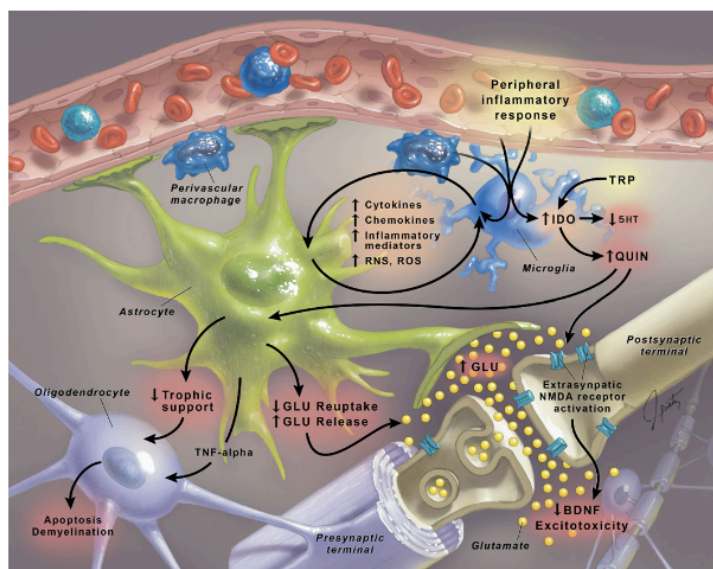


Figura 1: Efeitos da cascata inflamatória do SNC na plasticidade neural. A micróglia é o principal receptor de sinais inflamatórios periféricos que chegam ao cérebro. A micróglia ativada, por sua vez, inicia uma cascata inflamatória pela qual a liberação de citocinas relevantes, quimiocinas, mediadores inflamatórios e espécies reativas de nitrogênio e oxigênio (RNS e ROS, respectivamente) induz a ativação mútua da astroglia, amplificando assim os sinais inflamatórios no SNC. Citocinas, incluindo IL-1, IL-6 e TNF-alfa, bem como IFN-alfa e IFN-gama (de células T), induzem a enzima IDO, que decompõe TRP, o precursor primário de 5-HT, em QUIN, um potente agonista de NMDA e estimulador da liberação de GLU. Múltiplas funções astrocíticas são comprometidas devido à exposição excessiva a citocinas, QUIN e RNS/ROS, levando à regulação negativa dos transportadores de glutamato, recaptação prejudicada de glutamato e aumento da liberação de glutamato, bem como diminuição da produção de fatores neurotróficos. Vale ressaltar que os oligodendrócitos são especialmente sensíveis à cascata inflamatória do SNC e sofrem danos devido à superexposição a citocinas como o TNF-alfa, que tem efeito tóxico direto sobre essas células, podendo contribuir para apoptose e desmielinização. A confluência da liberação excessiva de glutamato astrocítico, sua recaptação inadequada por astrócitos e oligodendrócitos, ativação de receptores NMDA por QUIN, aumento da ligação de glutamato e ativação de receptores NMDA extrasinápticos (acessíveis ao glutamato liberado de elementos gliais e associados à inibição da expressão de BDNF), declínio no suporte neurotrófico, e o estresse oxidativo, em última análise, interrompe a plasticidade neural por meio de excitotoxicidade e apoptose. (5-HT, serotonina; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; SNC, sistema nervoso central; GLU, glutamato; IDO, indolamina 2,3 dioxigenase; IFN, interferão; IL, interleucina; NMDA, N-metil-D-aspartato; QUIN, ácido quinolínico; RNS, espécies reativas de nitrogênio; ROS, espécies reativas de oxigênio; TNF, fator de necrose tumoral; TRP, triptofano) (A. H. Miller et al., 2009).

Apesar dessas diversas teorias propostas para explicar o Transtorno Depressivo Maior e embasar a utilização de psicofármacos para atuar nessas vias, cerca de um terço dos pacientes aparenta não alcançar remissão completa dos sintomas, mesmo após múltiplas tentativas de tratamento com diferentes psicofármacos, como evidenciou o principal ensaio clínico (STAR D) que comparou diretamente diferentes classes de antidepressivos (Rush et al., 2004). Portanto, novas teorias acerca da neurobiologia do Transtorno Depressivo Maior passaram a ser necessárias para seu entendimento.

Teoria Inflamatória da Depressão

Uma importante teoria que vem ganhando força nos últimos anos, e que se entrelaça diretamente com a hipótese de hiperativação do eixo HPA – e mesmo com a teoria neurotrófica – é a teoria inflamatória da Depressão. Segundo essa teoria, pacientes com Transtorno Depressivo Maior apresentariam maiores níveis de inflamação, levando a efeitos citotóxicos sobre diversas estruturas cerebrais (Pariante, 2017; Raison et al., 2013a).

O sistema imune pode ser dividido em sistema imune inato e sistema imune adaptativo. Enquanto a imunidade inata se refere a respostas imunológicas que estão presentes desde o nascimento, não aprendidas, e com resposta rápida a patógenos externos, a imunidade adaptativa depende fundamentalmente do aprendizado e adaptação a patógenos pelo sistema imune, principalmente através de linfócitos B e T e produção de anticorpos (Medzhitov & Janeway, 1997).

Quando ocorre algum tipo de dano celular (ocorrido por infecção, por exemplo), linfócitos B são ativados e estimulados a se proliferar, diferenciar e produzir anticorpos para antígenos patogênicos específicos. Já os linfócitos T se dividem em linfócitos T-citotóxicos (CD8) – que reconhecem e destroem células cancerosas, infectadas ou que estão danificadas por algum motivo – e linfócitos T- *helper* (CD4) – os quais se comunicam com linfócitos B para mediar a resposta imune apropriada. Esses últimos, juntamente com macrófagos (parte do sistema imune inato) são os principais responsáveis pela produção de citocinas, substâncias responsáveis pela comunicação celular e modulação do sistema imune (Furtado & Katzman, 2015).

Os linfócitos *T-helper* se subdividem em dois principais tipos, Th1 (pró-inflamatório) e Th2 (anti-inflamatório), o que faz com que cada subtipo produza citocinas específicas do seu papel. Assim, a resposta Th1 será responsável pela produção principalmente da citocina pró-inflamatória interferon (IFN) e fator de necrose tumoral (TNF), e a resposta Th2 produzirá citocinas anti-inflamatórias como interleucinas (IL) 4, 10, 5 e 13 (Berger, 2000). Em um cenário ideal, o sistema imune seria um balanço entre esses dois tipos de resposta.

Diversos estudos, incluindo meta-análises, têm mostrado que alterações dos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias estão associados ao Transtorno Depressivo Maior (Dowlati et al., 2010; C. A. Köhler et al., 2017; Valkanova et al., 2013). Parte dessa teoria deveu-se às primeiras observações de que sintomas depressivos podiam ser induzidos por citocinas pró-inflamatórias utilizadas para outras finalidades clínicas, como o tratamento com interferon em pacientes com hepatite B, e IL-2 para determinados tipos de cânceres (Wichers & Maes, 2002). Foi percebido que essas citocinas podiam induzir ao que se chamava de *sickness behavior*, uma mudança drástica do comportamento e da experiência subjetiva, caracterizada principalmente pela desmotivação, em pacientes gravemente doentes (Dantzer et al., 2008a).

Além disso, doenças inflamatórias crônicas, como psoríase, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide são altamente comórbidas com o Transtorno Depressivo Maior, sendo que grandes ensaios clínicos recentes com esses pacientes, cuja intervenção tinha como alvo citocinas inflamatórias, mostraram que o tratamento reduziu mais os sintomas depressivos do que outros tratamentos (Gordon et al., 2018; Strober et al., 2018). Uma recente meta-análise de ensaios clínicos randomizados também mostrou que o tratamento anti-citocinas foi superior a placebo para sintomas depressivos em pacientes com doenças inflamatórias crônicas (Kappelmann et al., 2018b).

A maioria dos estudos que avaliou citocinas inflamatórias em Depressão almejava comparar os níveis séricos dessas substâncias comparando pacientes e controles (Schmidt et al., 2016). Dentre as alterações encontradas, as que têm se mostrado mais consistentemente replicadas são aumento da IL-6 e do TNF- α em

pacientes com Transtorno Depressivo Maior (Dowlati et al., 2010; Valkanova et al., 2013).

Como mencionado, diversos estudos envolvendo a associação de Depressão com marcadores inflamatórios em diferentes contextos foram publicados nos últimos anos. Em congruência com essas publicações recentes, alguns estudos foram publicados por nosso grupo de pesquisa.

Um estudo publicado em 2017 envolvendo paciente internados com Depressão avaliou se a adição da ECT à farmacoterapia estaria associada a alterações nos níveis de citocinas inflamatórias. Neste estudo foram avaliados 31 indivíduos submetidos a ECT e farmacoterapia e comparados com 68 indivíduos que utilizaram somente farmacoterapia durante uma internação psiquiátrica. A combinação de ECT com farmacoterapia foi associada com diminuição de IL-6 e aumento de TNF- α . A IL-6, especialmente, parece ser um marcador útil na Depressão, e este estudo mostrou, pela primeira vez, que sua redução está intimamente relacionada ao uso da ECT (Freire et al., 2017).

Em 2020, um estudo também publicado pelo nosso grupo, fez uma revisão da associação de Depressão com marcadores biológicos, incluindo BDNF e citocinas inflamatórias. Essa revisão mostrou que o BDNF é um importante biomarcador para a patogênese da Depressão e que é compatível com a hipótese neurogênica da Depressão. Com base na teoria inflamatória da Depressão, essa revisão reuniu dados de estudos que encontraram níveis mais altos de inflamação em indivíduos deprimidos quando comparados a indivíduos saudáveis, bem como uma associação entre inflamação crônica e sintomas depressivos. Essa revisão mostrou que marcadores como IL-6, IL-1 β , TNF α e proteína C-reativa (PCR) são potenciais marcadores de Depressão, mas o papel das citocinas na atividade cerebral humana ainda é insuficientemente estabelecida (Carniel & da Rocha, 2021).

Um outro estudo com dados desse grupo de pesquisa, publicado em 2020, objetivou avaliar a associação de citocinas inflamatórias com a gravidade de sintomas depressivos melancólicos. Esse estudo mostrou que sintomas menos graves (humor deprimido, ansiedade psíquica e sentimentos de culpa) foram associados a um padrão

anti-inflamatório (IL-4 mais alto, IL-17 mais baixo e IL-2 mais baixo, respectivamente) e retardo psicomotor, sintoma mais grave, foi associada com maior resposta pró-inflamatória (maior IL-6) (Primo de Carvalho Alves & Sica da Rocha, 2020).

A teoria inflamatória da Depressão parece mostrar uma correlação e uma inter-relação de alterações biológicas individuais associado a fatores psicossociais (figura 2).

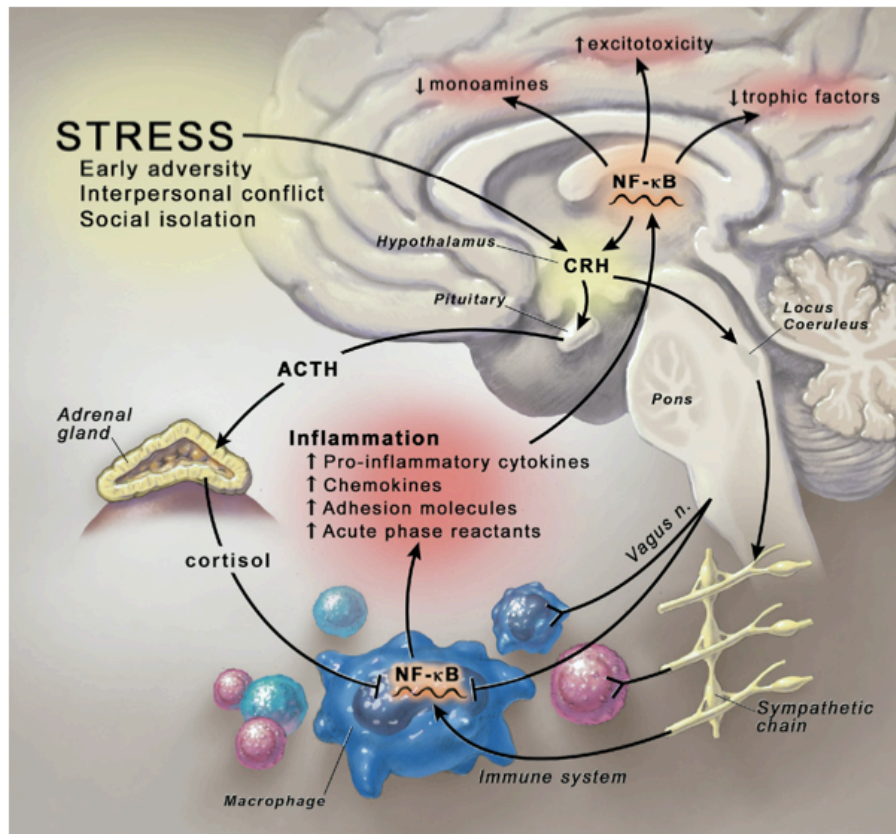


Figura 2: Ativação induzida pelo estresse da resposta inflamatória. Os estressores psicossociais ativam os circuitos de estresse do sistema nervoso central, incluindo o CRH e, finalmente, as vias de saída do sistema nervoso simpático através do locus coeruleus. Atuando por meio de receptores alfa e beta adrenérgicos, as catecolaminas liberadas das terminações nervosas simpáticas podem aumentar a ligação do DNA em tipos de células imunes relevantes, incluindo macrófagos, resultando na liberação de mediadores inflamatórios que promovem a inflamação. As citocinas pró-inflamatórias, por sua vez, podem acessar o cérebro, induzir vias de sinalização inflamatórias e contribuir para o metabolismo alterado de monoaminas, aumento da excitotoxicidade e diminuição da produção de fatores tróficos relevantes. No contexto do estresse crônico e da influência das citocinas na função dos receptores de glicocorticóides, a ativação das vias inflamatórias pode tornar-se menos sensível aos efeitos inibitórios do cortisol e ao relativo equilíbrio entre as ações pró-inflamatórias e anti-inflamatórias dos sistemas nervosos simpático e parassimpático, respectivamente, podem desempenhar um papel cada vez mais importante na regulação neural da inflamação. (CRH, hormônio liberador de corticotropina; NF-B, fator nuclear kappa B) (A. H. Miller et al., 2009).

Modelo Biopsicossocial da Depressão

Em 1977, o patologista e psiquiatra americano George Engel publicou no *Jornal Science* seu artigo “A necessidade de um novo modelo médico: um desafio para a biomedicina”, introduzindo o termo “Modelo Biopsicossocial” na comunidade científica.

Este modelo baseado nos resultados de Engel em estudos sobre colite ulcerativa, depressão e dor psicogênica, constitui um desafio para o modelo biomédico (Engel, 1977).

Os princípios básicos do modelo biopsicossocial incluíam as dimensões biológica, psicológica e social da vida da pessoa e a percepção de que a pessoa sofre como um todo e não de partes isoladas. O modelo biopsicossocial considera as interações com a suscetibilidade genética, personalidade, eventos estressantes e, geralmente, com o contexto social do doente (Peña-Vargas et al., 2021).

Fatores psicossociais podem co-determinar a vulnerabilidade do indivíduo e a gravidade e curso da doença. Fatores ambientais aumentam a probabilidade de expressão clínica de uma doença e desempenham um papel no momento de início da sua manifestação e podem proteger uma pessoa vulnerável (Papadimitriou, 2017).

A afirmação do modelo, nas palavras de Engel, é que todos os três níveis; biológico, psicológico e social, devem ser levados em conta em todas as tarefas de cuidados de saúde (Engel, 1977). Nenhuma doença, paciente ou condição pode ser reduzida a qualquer aspecto. São todos, mais ou menos igualmente, relevantes, em todos os casos, em todos os momentos (Nassir Ghaemi, 2009a).

O modelo biopsicossocial, introduzido por Engel, a fim de “psicologizar” a medicina e evitar a medicalização da psiquiatria, surge a partir modelo psicossomático que foi inicialmente descrita por Franz Alexander (que era aluno de Sigmund Freud). Engel, que tinha formação psicanalítica e também era um especialista em distúrbios gastrointestinais funcionais (especialmente colite ulcerativa), concentrou seus estudos em doenças clínicas, não psiquiátricas. No entanto, ele não distinguia as duas e acreditava que o modelo se aplicaria a todas as doenças, mas não tentou mostrar sua relevância para a doença mental (Nassir Ghaemi, 2009b).

Apesar de o modelo teórico ter sido descrito primeiramente em 1977 por Engel, o conceito “biopsicossocial” já existia desde 1950, descrito por Roy Grinker (neurologista e psiquiatra analisado por Freud). Grinker aplicou este conceito à psiquiatria para enfatizar o “bio”, em contraponto a teoria psicanalítica. Engel aplicou-o à medicina para enfatizar o psicossocial. Grinker foi franco sobre os limites do abordagem biopsicossocial: ele desconsiderou uma “teoria do campo unificado” para psiquiatria, e rejeitou o holismo biopsicossocial para pesquisa onde a especificidade

seria necessária. Engel, por outro lado, afirmou que o modelo biopsicossocial era um “plano de pesquisa, uma estrutura para o ensino e um projeto para ação em o mundo real dos cuidados de saúde” (G. L. Engel, 1977; Grinker, 1964)

A defesa conceitual deste modelo repousa sobre os benefícios a partir de um aspecto mais amplo, em oposição ao reducionismo biomédico. Grinker e Engel adotaram essa abordagem usando a teoria geral dos sistemas em biologia. A ideia básica que “mais é melhor”: a verdade é alcançada adicionando mais e mais perspectivas, aproximando-se cada vez mais de um realidade complexa (Nassir Ghaemi, 2009b).

A partir desta complexidade, surge a dúvida: “Como priorizamos um aspecto versus o outro?”. A medicina baseada em evidências fornece o mecanismo de escolha, mas muitas vezes a evidência é limitada ou ausente. O modelo biopsicossocial não nos orienta sobre como priorizar, mas a partir de uma defesa empírica, pode fornecer “intuição biopsicossocial eclética”. Nesse sentido, tem-se a ideia de que o tratamento medicamentoso associado a psicoterapia e outras intervenções psicossociais são mais eficazes juntos do que qualquer um sozinho (Breedvelt et al., 2021; Cuijpers et al., 2014).

Nos EUA, a bandeira “biopsicossocial” foi levantada por volta 1980, coincidentemente com a ascensão do DSM-III e da psicofarmacologia, e o declínio da psicanálise. Talvez o modelo biopsicossocial tenha sido um método para preservar psicanálise pela “porta dos fundos”, por valorizar também os aspectos psicológicos e sociais, evitando patologizar e medicalizar os comportamentos e sentimentos humanos (Freedman, 1995; Nassir Ghaemi, 2009b).

No caso da Depressão, o modelo biopsicossocial parece também ter relevância dada sua heterogeneidade e complexidade. Falar isoladamente da perspectiva biomédica ou a perspectiva psicossocial é reducionista. A perspectiva biomédica afirma que as síndromes psicopatológicas são essencialmente causadas por distúrbios no funcionamento do cérebro. Para a perspectiva psicossocial, as experiências de vida são as principais causas dessa patologia psiquiátrica. Muitas vezes, esta dupla perspectiva influencia implicitamente nas diferentes afirmações que se fazem sobre a Depressão (Spitzer, 2001b), embora explicitamente se reconheça cada vez mais que os aspetos biológicos e psicossociais estão sempre envolvidos, interagindo de forma complexa, o que pode ser considerado o “quebra-cabeças da Depressão”. Nesse sentido, a primeira coisa que se deve fazer para tentar resolver um quebra-cabeça é “colocar as peças em

cima da mesa”. O problema pode ser que a escolha do número de peças é arbitrária e suspeita de ser tendenciosa no interesse da defesa de ideias preconcebidas (G. Engel, 1992; Garcia-Toro & Aguirre, 2007).

O modelo biopsicossocial da Depressão foi criticado por ter permanecido como uma mera declaração de intenções e até agora, por não fornecer uma ideia transdisciplinar capaz de articular o enorme volume de dados biológicos e psicossociais disponíveis (Mclaren, 1998)(Reiser, 1980). Também é criticado por não constituir um modelo científico ou filosófico, por não fornecer uma resposta à questão crucial de como estas variáveis biológicas, psicológicas e sociais interagem na expressão da doença, por não fornecer orientações sobre o momento exato de sua aplicação e, finalmente, que permite uma ampla gama de intervenções sem fornecer diretrizes específicas de um esquema terapêutico concreto. Portanto, ainda há uma necessidade de novas pontes conceituais entre os modelos biomédico e psicossocial, como Engel já apontou há 25 anos (G. L. Engel, 1977; Freedman, 1995; Garcia-Toro & Aguirre, 2007).

A teoria inflamatória da Depressão, que vem ganhando mais relevância científica nos últimos anos, pode ser a ponte conceitual do modelo biopsicossocial da Depressão e o fio condutor da montagem das peças do quebra cabeça.

A relação de fatores biológicos com fatores psicossociais na Depressão

A fonte da inflamação é clara quando ocorre a Depressão no contexto de doenças médicas em que há um agente infeccioso, componente autoimune ou inflamatório ou quando há danos em um tecido, todos associados a ativação de células inflamatórias periféricas e, em alguns casos, respostas centrais. No entanto, no caso de presumivelmente de indivíduos deprimidos sem condições médicas, a fonte de inflamação é menos aparente. Um grande avanço para esse entendimento foi o crescente reconhecimento que o estresse psicossocial pode ativar a resposta inflamatória tanto periféricamente quanto no cérebro (A. H. Miller et al., 2009).

Sabe-se que variantes genéticas comuns desempenham um papel importante em transtornos psiquiátricos, e assim confirma a natureza poligênica desses traços complexos (Mitchell, 2012). As análises de acompanhamento das vias biológicas revelam que alguns dos genes associados desempenham um papel importante no

sistema imunológico, por exemplo. No entanto, a alta herdabilidade não implica necessariamente que as associações genéticas sejam fáceis de detectar, ilustrando que a identificação do gene na psiquiatria e das variáveis biológicas é um caminho longo e complexo (Pettersson et al., 2019).

Estimativas baseadas em estudos genéticos mostraram diferenças substanciais na contribuição do fator genético na causa de 8 diferentes condições psiquiátricas. Este estudo mostrou que Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno do Espectro Autista e Esquizofrenia são as condições em que o fator genético tem maior contribuição e que no Transtorno Depressivo o fator genético é menos importante (Pettersson et al., 2019). Figura 3

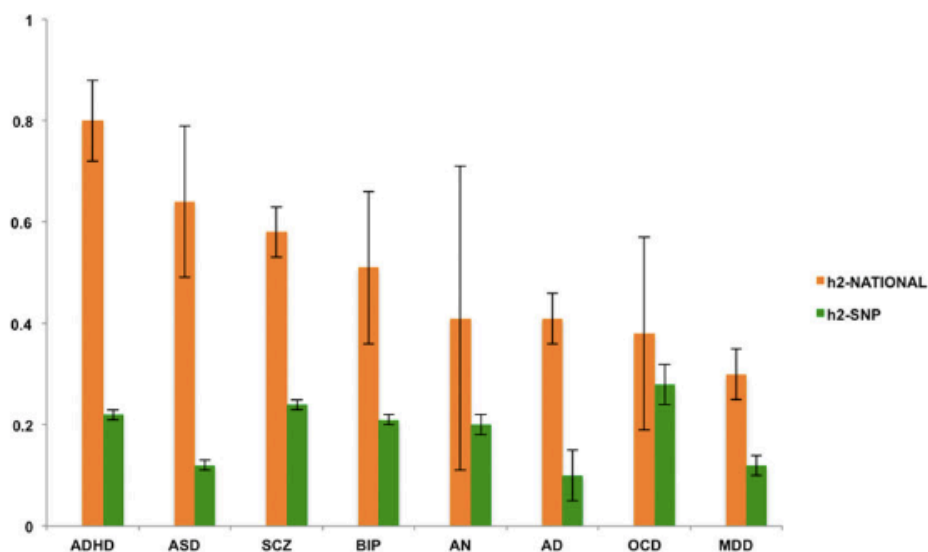


Figura 3: Estimativa de herdabilidade em diferentes transtornos psiquiátricos. Estimativas h2-nacional e h2-SNP ordenadas de baixo a alto com base em h2-nacional. Nota: As barras de erro representam erros padrão. (AD, dependência de álcool; ADHD, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; AN, anorexia nervosa; ASD, transtorno do espectro autista; BIP, transtorno bipolar; MDD, transtorno depressivo maior; OCD, transtorno obsessivo-compulsivo; SCZ, esquizofrenia).

O Transtorno Depressivo Maior tem estimativas de herdabilidade menor que 50%. Portanto, a pesquisa etiológica ambiental pode elucidar vias cruciais que aumentam significativamente o risco para essas características. Além disso, a interação gene por ambiente provavelmente desempenhará um papel no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (Uher & Zwicker, 2017). Por exemplo, um estudo mostrou que um gene de risco para Transtorno Depressivo Maior está aumentado em indivíduos com trauma na infância (Peyrot et al., 2014). Em outras palavras, dada uma vulnerabilidade

genética, a exposição a certos fatores de risco ambientais aumentará a risco para o desenvolvimento do transtorno. Em suma, a evidência empírica da interação de gene por ambiente em Depressão ainda é limitada (Wray et al., 2018), mas avaliações cuidadosas de fatores de risco biológicos e ambientais são cruciais em pesquisas que visam elucidar rotas causais em transtornos psiquiátricos (Pettersson et al., 2019).

Até agora, um grande corpo de estudos apoiou a noção de que experiências traumáticas na infância, incluindo abuso físico, sexual e emocional, negligência e separação dos cuidadores, aumentam significativamente o risco de desenvolver doenças mentais e físicas mais tarde na vida, mas os mecanismos biológicos que medeiam essa associação não são claros (Edwards et al., 2003; Goodwin & Stein, 2004). Sugere-se que o trauma na infância aumenta a vulnerabilidade a vários transtornos psiquiátricos, incluindo Depressão (Sachs-Ericsson et al., 2007). Além disso, o trauma na infância está associado a resultados psiquiátricos mais desfavoráveis, como transtorno depressivo mais recorrente e resistente ao tratamento e maior risco de comportamentos suicidas. Estudos na última década implicaram o sistema imunológico inato na relação entre trauma na infância, que é um clássico estressor psicossocial, com Depressão na idade adulta (Bebbington et al., 2009; Sachs-Ericsson et al., 2007).

O principal objetivo do sistema imunológico inato é fornecer uma linha inicial de defesa contra patógenos, bem como contribuir para a indução adaptativa do comportamento doentio, uma constelação de mudanças comportamentais que facilitam a recuperação da infecção, afetando o humor e a função cognitiva. Em humanos, esses sintomas são exemplificados por aqueles experimentados por indivíduos que tomam citocinas pró-inflamatórias, como o interferon- α , por indicação médica, e incluem depressão, ansiedade, letargia, fadiga, sono fragmentado, diminuição do apetite, retardo psicomotor e comprometimento cognitivo (Baumeister, Russell, et al., 2014; Dantzer et al., 2008b). Digno de nota, as vias de sinalização inflamatória também são conhecidas por impactar uma rede de sistemas biológicos amplamente implicados na depressão, incluindo vias neuroendócrinas, monoaminérgicas, oxidativas, nitrosativas e neurotróficas (Zunszain et al., 2012). Em particular, o hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é frequentemente desregulado em doenças físicas e mentais, e sua função alterada está envolvida no desenvolvimento de fenótipos comportamentais específicos associados à depressão, como despertar precoce e alterações no peso e no

apetite (Baumeister, Lightman, et al., 2014). O eixo HPA também é um poderoso modulador da inflamação ativa e, por sua vez, é modulada por processos inflamatórios, além de ser altamente responsiva a adversidades ambientais. Tomadas em conjunto, essas linhas de evidência apontam para a ativação do sistema imunológico como um dos mecanismos biológicos subjacentes à patogênese da doença mental, especialmente no contexto do estresse no início da vida (Baumeister et al., 2016).

Vários estudos anteriores relataram uma associação entre trauma na infância e níveis aumentados de marcadores pró-inflamatórios, principalmente da proteína C reativa (PCR) de fase aguda e das citocinas interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral - α (TNF- α) (Coelho et al., 2014).

Uma meta-análise publicada em 2015 estudou o impacto de um estressor psicossocial (trauma na infância) na elevação de alguns marcadores inflamatórios. Esse estudo evidenciou uma associação significativa entre trauma na infância e aumento da ativação imune na idade adulta. Este estudo concluiu que pesquisas futuras devem investigar os mecanismos moleculares por trás dessa associação e, particularmente, se as alterações inflamatórias e neuroendócrinas realmente ocorrem em paralelo nos mesmos indivíduos e como essas alterações estão incorporadas do ponto de vista molecular. Finaliza dizendo que contextualizar esses dados dentro de uma gama mais ampla de sistemas biológicos pode ser crucial para identificar por que alguns indivíduos desenvolvem distúrbios físicos ou psiquiátricos, enquanto outros permanecem resilientes diante da exposição ao trauma (Baumeister et al., 2016).

Esses achados também são clinicamente relevantes. Além do impacto potencial do aumento da inflamação nos resultados metabólicos e na doença física, a avaliação de marcadores inflamatórios também pode auxiliar no desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento. Por exemplo, uma meta-análise recente demonstrou que elevações de PCR e IL-6 parecem preceder o desenvolvimento de transtornos depressivos, e que pacientes com aumento da inflamação têm menos probabilidade de responder a antidepressivos convencionais e mais probabilidade de responder a tratamento antiinflamatório adjuvante (Cattaneo et al., 2013; Raison et al., 2013b; Valkanova & Ebmeier, 2013).

Assim, a avaliação de fatores psicossociais em conjunto com a dos marcadores inflamatórios pode ser crucial no desenvolvimento de estratégias e tratamentos de prevenção mais eficazes, afetando os resultados de saúde mental em longo prazo.

Fatores Biológicos associados à Depressão Grave

Depressão Grave e sua associação com marcadores inflamatórios

Apesar de haver associação de Depressão com marcadores inflamatórios desde a fase inicial da doença, esta associação parece mais forte nos subtipos graves de Depressão.

Um estudo que teve como objetivo mostrar a associação de diferentes marcadores inflamatórios em um grupo de indivíduos gravemente deprimidos mostrou que sintomas melancólicos menos graves (humor deprimido, ansiedade psíquica e sentimentos de culpa) foram associados a uma resposta antiinflamatória (níveis mais altos de IL-4). Em contraste, a característica melancólica mais grave, o retardo psicomotor, foi associado a um perfil pró-inflamatório (níveis mais elevados de IL-6) (Primo de Carvalho Alves & Sica da Rocha, 2020). Figura 4

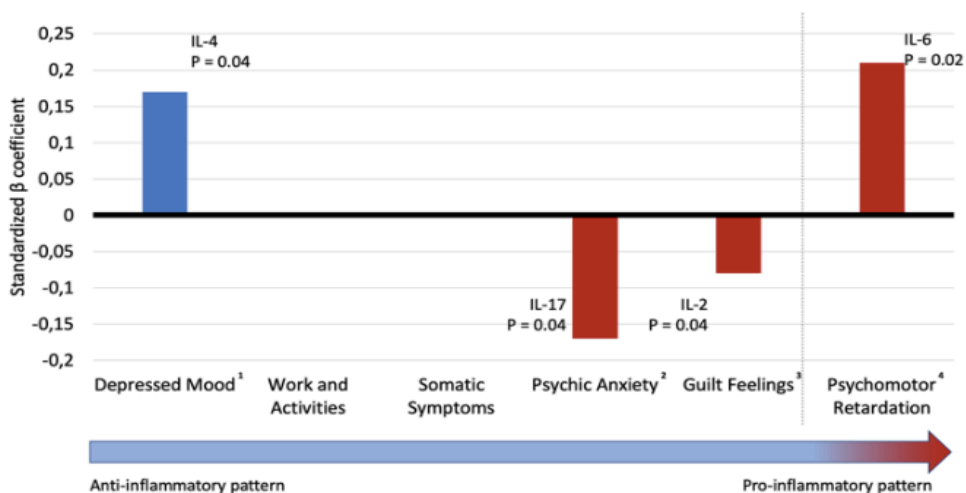


Figura 4: Correlações entre citocinas inflamatórias e gravidade. Correlações entre citocinas inflamatórias e características melancólicas da depressão ajustadas para fatores de confusão. A barra azul representa uma citocina anti-inflamatória e as barras vermelhas representam citocinas pró-inflamatórias.

Um outro estudo publicado em 2016 teve como objetivo investigar a relação entre os níveis séricos de citocinas, sintomas de Depressão e o resultado do tratamento antidepressivo. Diferentes marcadores inflamatórios foram dosados na linha de base e

4 semanas após o início do tratamento com antidepressivo. Os resultados sugerem que as citocinas geralmente não são pró-depressivas, mas sim relacionadas à regulação mais específica dos sintomas e gravidades na Depressão (Schmidt et al., 2016).

Depressão Grave e outras Doenças Mentais Graves (Transtorno de Humor Bipolar e Esquizofrenia)

Os subtipos graves de Depressão apresentam semelhanças clínicas com outras Doenças Mentais Graves, incluindo Transtorno de Humor Bipolar e Esquizofrenia. Essas doenças tem em comum sintomas psicológicos que persistem ao longo do tempo e são incapacitantes funcionalmente em habilidades de vida diária e em habilidades envolvendo interação social, relação familiar, de trabalho e educacional (Johnson, 1997; Nuernberg et al., 2016). Uma das definições de Doença Mental Grave baseia-se em dois grandes critérios do National Institute of Mental Health (NIMH, 1987) 1) duração, caracterizada como "doença prolongada" e "tratamento a longo prazo" com histórico de doença mental ou tratamento igual ou superior a 2 anos; e 2) incapacidade, que inclui comportamento social perigoso ou perturbador, comprometimento moderado de atividades de trabalho e não-trabalho, e comprometimento leve no desempenho das atividades de vida diária e no atendimento de necessidades básicas (Parabiaghi et al., 2006; Ruggeri et al., 2000).

Além dessas semelhanças clínicas, estudos populacionais sugerem que os pacientes com Doença Mental Grave morrem mais cedo por suicídio (C. Chang et al., 2010) e aumento do risco para doenças crônicas, como tabagismo, baixos níveis de atividade física, má alimentação e lesões acidentais e não acidentais (Prince et al., 2007).

Essas semelhanças clínicas entre as diferentes Doenças Mentais Grave levam a questionamento de haver uma teoria psicopatológica em comum que podem explicar essas semelhanças. Assim como na Depressão, há um aumento do número de evidências da associação entre inflamação e Doença Mental Grave. No entanto, é escasso os estudos que avaliam a associação de Doença Mental Grave em uma mesma amostra e inflamação. No geral, os estudos associam inflamação com diagnósticos psiquiátricos específicos. Vários estudos avaliaram níveis de marcadores inflamatórios séricos em vários distúrbios neuropsiquiátricos como Depressão (Dowlati et al., 2010),

Transtorno Bipolar (Munkholm et al., 2013; Rosenblat et al., 2016) e Esquizofrenia (Tomasik et al., 2016).

Estudos envolvendo Transtorno de Humor Bipolar investigaram a função imune com enfoque particular nas alterações das citocinas inflamatórias (Brietzke et al., 2009; Knijff et al., 2007; Modabbernia et al., 2013). Em pacientes com Transtorno de Humor Bipolar os distúrbios imunológicos foram ligados à gravidade dos sintomas, episódios de humor, estadiamento, efeito de medicamentos, distúrbios metabólicos, alterações da neurotrofina e aumento da frequência comorbidades autoimunes (Modabbernia et al., 2013). Há relatos sugerindo uma associação de mania e depressão com um estado pró-inflamatório. Alguns estudos relataram aumento de citocinas pró-inflamatórias e hiperatividade da célula T, com níveis significativamente mais altos de TNF alfa em paciente bipolares durante mania ou episódios depressivos quando comparados com controles normais (Kim et al., 2007; Ortiz-Dominguez et al., 2007). Em um estudo houve aumento da produção de interleucina-6 e TNF alfa durante mania quando comparados com indivíduos não bipolares. Entre esses pacientes, os níveis de IL-6 retornaram à linha de base após 6 semanas de tratamento com estabilizadores de humor, mas o nível de TNF alfa mantém alto. Assim, os autores sugerem que a IL-6 poderia ser um marcador de estado maníaco, enquanto o TNF alfa pode ser uma mudança duradoura (Kim et al., 2007).

Processos inflamatórios também foram implicados na fisiopatologia da esquizofrenia (Hartwig et al., 2017; Potvin et al., 2008; Ripke et al., 2014; Strous & Shoenfeld, 2006). Muitas observações de desregulação imunológica na esquizofrenia se sobrepõe a mecanismos patofisiológicos centrais, bem como com manifestações clínicas da doença. Alguns estudos sugerem que um subgrupo de pacientes com esquizofrenia apresenta características semelhantes de uma doença auto-imune (Kunz et al., 2010). Estes estudos indicam quem em indivíduos com esquizofrenia circulam níveis maiores de várias citocinas, (Goldsmith et al., 2016; Hartwig et al., 2017) como interleucina interleucina 1, interleucina 6 e proteína C-reativa (Fernandes et al., 2014; B. J. Miller et al., 2014). Meta-análise de ensaios clínicos randomizados sugeriram que drogas anti-inflamatórias poderiam melhorar os sintomas dessa doença psiquiátrica (Sommer et al., 2012).

Diante dessas semelhança entre diferentes transtornos mentais, uma coorte completa de nascimentos da Nova Zelândia examinou a estrutura da psicopatologia, considerando dimensionalidade, persistência, co-ocorrência e comorbidade sequencial de transtornos mentais ao longo de 20 anos, da adolescência à meia-idade. Nesse estudo, os transtornos psiquiátricos foram explicados com uma dimensão da psicopatologia geral denominada fator p. O fator p mostra sobre a dificuldade de encontrar causas, consequências, biomarcadores e tratamentos com especificidade para transtornos mentais individuais e propõe abordagens transdiagnósticas (Caspi et al., 2015).

Apesar dessa semelhança entre os diferentes transtornos mentais e considerando que a Depressão tem a menor herdabilidade (característica biológica) em comparação à outros transtornos psiquiátricos, aspectos psicossociais parecem ter uma relevância maior na fisiopatologia desse transtorno. Além disso, na Depressão, parece haver uma inter-relação dos aspectos biológicos com os aspectos psicossociais maior do que nos outros transtornos. A partir desses pressupostos, entende-se que quando estudamos Depressão, faz sentido valorizar o modelo teórico biopsicossocial das doenças e a teoria inflamatória dos transtornos mentais parece se encaixar nesse modelo.

Fatores Psicossociais associados à Depressão durante a pandemia de COVID-19

A pandemia de COVID-19 no mundo e no Brasil

Inicialmente este projeto de pesquisa visava priorizar o entendimento de fatores biológicos da Depressão, a partir de sua associação com marcadores inflamatórios, em comparação com outros transtornos psiquiátricos graves. No entanto, com a pandemia de COVID-19, os rumos da pesquisa necessitaram de direções diferentes e observou-se a necessidade também de avaliar fatores psicossociais que pudessem estar associado a sintomas depressivos.

Em dezembro de 2019, casos crescentes de pneumonia de etiologia desconhecida foram relatados em Wuhan, que é a maior cidade da China Central (Li et al., 2020; The Lancet, 2020). No início de janeiro de 2020, um novo coronavírus (COVID-19) foi identificado como a causa do líquido de lavagem broncoalveolar entre pacientes

na China (Roujian Luet al., 2020). Devido à sua transmissão de pessoa para pessoa, o COVID-19 se espalhou rapidamente pelo mundo (Rothe et al., 2020). Essa situação tornou-se uma emergência de saúde pública de interesse internacional e exigiu um esforço rápido, de alto nível e coordenado para controlar o surto (Cucinotta & Vanelli, 2020). Um número significativo de mortes foi relatado em todos os continentes nesta pandemia. No Brasil, o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo. A primeira morte por COVID-19 foi registrada em 17 de março de 2020 (Brazil, 2020). Diante desse cenário, foram necessárias medidas de isolamento social para diminuir a transmissão da COVID-19 no mundo e no Brasil.

No estágio inicial do surto de COVID-19 na China, muitos sintomas psiquiátricos foram relatados, incluindo sintomas depressivos. Um estudo realizado no sudeste da China, por exemplo, em fevereiro de 2020, mostrou que a prevalência de depressão foi de aproximadamente 14,6% entre 1.593 participantes, e a prevalência no grupo afetado pela quarentena foi significativamente maior do que no grupo não afetado (Lei et al., 2020). Na Itália, uma pesquisa on-line foi administrada em março de 2020 a 2.766 participantes, dos quais 15,8% tiveram uma pontuação muito alta na escala de depressão. Este estudo também mostrou que níveis mais baixos de escolaridade, sexo feminino, desemprego, não ter filho, ter um familiar infectado com COVID-19 e histórico de situações estressantes e problemas médicos foram associados a níveis mais altos de depressão (Mazza et al., 2020). Uma revisão sistemática incluindo 19 estudos foi realizada com o objetivo de sintetizar os resultados dos efeitos da COVID-19 na saúde psicológica da população de alguns países (China, Espanha, Itália, Irã, Estados Unidos, Turquia, Nepal e Dinamarca) e seus fatores de risco associados. Neste estudo, foram encontradas taxas relativamente altas de sintomas de ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático, sofrimento psíquico e estresse. Sexo feminino, faixa etária mais jovem, presença de doenças crônicas e psiquiátricas, desemprego, condição de estudante e exposição frequente às redes sociais e notícias sobre a COVID-19 são os fatores associados às medidas de sofrimento (Xiong et al., 2020).

Antes de 2020, os transtornos mentais eram as principais causas da carga global relacionada à saúde, sendo os transtornos depressivos os principais contribuintes para essa carga. O surgimento da pandemia do COVID-19 criou um ambiente em que muitos

determinantes da saúde mental precária foram exacerbados. Uma revisão sistemática publicada em outubro de 2021 na revista *Lancet* levantou dados de janeiro de 2020 a janeiro de 2021 da prevalência de Transtorno Depressivo Maior durante a pandemia de COVID-19. Dois indicadores de impacto do COVID-19, especificamente taxas diárias de infecção por SARS-CoV-2 e reduções na mobilidade humana, foram associados ao aumento da prevalência de Transtorno Depressivo Maior. Este estudo mostrou que as mulheres foram mais afetadas pela pandemia do que os homens e as faixas etárias mais jovens foram mais afetadas do que as faixas etárias mais avançadas. Estimou-se um aumento de 27,6% na prevalência de Transtorno Depressivo Maior em todo o mundo (Santomauro et al., 2021).

No Brasil, os dados existentes sobre a saúde mental na população eram escassos e não havia prevalência dos sintomas depressivos nesse período. Além disso, havia restrições sanitárias que limitavam às metodologias de estudo. Foi necessário avaliar a prevalência de sintomas depressivos na quarentena e sua associação com variáveis sociodemográficas e fatores de proteção conhecidos para depressão, como espiritualidade, suporte social, resiliência e qualidade de vida para que pudessem ser propostas intervenções em saúde mental para a população.

Fatores psicossociais protetores e preditivos de Depressão

Diversos são os fatores psicossociais que podem estar associados à Depressão ou proteger o indivíduo desta condição. A pandemia de COVID-19 foi repentina e inesperada em todo o mundo. Tal situação levou a necessidade sem precedentes para instituir distanciamento social, resultando em mudanças nos padrões de comportamento e restrições das atividades diárias da população geral. Embora essas medidas possam reduzir a propagação dessa doença, elas podem ter consequências imediatas e de longo prazo para a saúde mental e o bem-estar. Distanciamento social e solidão, juntamente com imprevisibilidade e incerteza, são fatores de risco para diversos problemas de saúde mental (Antonelli-Salgado et al., 2021).

A partir desse contexto, se faz necessário o entendimento que fatores protetores e preditivos de Depressão para que se possa pensar em estratégias de enfrentamento em nível coletivo para diminuir o impacto da pandemia na saúde mental da população.

Espiritualidade é definida como uma busca pessoal para respostas compreensíveis a questões existenciais sobre a vida, seu significado e a relação com o sagrado ou transcendente que pode (ou não) levar ao desenvolvimento de rituais religiosos e à formação de uma comunidade (Mosqueiro et al., 2015). A espiritualidade tem sido descrita como fator protetor para depressão maior, suicídio e está positivamente associada à saúde psicológica e qualidade de vida (Braam & Koenig, 2019; Huguelet et al., 2007; Moreira-Almeida et al., 2006; Panzini et al., 2017; Rosmarin et al., 2013).

A resiliência é definida como a capacidade de “recuperar-se” ou recuperar-se em contexto de trauma ou adversidade (Rutten et al., 2013; Southwick & Charney, 2012). Nos Estados Unidos, por exemplo, após os ataques terroristas de 11 de setembro, voltar-se para a religião representou a segunda estratégia de enfrentamento mais utilizada para lidar com estresse (Schuster et al., 2001) e a espiritualidade, dessa forma, foi identificada como uma chave preditora independente de resiliência em pacientes com Depressão (Min et al., 2013).

A qualidade de vida foi definida como “a percepção dos indivíduos de sua posição na vida no contexto da cultura e valor sistemas onde vivem e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações” (THE WHOQOL GROUP, 1995). Como a qualidade de vida é um construto multidimensional, é potencialmente influenciada por uma ampla gama de variáveis, incluindo as sociodemográficas, psicossociais e relacionadas à saúde (Oliveira et al., 2013). Vários estudos tem demonstrado o impacto da depressão na qualidade de vida, com pacientes deprimidos apresentando prejuízos de qualidade de vida iguais ou maiores do que pacientes com outras condições crônicas e que a gravidade do transtorno depressivo afeta todas as dimensões da qualidade de vida (Sica Da Rocha & Fleck, 2011).

Atividade física estruturada é conhecida por reduzir os sintomas depressivos em pessoas com depressão. A inatividade física é um fator de risco potencialmente modificável para Depressão. Pessoas com Transtorno Depressivo Maior são conhecidos por ter 50% de chance de não atingir os níveis de atividade física recomendados (por

exemplo, realizar 150 minutos de atividade física de intensidade moderada atividade a cada semana) em comparação com pessoas sem Depressão (Schuch et al., 2018) .

JUSTIFICATIVA

A Depressão é um transtorno heterogêneo que causa prejuízos individuais e coletivos devido sua alta prevalência. É de origem multifatorial e fatores biopsicossociais estão envolvidos em sua fisiopatologia.

Subtipos graves da Depressão podem ser comparados à outros transtornos mentais graves, como Transtorno Bipolar e Esquizofrenia, principalmente no que se refere ao tempo prolongado do transtorno com necessidade de contato com serviços de saúde e a incapacidade gerada pelo transtorno. Fatores biológicos podem ser comuns entre a Depressão e outros transtornos mentais graves. A teoria inflamatória dos transtornos mentais vem ganhando crescente destaque na ciência e pode explicar algumas dessas semelhanças. No entanto há poucos estudos que agrupem a Depressão com outros transtornos mentais graves e avaliem marcadores inflamatórios. Achados envolvendo esse tema podem corroborar com a hipótese inflamatória dos transtornos mentais e novas modalidades terapêuticas ou marcadores de respostas ao tratamento podem ser estudados a partir de um maior conhecimento dos marcadores inflamatórios na Depressão.

Além disso, a pandemia de COVID-19 trouxe uma sobrecarga emocional para a população mundial. Diversos fatores psicossociais poderiam estar associados a sintomas depressivos e não havia conhecimento desse impacto na população. Em diversos países já haviam dados publicados a respeito dos fatores preditores e protetores de sintomas depressivos na população. Até o início desse estudo não havia dados de prevalência de Depressão e fatores associados, no estágio inicial do período de isolamento social, da população brasileira.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

O objetivo desta tese é avaliar algumas variáveis biopsicossociais associadas à Depressão em diferentes contextos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) Avaliar a associação e variação de marcadores biológicos inflamatórios séricos (TNF alfa, Interferon gama, interleucinas 2, 4, 6, 10 e 17) de pacientes com Depressão Maior e outras de Doenças Mentais Graves (Transtorno Bipolar e Esquizofrenia) internados em uma Unidade Psiquiátrica, comparando com controles saudáveis e observando a relação com parâmetros clínicos ajustados pelos possíveis confundidores.
- 2) Avaliar a prevalência de sintomas depressivos na fase inicial da quarentena de COVID-19 e sua associação com variáveis sociodemográficas e fatores protetores psicossociais conhecidos para a depressão, como espiritualidade, suporte social, resiliência e qualidade de vida.

METODOLOGIA

Esta tese foi baseada a partir de dados coletados em 2 projetos de pesquisa diferentes: “Avaliação e seguimento de pacientes com doença mental severa (DMS): fatores diagnósticos, prognósticos e de tratamento e sua associação com marcadores biológicos” e “Avaliação da qualidade de vida na população geral brasileira durante a quarentena/isolamento social da epidemia da Covid-19”.

O artigo 1 foi escrito a partir de dados longitudinais do primeiro projeto de pesquisa e o artigo 2 foi escrito a partir de dados transversais do segundo projeto de pesquisa.

Metodologia Artigo 1

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo no qual incluiu-se pacientes internados em uma unidade psiquiátrica de um hospital terciário (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil) que foram examinados para elegibilidade na admissão. Todos os pacientes com 18 anos ou mais que foram admitidos entre junho de 2011 e dezembro de 2013 foram convidados para a pesquisa. Os pacientes foram incluídos se atendessem a ambos os critérios do NIMH para Doença Mental Grave ou tivessem uma Avaliação Global de Funcionamento (GAF) de ≤ 50 (na avaliação inicial). Os dois critérios maiores do NIMH foram 1) duração, caracterizada como "doença prolongada" e "tratamento de longa duração" com histórico de doença mental ou tratamento de 2 anos ou mais; e 2) incapacidade, que inclui comportamento social perigoso ou perturbador, comprometimento moderado de atividades laborais e não laborais e comprometimento leve no desempenho de atividades da vida diária e na satisfação de necessidades básicas. Dentro de 72 horas de internação, as seguintes avaliações clínicas foram realizadas: a Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), uma entrevista estruturada com base nos critérios do DSM-IV; a Global Clinical Impression Severity Scale (CGI-S)(33), uma escala de sete pontos que mede a gravidade da doença percebida pelo clínico; a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) para medir sintomas psiquiátricos gerais, como depressão, ansiedade, alucinações e comportamento incomum; o GAF, para medir sintomas e funcionamento. Avaliações clínicas e

sociodemográficas foram realizadas por psiquiatras e residentes de psiquiatria, e amostras de sangue foram coletadas 24 horas após a admissão. Setenta e duas horas antes da alta, os pacientes internados foram reavaliados e o sangue foi coletado novamente. Pacientes com habilidades de comunicação insuficientes para participar da entrevista ou fornecer consentimento informado por escrito e pacientes com diagnóstico de dependência de drogas ou álcool foram excluídos. Todos os indivíduos incluídos no estudo assinaram o termo de consentimento informado.

Foram excluídos pacientes com: internação < 7 dias; vício ou dependência de drogas ou álcool como diagnóstico principal; gravidez ou amamentação; doença infecciosa aguda ou crônica, autoimune, neoplásica ou endócrina; ou a ocorrência de infarto do miocárdio ou outros distúrbios cardiovasculares importantes nos últimos 6 meses antes da pesquisa.

Cem controles saudáveis de um centro local de doação de sangue foram voluntários para avaliação psiquiátrica com o Self-Reporting Questionnaire - versão brasileira (SRQ). Os controles saudáveis não tomavam nenhum medicamento, nem tinham outras condições médicas. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética (GPPG-HCPA ID: 100265).

A amostra de soro foi obtida por punção venosa e o sangue foi imediatamente centrifugado a $3000 \times g$ por 5 min. As análises laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Psiquiatria Molecular e mantidas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Interferon gama (IFN- γ), TNF alfa, interleucina 2,4,6,10 e 17 foram medidos por kits ELISA tipo sanduíche (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) seguindo as instruções do fabricante.

O tamanho da amostra foi baseado em um estudo observacional anterior, cujos sujeitos foram recrutados no mesmo local que este estudo. Para detectar uma diferença média de 0,5, com um nível alfa de 0,05 (bicaudal) e poder de 80%, 17 em cada grupo (pacientes e controles) é o tamanho da amostra necessário.

A normalidade da distribuição dos dados foi examinada pelo teste de Shapiro-Wilk e a suposição foi satisfatória quando o valor de P foi $> 0,05$. Quanto aos dados sociodemográficos basais, as variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos por meio do teste de Mann-Whitney-U (casos e controles) e teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste post hoc de Dunn (grupos SMI). Usamos o teste χ^2 para variáveis categóricas. A significância estatística foi alcançada se $P < 0,05$. Kruskal-Wallis, seguido pelo teste

post hoc de Dunn, também foi utilizado para comparar o nível das citocinas entre os grupos na admissão e na alta.

Equações de estimativa generalizada (GEEs) foram usadas para análises de dados longitudinais. Os GEEs podem ser usados em modelos com dados de erro não normalmente distribuídos e desbalanceados (ou seja, quando faltam dados). Neste estudo, foram realizados dois GEEs. A primeira análise avaliou o nível de citocina sérica na admissão e alta em pacientes com Doença Mental Grave controlados por subgrupo (Depressão Maior, Depressão Bipolar, Mania e Esquizofrenia), sexo, idade, peso e tempo de internação. A segunda análise comparou o nível sérico de citocinas entre pacientes com Doença Mental Grave e controles em ambos os momentos. Como o grupo controle foi avaliado uma única vez, seus valores de citocinas séricas foram repetidos nas análises. Idade, sexo e peso também foram controlados nesta segunda análise. Valores de $P < 0,05$ definiram significância estatística.

Todas as análises foram realizadas com o software Statistical Package for the Social Sciences, versão 18, para Windows (SPSS®, Chicago, IL, EUA).

Metodologia Artigo 2

Foi realizado um questionário online de qualidade de vida durante o isolamento social devido à pandemia de COVID-19 entre 14 de abril de 2020 e 23 de abril de 2020. O design do questionário foi direcionado à população em geral do Brasil, particularmente o sul do Brasil, distribuído a partir de mídias sociais. Utilizou-se recursos online devido às restrições inerentes ao período daquele estágio da pandemia.

A inclusão dos participantes no estudo se deu a partir do compartilhamento do protocolo de pesquisa por meio do método bola de neve (o protocolo foi disponibilizado em mídias sociais e os participantes poderiam enviar para outros participantes). O protocolo consistia em um questionário com sete seções para dados demográficos, o questionário EUROHIS-QOL de 8 itens (para qualidade de vida), o Questionário de Saúde do Paciente (PHQ) (para depressão e sintomas depressivos), o Questionário de Apoio Social - estudo MOS (para apoio social), o WHOQoL-SRPB abreviado (para espiritualidade) e a escala de resiliência de Connor-Davidson (CD-RISC) (para resiliência).

Todas as questões foram organizadas no Google Forms (Google, Mountain View, Califórnia, EUA) para facilitar o acesso dos participantes. As principais plataformas de mídia social utilizadas foram Facebook e WhatsApp (Facebook Inc., Menlo Park, Califórnia, EUA). Todos os participantes declararam ter mais de 18 anos, e o uso de todos os dados incluídos foi autorizado por cada participante mediante consentimento informado. A participação era anônima e opcional, e os participantes podiam parar a qualquer momento. Todas as respostas foram extraídas em um arquivo Excel. Consideramos que os pacientes apresentam depressão maior, se pontuaram 2 ou 3 em cinco das 9 questões, sendo pelo menos uma questão positiva sendo a questão 1 ou 2.

Os dados sociodemográficos dos sujeitos foram descritos por meio de médias e desvios-padrão ou frequências. As associações entre preditores e sintomas depressivos (avaliados por meio do PHQ-9) foram avaliadas por meio da correlação de Spearman e testes U de Mann-Whitney ou testes de Kruskal-Wallis porque as variáveis contínuas na amostra tiveram uma distribuição não paramétrica. Todos os preditores com valor-P inferior a 0,2 foram incluídos em uma análise multivariada.

A duração da quarentena foi considerada como variável dicotomizada (maior que 30 dias ou menor ou igual a 30 dias). Utilizou-se regressões lineares múltiplas com o método inverso em uma análise multivariada de preditores de sintomas depressivos durante a COVID-19 (duração da quarentena, idade, sexo, espiritualidade, suporte social, resiliência, qualidade de vida, suporte de saúde mental, exercício físico e doença). Os modelos de regressão foram interrompidos quando todos os preditores tiveram um valor de $p < 0,05$ tanto na análise principal quanto na análise estratificada.

Constatou-se também que parte significativa de nossa amostra possuía pós-graduação ou pós-graduação e ocupações remuneradas. Assim, foi realizado uma análise estratificada para essas variáveis a fim de avaliar suas associações com quarentena e sintomas depressivos. Todos os dados foram considerados estatisticamente significativos em $P < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS versão 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EUA).

ASPECTOS ÉTICOS

No estudo 1, todos os pacientes elegíveis foram convidados a participar da pesquisa. Os que aceitaram participar assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Quanto aos pacientes que eram incapazes de consentir devido a sintomas psicóticos graves, seus familiares ou responsáveis legais foram informados do estudo e assinaram o termo de consentimento caso aceitassem participar. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob o número 2010-0265.

No estudo 2, todos os participantes declararam ter mais de 18 anos, e o uso de todos os dados incluídos foi autorizado por cada participante mediante consentimento informado. A participação era anônima e opcional, e os participantes podiam parar a qualquer momento. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sob número 2020-0141.

RESULTADOS

ARTIGO 1 – Aceito para publicação na Revista *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* (Impact Factor: 4.988)

SERUM CYTOKINE VARIATIONS AMONG INPATIENTS WITH MAJOR DEPRESSION, BIPOLAR DISORDER, AND SCHIZOPHRENIA VERSUS HEALTHY CONTROLS: A PROSPECTIVE “TRUE-TO-LIFE” STUDY

Antonio Augusto Schmitt Junior^{1,2,3,4}; Lucas Primo de Carvalho Alves⁴; Barbara Larissa Padilha^{2,4,5}; Neusa Sica da Rocha^{1,2,3,4,5}

- 1- *Department of Psychiatry, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.*
- 2- *Center for Clinical Research, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil.*
- 3- *Graduate Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.*
- 4- *Innovations and Interventions for Quality of Life (I-QoL), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.*
- 5- *School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.*

*Corresponding author: Antonio Augusto Schmitt Junior. E-mail: aaschmittjr@gmail.com

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico under Grants 102212/2020-0 and 303652/2019-5; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior under Code 001; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do RS under Grant 19/251-0001930-0; and Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ABSTRACT

BACKGROUND: There is increasing evidence of the association between chronic low-grade inflammation and severe mental illness (SMI). The objective of our study was to assess serum cytokine levels (SCLs) at admission and discharge in a true-to-life-setting population of inpatients with major depression (MD), bipolar disorder (BD), and schizophrenia (Sz), as well as of healthy controls. **METHODS:** We considered MD, BD, and Sz to be SMIs. We evaluated 206 inpatients (MD, N = 92; BD, N = 26; mania [Ma], N = 44; Sz, N = 44). Generalized estimating equations were used to analyze variations in SCL (interferon gamma [IFN- γ], tumor necrosis factor alpha [TNF- α], interleukin [IL]-2, -4, -6, -10, and -17) at hospital admission and discharge. Results of 100 healthy controls were compared to those of SMI patients at both time points. We evaluated patients' improvement during in-hospital treatment in terms of general psychiatric symptoms, global clinical impression, functionality, and manic and depressive symptoms with validated scales. **RESULTS:** 68.9% of patients completed the study. Overall, SMI inpatients had higher SCL when compared to controls regardless of diagnosis. There was a significant decrease in Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) and Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S) scores, and an increase in Global Assessment of Functioning (GAF) scores for all disorders evaluated ($P < 0.001$), as well as a significant

decrease in Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17) scores among MD inpatients ($P < 0.001$) and in Young Mania Rating Scale (YMRS) scores among Ma inpatients ($P < 0.001$). IL-2 and IL-6 levels decreased significantly between admission and discharge only among MD inpatients ($P = 0.002$ and $P = 0.03$, respectively). We found no further statistically significant changes in SCL among the remaining disorders (BD, Ma, and Sz). There was no significant decrease in IFN- γ ($P = 0.64$), TNF- α ($P = 0.87$), IL-4 ($P = 0.21$), IL-10 ($P = 0.88$), and IL-17 ($P = 0.71$) levels in any of the evaluated diagnoses. **CONCLUSION:** MD inpatients had a decrease in IL-2 and IL-6 levels during hospitalization, which was accompanied by clinical improvement. No associations were found for the remaining SMIs (BD, Ma, and Sz).

BACKGROUND

People with severe mental illness (SMI), including major depression (MD), bipolar disorder (BD), and schizophrenia (Sz), have a mortality rate two to three times higher than that of the general population (Vancampfort et al., 2015)(Reininghaus et al., 2015)(Osborn et al., 2007), shortening their life expectancy by 10–20 years (C. K. Chang et al., 2011)(Lawrence et al., 2013). Despite clinical differences, there is increasing evidence that psychiatric disorders share common genetic (Anttila et al., 2018), biological, and psychosocial determinants. For example, a New Zealand complete birth cohort examined the structure of psychopathology, considering dimensionality, persistence, co-occurrence, and sequential comorbidity of mental disorders across 20 years, from adolescence to midlife. In that study, psychiatric disorders were explained with a dimension of general psychopathology called p factor. The p factor can help to understand a component of psychopathology related to low functioning that cannot be captured by our current classification system (DSM), which, in addition to other factors, is limited by biological validity. This study proposes transdiagnostic approaches to mental disorders. (Caspi et al., 2015).

In the search for new therapeutic targets to treat different severe mental illnesses, there is a growing interest on the role of inflammation and the immune system in the pathogenesis of these disorders (Stuart & Baune, 2014)(Goldsmith et al., 2016). There is significant preclinical and clinical evidence that the immune system contributes to pathological expression of SMI (Dowlati et al., 2010)(Modabbernia et al., 2013)(Potvin et al., 2008)(Mørch et al., 2017)(Osimo et al., 2020). The relationship between mental illness and the immune system can be attributed to hyperactivity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis as a result of anomalous feedback inhibition of endogenous glucocorticoids (Willner et al., 2013a). Then, a complex cascade of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines can trigger an immune dysregulation resulting in different psychiatric symptoms. Cytokines are key signaling molecules of the immune system that exert effects on the peripheral and central nervous system. They are produced by immune and nonimmune cells and exert their effects by binding to specific receptors on several target cells. Cytokines are major regulators of acute and chronic inflammation, a complex but vital biological response that affects all organ systems. Cytokines help coordinate the function of the innate and adaptive components of the immune system, in addition to a number of other physiological processes throughout the body (Ingman & Robertson, 2009)(Goldsmith et al., 2016). With advances in molecular and genetic biology, associations were identified between genes involved in the regulation of the

immune system and increased risk of MD, BD, and Sz (O'dushlaine et al., 2015)(Ripke et al., 2014)(Purcell et al., 2009)(Barbosa et al., 2014)(Müller, 2014). These diseases are also associated with abnormalities in the number of immune cells, inflammatory markers, and antibody titers (Gibney & Drexhage, 2013).

Over the last few years, several meta-analyses were designed to assess the association of inflammatory markers with mental illness, including studies on MD (Osimo et al., 2020)(Dowlati et al., 2010), BD (Misiak et al., 2020)(Giridharan et al., 2020)(Castaño-Ramírez et al., 2018)(Modabbernia et al., 2013), and Sz (Gallego et al., 2018)(Potvin et al., 2008). Publications including these data involve different aspects of inflammation and mental illness. There are publications addressing clinical (Anjum et al., 2020), post mortem (Giridharan et al., 2020), blood marker (Goldsmith et al., 2016), cerebrospinal marker (Gallego et al., 2018), diagnostic (Ortiz-Dominguez et al., 2007), and treatment (Haroon et al., 2018) aspects. Different inflammatory markers have been studied, including interleukins (ILs), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and interferon gamma (IFN- γ). However, this variety of published studies makes understanding complex. For example, these studies generally assess each psychiatric disorder separately and crosswise. To our knowledge, there is no study evaluating main SMIs (major depression, bipolar disorder, and schizophrenia) in the same sample controlling for heterogeneity of settings, recruitment methods, and geographical origins of the sample.

To fill this gap and try to better understand the association of SMI with the inflammatory system, our study aimed to: 1) compare levels of different kinds of cytokines in patients with MD, BD, and Sz from an SMI population of inpatients in a "true-to-life" setting; 2) assess levels of different kinds of cytokines at admission and discharge; 3) compare them with healthy controls; and 4) evaluate clinical improvement. With these data, we can compare serum cytokine levels (SCLs) between different diagnoses and with a healthy population as well as estimate if there is an influence of usual treatment on the inflammatory process of these patients.

METHODS

We performed a prospective cohort study in which we included inpatients at a psychiatric unit of a tertiary care hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre, southern Brazil) who were examined for eligibility upon admission. We invited all patients 18 years or older that were admitted between June 2011 and December 2013. Patients were included if they met both criteria of the National Institute of Mental Health (NIMH) for SMI or had a Global Assessment of Functioning (GAF) score \leq 50 (at initial assessment) (Parabiaghi et al., 2006). The two major NIMH criteria are the following: 1) duration, characterized as "prolonged illness" and "long-term treatment" with a history of mental illness or treatment for 2 years or more; and 2) disability, which includes dangerous or disruptive social behavior, moderate impairment in work and nonwork activities, and mild impairment in the performance of activities of daily living and in meeting basic needs (Ruggeri et al., 2000)(Parabiaghi et al., 2006). Within 72 hours of hospitalization, the following clinical assessments were conducted: the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI), a structured interview based on Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5th edition (DSM-5) criteria

(Amorim, 2002); the Clinical Global Impression - Severity Scale (CGI-S)(Guy, 1976), a 7-point scale that measures the severity of the disease perceived by the clinician; the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)(Elkis & Romano, 1996), which measures general psychiatric symptoms such as depression, anxiety, hallucinations, and unusual behavior; the GAF (Endicott, 1976), which measures symptoms and functioning, the Hamilton Depression Rating Scale 17-item version (HDRS-17), which measures depressive symptoms and Young Mania Rating Scale (YMRS) to assess manic symptoms. Clinical and sociodemographic evaluations were performed by psychiatrists and psychiatry residents, and blood samples were taken 24 hours after admission. Seventy-two hours before discharge, inpatients were reassessed, and blood samples were collected again. Patients with insufficient communication skills to participate in the interview or provide written informed consent were excluded. All subjects included signed an informed consent form.

We excluded patients with the following criteria: hospital stay < 7 days; drug or alcohol addiction or dependence as the main diagnosis; pregnancy or breastfeeding; acute or chronic infectious, autoimmune, neoplastic, or endocrine disease; or occurrence of myocardial infarction or other major cardiovascular disorders in the past 6 months.

One hundred healthy blood donors were invited to participate as a healthy control group. A psychiatrist not affiliated with the hematologic center conducted the same structured interviews using MINI and, if the subjects met the diagnostic criteria for any psychiatric disorder, they were excluded from the study. Controls were also excluded if they were using any psychiatric medications at the time of the interview. Inflammatory marker measurements were conducted after screening the participants' medical histories, physical examinations, and laboratory tests in the Brazilian hematologic center of the Federal University of Rio Grande do Sul. Both patients and controls signed a written informed consent form before entering the study. The Comissão Científica e Comitê de Ética em Pesquisa from the Hospital de Clínicas de Porto Alegre approved the study (approval number 10-0265).

Evaluation of serum cytokines:

We collected venous blood samples (10ml) by venipuncture into an anti-coagulant-free tube. The samples were centrifuged at 4000g for 10min and serum was collected and stored at -80°C. Serum cytokine concentrations were determined by flow cytometry using the BD™ cytometric bead array T-helper cell 1 (Th1)/Th2/Th17 Human Cytokine Kit (BD Biosciences, San Diego, CA, USA). This kit allows the discrimination of the anti-inflammatory cytokines IL-4 and IL-10, and the pro-inflammatory cytokines, IL-2, IL-6, TNF α , IFN- γ , and IL-17. We used a FACSCalibur flow cytometer (BD Biosciences) for sample processing and data analyses. The results were generated in graphical and tabular formats using the FCAP Array™ cytometric bead array analysis software (BD Biosciences).

Statistical analysis

The sample size was based on a previous observational study whose subjects were recruited at the same place as ours (Nuernberg, 2016). The normality of data

distribution was examined by the Shapiro-Wilk test, and the assumption was satisfactory when P-value was >0.05 . As for baseline sociodemographic data, continuous variables were compared between groups by Mann-Whitney U test (cases and controls) and Kruskal-Wallis test, followed by Dunn post hoc test (SMI groups). We used χ^2 test for categorical variables. Statistical significance was achieved if P-value < 0.05 . Kruskal-Wallis test, followed by Dunn post hoc test, was also used for comparing between-group SCL at admission and discharge.

Generalized estimating equations (GEEs) were used for longitudinal data analyses. GEEs can be used in models with non-normally distributed and unbalanced error data (i.e., when data are missing) (Amorim, 2002). In this study, two GEEs were performed. The first analysis evaluated SCL at admission and discharge in SMI patients controlling for subgroup (MD, BD, mania [Ma], and Sz), gender, age, weight, and length of stay. The second analysis compared SCL between SMI patients and controls at both time points. As the control group was assessed a single time, their SCL values were repeated in the analyses. Age, gender, and weight were also controlled for in this second analysis. P-values < 0.05 defined statistical significance.

All analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 18, for Windows (SPSS®, Chicago, IL, USA).

RESULTS

Sociodemographic and clinical characteristics of the total SMI patient sample, its diagnostic subgroups, and the characteristics of the control sample are shown in Table 1. There were no significant differences between diagnostic patient subgroups regarding age, years of study, ethnicity, and smoking status. However, there were significant differences between subgroups regarding sex proportion ($\chi^2 = 18.36$; $P < 0.001$), previous admissions ($H = 35.55$; $P < 0.001$), age of onset ($H = 47.11$; $P < 0.001$), and length of stay ($H = 10.59$; $P = 0.01$). There was no statistically significant correlation between Caucasians and non-Caucasians.

Sz patients were predominantly male, were younger at disease onset, and had a longer length of stay. BD patients were older and had a considerably higher number of previous psychiatric admissions compared to other subgroups. MD patients, in turn, had fewer previous psychiatric admissions and a shorter length of stay.

When healthy controls and SMI patients were compared (Table 1), the control group was found to be younger ($U = 7.94$; $P < 0.001$) and to have a smaller proportion of female individuals ($\chi^2 = 2.49$; $P = 0.11$).

The BMI mean of the population studied was 27.59 (median 25.8).

Table 2 shows median SCL values in SMI patients at admission and discharge as well as in controls. At discharge, there was a retention of 68.9% of patients. There was a significant reduction in BPRS and CGI scores, and an increase in GAF scores for all groups assessed ($P < 0.001$). There was a significant reduction in HDRS-17 scores among MD patients ($P < 0.001$) and in YMRS scores among Ma patients ($P < 0.001$) (Figure 1). Compared to controls, SMI patients were found to have a higher overall SCL (regardless of diagnosis), with a significance level at < 0.05 .

There was no significant reduction in the levels of IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-10, and IL-17 ($P = 0.71$) in any of the subgroups. IL-6 and IL-2 levels decreased significantly between admission and discharge only among MD patients ($P = 0.002$ and $P = 0.03$,

respectively). However, IL-2 was not different compared to controls at discharge, while IL-6 was still significantly lower among controls at discharge. Among the other subgroups (Sz, Ma, and BD), there was no statistically significant change in SCL ($P < 0.05$) (Figure 2).

Table 1. Patient demographic characteristics

	SMI N = 206	Controls N = 100	U/X ²⁽¹⁾	P	SMI				H/X ²⁽²⁾	P	Post hoc
					MD N = 92	BD N = 26	Ma N = 44	Sz N = 44			
Sex, F	137 (53.3)	44 (44)	2.49	0.11	60 (63.2)	15 (55.6)	33 (70.2)	24 (34.8)	18.36	<0.001	Sz < (MD = BD) < Ma
Age, years	42 (31 – 52)	31 (25 – 42)	7948.5	<0.001	42 (33 – 54)	46 (40 – 59)	39 (28 – 56)	38 (28 – 47)	7.96	0.05	=
Years of study	11 (6 – 12)	11 (11 – 15)	12 160	<0.001	11 (7 – 12)	10 (7 – 12)	11 (8 – 12)	8 (5 – 11)	4.99	0.17	=
Ethnicity, caucasian	166 (80.6)	83 (83)	0.001	0.97	75 (78.9)	25 (92.6)	37 (78.7)	59 (85.5)	3.77	0.29	=
Smoker, yes	70 (27.2)	18 (18)	5.71	0.02	23 (24.2)	11 (40.7)	14 (29.8)	17 (24.6)	2.46	0.48	=
Previous admissions, n	2 (0 – 5)	–	–	–	1 (0 – 3)	10 (7 – 12)	3 (1 – 5)	4 (2 – 9)	33.55	<0.001	MD < (Ma = Sz) = BD
Age of onset, years	26 (20 – 39)	–	–	–	31 (24 – 45)	32 (26 – 42)	23 (17 – 33)	21 (18 – 23)	47.11	<0.001	(Ma = Sz) < (MD = BD)
LOS, days	30.03 (20.62)	–	–	–	23 (16 – 32)	28 (20 – 37)	25 (19 – 35)	31 (18 – 52)	10.59	0.01	(MD < Sz) = Ma = BD

Legend: BD, bipolar depression; LOS, length of stay; Ma, mania; MD, major depression; SMI, severe mental illness; Sz, schizophrenia. ⁽¹⁾Mann-Whitney U test for continuous variables, or X² test for categorical variables. ⁽²⁾Kruskal-Wallis H test for continuous variables, or X² for categorical variables. Values are shown as median (interquartile range) or n (%).

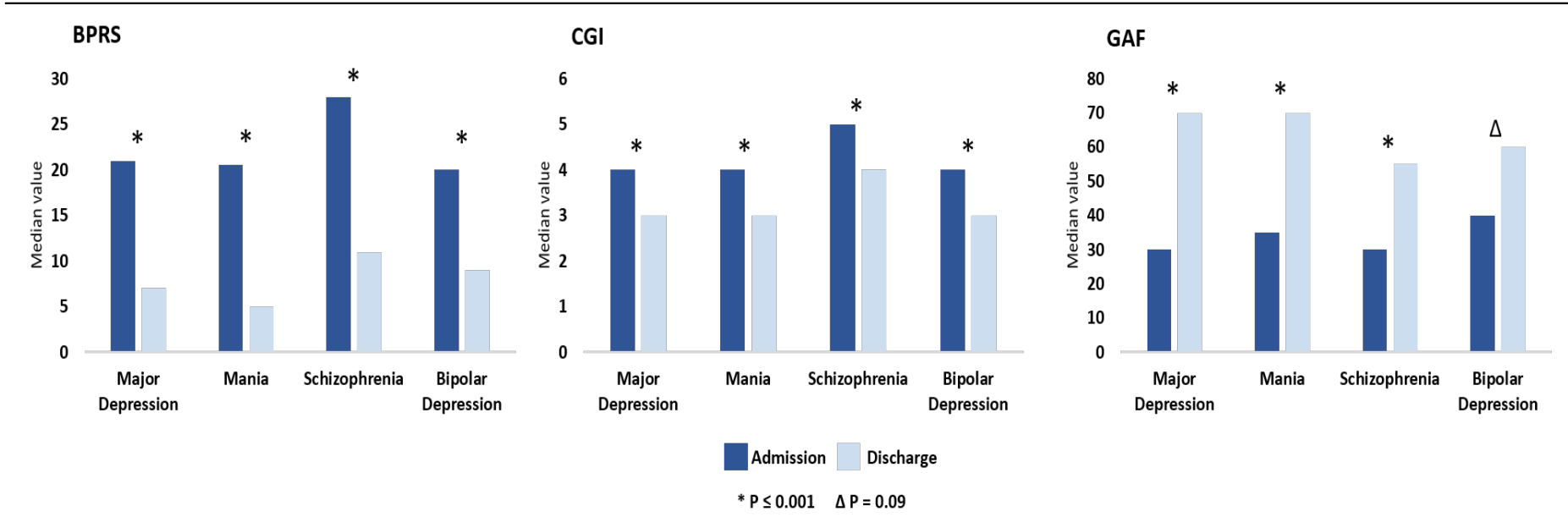
Table 2. Median serum cytokine levels among patients with severe mental illness and controls.

	Major depression (MD) (n = 92)	Bipolar depression (BD) (n = 26)	Mania (Ma) (n = 44)	Schizophrenia (Sz) (n = 44)	Controls (n = 100)	P-value*	Post hoc
	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)		
TNF-α [pg/mL]							
Admission	1.91 (1.51 – 2.35)	2.11 (1.76 – 2.27)	2.0 (1.59 – 2.42)	1.80 (1.36 – 2.29)	1.77	0.05	-
Discharge	1.74 (1.46 – 2.52)	2.24 (1.62 – 2.63)	1.72 (1.23 – 2.45)	1.86 (1.37 – 2.32)	(1.37 – 1.14)	0.22	-
IFN-γ [pg/mL]							
Admission	1.50 (1.12 – 1.9)	1.28 (0.89 – 1.71)	1.48 (1.14 – 1.68)	1.52 (1.16 – 1.86)	1.52	0.52	-
Discharge	1.46 (1.1 – 1.86)	1.27 (1.13 – 1.63)	1.77 (1.32 – 2.19)	1.44 (1.01 – 1.84)	(1.17 – 1.79)	0.3	-
IL-2 [pg/mL]							
Admission	1.07 (0.86 – 1.32)	0.99 (0.79 – 1.3)	1.09 (0.8 – 1.49)	0.97 (0.8 – 1.25)	0.81	<0.001	(C = BD = Sz) < (MD = Ma)
Discharge	0.89 (0.72 – 1.25)	0.88 (0.75 – 1.29)	0.88 (0.72 – 1.34)	0.86 (0.69 – 1.54)	(0.67 – 1)	0.164	-
IL-4 [pg/mL]							
Admission	0.52 (0.41 – 0.73)	0.47 (0.35 – 0.6)	0.54 (0.37 – 0.76)	0.52 (0.38 – 0.62)	0.48	0.2	-
Discharge	0.54 (0.39 – 0.79)	0.5 (0.4 – 0.67)	0.58 (0.48 – 0.76)	0.51 (0.38 – 0.71)	(0.37 – 0.59)	0.1	-
IL-6 [pg/mL]							
Admission	2.64 (1.4 – 6.62)	2.15 (1.38 – 3.77)	3.23 (1.88 – 6.56)	2.39 (1.12 – 4.31)	0.7	<0.001	C < (MD = BD = Ma = Sz)
Discharge	1.82 (1.03 – 3.24)	2.38 (1.2 – 5.66)	1.91 (0.88 – 5.59)	1.94 (1.01 – 2.79)	(0.48 – 1.22)	<0.001	C < (MD = BD = Ma = Sz)
IL-10 [pg/mL]							
Admission	0.92 (0.67 – 1.12)	0.86 (0.57 – 1.13)	0.98 (0.72 – 1.52)	1.01 (0.76 – 1.55)	0.52	<0.001	C < (MD = BD = Ma = Sz)
Discharge	0.83 (0.62 – 1.14)	0.83 (0.62 – 1.04)	0.98 (0.75 – 1.43)	0.97 (0.67 – 1.86)	(0.42 – 0.7)	<0.001	C < (MD = BD = Ma = Sz)
IL-17 [pg/mL]							
Admission	55.5 (39.4 – 77.3)	50.5 (29 – 58.1)	57.5 (44.5 – 75.7)	51.3 (24.6 – 68.8)	26.6	<0.001	C < (MD = BD = Ma = Sz)
Discharge	50.1 (28.5 – 63.5)	48.2 (33.9 – 61.4)	57.86 (36.4 – 82)	45.2 (23.3 – 63.6)	(20.4 – 44.8)	<0.001	C < (MD = BD = Ma = Sz)

Legend: IFN-γ, interferon gamma; IQR, interquartile range; IL, interleukin; TNF-α, tumor necrosis factor alpha.

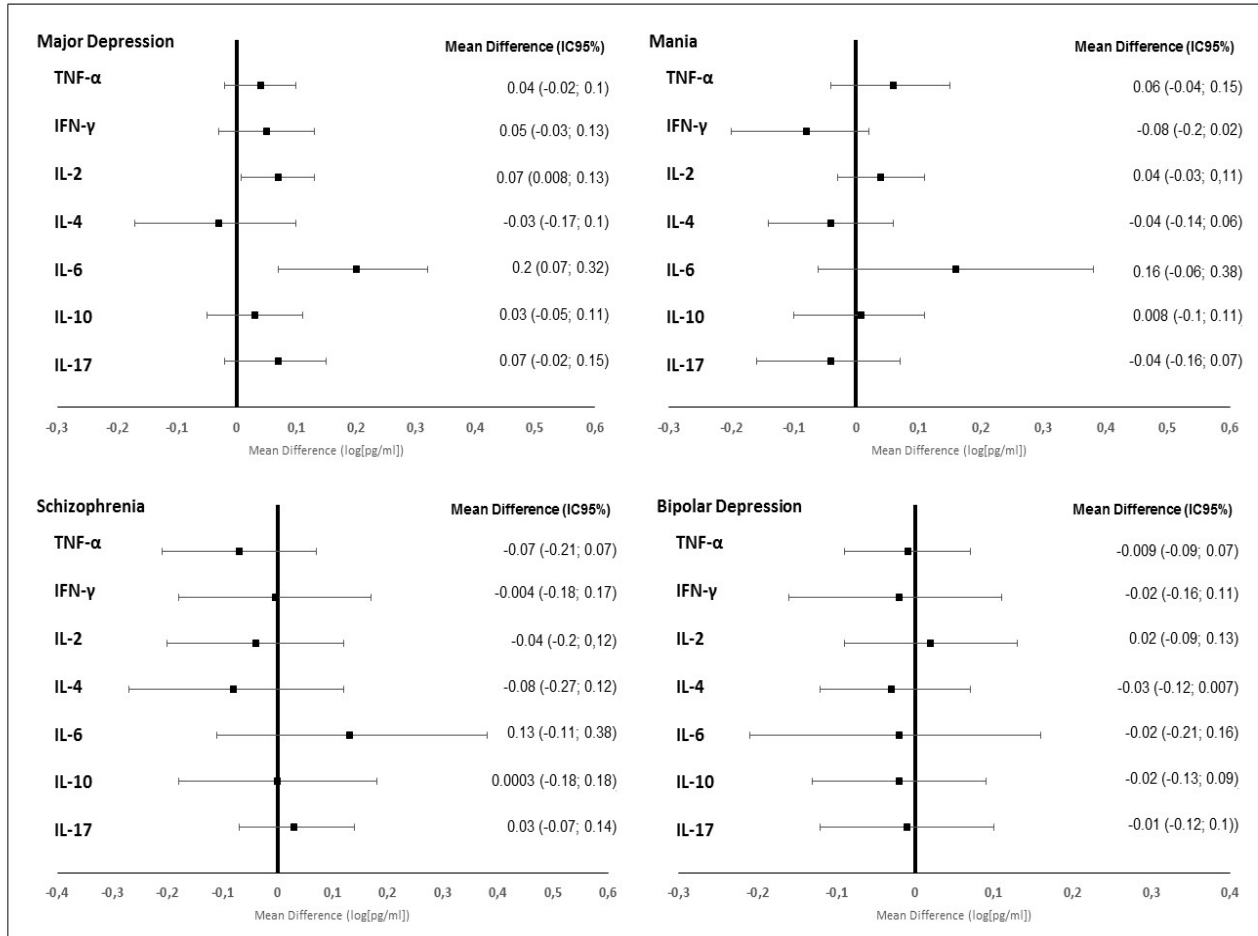
*

Figure 1. Clinical improvement in different patient subgroups



Legend: BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CGI, Clinical Global Impression - Severity Scale; GAF, Global Assessment of Functioning.

Figure 2. Serum cytokine level alterations in different patient subgroups



Legend: CI, confidence interval; IFN-γ, interferon gamma; IQR, interquartile range; IL, interleukin; TNF-α, tumor necrosis factor alpha.

DISCUSSION

The three main findings of this study are as follows: 1) there was an increase in SCL in all subgroups (MD, BD, Ma, and Sz) compared to healthy controls and there was no statistical difference between the different subgroups; 2) there was a reduction in IL-2 and IL-6 in the MD subgroup at the end of hospital treatment; and 3) all inpatients with SMI (MD, BD, Ma, and Sz) showed clinical improvement at the end of hospital treatment.

We believe this is the first naturalistic study to evaluate a single sample of SMI inpatients with different diagnoses and compare it with healthy controls. In addition, we evaluated the interference of hospital treatment in serum inflammatory markers.

Although the published studies do not group different disorders together in the same sample, a 2016 meta-analysis evaluated 114 studies that included patients with Sz, BD, and MD in the acute and chronic phases. This meta-analysis showed that IL-6 and TNF levels, for example, increased in the acute phase of Sz, Ma, and MD compared to healthy controls. After treatment, IL-6 levels decreased significantly in Sz and MD. In chronic patients, IL-6 levels were significantly increased for Sz, euthymic (but not depressed) BD, and MD compared to healthy controls. Overall, there were similarities in the pattern of cytokine changes in Sz, BD, and MD during the acute and chronic phases of the disease and in the common underlying pathways for immune dysfunction (Goldsmith et al., 2016). Our study showed that all patients admitted with SMI had higher levels of IL-2, -6, -10, and -17 than controls at admission and higher levels of IL-6, -10, and -17 at discharge. These findings, added to those found in the existing literature, suggest a common pathophysiological interface among SMIs, with the inflammatory theory as a possible explanation to the intersection of these different disorders.

In the subgroup of MD patients, there was a reduction in IL-2 and IL-6 levels with hospital treatment, accompanied by clinical improvement. Although our study did not assess which intervention specifically alters the levels of inflammatory markers in this subgroup, we believe that the improvement in the inflammatory pattern is a response to treatment. A 2017 meta-analysis involving 82 studies (3212 depressed patients and 2798 healthy controls) evaluated inflammatory markers and depression, and also found that depressed patients had high levels of IL-6 and other cytokines (C. A. Köhler et al., 2017). Moreover, another meta-analysis published by the same author showed that antidepressant treatment significantly decreased peripheral levels of IL-6 in addition to other cytokines (C. A. Köhler et al., 2018).

Direct evidence of inflammation in depression comes from meta-analyses of cross-sectional studies of inflammatory markers in depression, which showed increased concentrations of different cytokines (Dowlati et al., 2010)(Haapakoski et al., 2015). Other evidence for a role of inflammation in psychiatric disorders comes from treatment studies: meta-analyses of clinical trials indicate that anti-inflammatory drugs may have antidepressant effects (O. Köhler et al., 2014)(Kappelmann et al., 2018a). However, some studies have shown the lack of effectiveness of anti-inflammatory drugs in depression and suggested that this variability may be due to heterogeneous inflammatory changes among patients with depression (Raison et al., 2013a). Some clinical trials testing specific inflammatory cytokines, such as IL-6, suggested their contribution to the pathogenesis of a type of "inflamed depression" (Khandaker et al., 2018). Therefore, identifying the profile of the patient with "inflamed depression" and

which cytokines are altered can help find specific treatments for depression, since a large portion of patients with depression is known to be refractory to the usual treatments. The decrease in IL-2 and IL-6 levels associated with clinical improvement in severely depressed patients, while they were hospitalized, was the main finding of our study. This information may be important so that new specific interventions in this inflammatory pathway can be studied in this population.

A 2019 meta-analysis evaluated the effectiveness of immunomodulatory drugs for depressive symptoms that are comorbidly associated with inflammatory disorders. Anti-IL-6 antibodies had effects on depressive symptoms. There are no clinical trials that tested the effect of these medications on the clinical population of depressed patients (Wittenberg et al., 2020).

A preliminary study conducted in China studied the relationship of inflammatory markers as a predictor of ketamine response as a rapid antidepressant agent in patients with Major Depression resistant to conventional treatment. This study showed that IL-6 levels were significantly higher in the responder group than those in the non-responder group, which could be a useful predictive biomarker of treatment (Yang et al., 2015).

The present study has two main limitations. First, the samples are of different sizes, with the MD subgroup being larger. This may have influenced the reported finding to be statistically significant. Second, we did not investigate which factor is specifically associated with a decrease in IL-2 and IL-6 levels in MD patients. However, as patients had clinical improvement, this suggests that usual treatment interferes with the inflammatory pathway even though it is not based on an anti-inflammatory agent. Finally, several ILs have been tested for various disorders, which could lead to the possibility of an alpha error. Even so, we decided not to use any specific correction for multiple comparisons in statistical analysis, in view of the damage that correction for multiple statistical tests (Primo (Primo de Carvalho Alves & Sica da Rocha, 2019) or de Carvalho Alves & Sica da Rocha, 2019).

CONCLUSION

Patients with MD experienced a reduction in IL-2 and IL-6 levels during hospital treatment, which was accompanied by clinical improvement. This association was not found in the remaining SMIs (BD, Ma, and Sz).

This study corroborates the hypothesis that SMI patients experience inflammatory changes. Our findings may contribute to the improvement of treatment strategies and provide such patients with better adaptation skills, which in turn will improve their quality of life.

FUNDING

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: this study was funded by CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento Profissional de Nível Superior): nº 530/2010, CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), FIPE/HCPA (Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre): nº 10-0265, PPG-Psiq/FAMED/UFRGS (Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria da Faculdade de

Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul), and FAPERGS (Fundo de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul). The abstract of this study was accepted for poster publishing in The Lancet Summit event, on 2018.

ACKNOWLEDGMENTS

We kindly thank the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do RS, and Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre for their support.

REFERENCES:

- Abdallah, C. G., Jiang, L., de Feyter, H. M., Fasula, M., John Krystal, A. H., Rothman, D. L., Mason, G. F., & Sanacora, G. (2014). Glutamate Metabolism in Major Depressive Disorder. In *Am J Psychiatry* (Vol. 171).
- AM. PSYCHIATRY ASSOC. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amorim, P. (2002). Mini international neuropsychiatric interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106–115. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>
- Anjum, S., Qusar, M. M. A. S., Shahriar, M., Islam, S. M. A., Bhuiyan, M. A., & Islam, Md. R. (2020). Altered serum interleukin-7 and interleukin-10 are associated with drug-free major depressive disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 204512532091665.
<https://doi.org/10.1177/2045125320916655>
- Antonelli-Salgado, T., Monteiro, G. M. C., Marcon, G., Roza, T. H., Zimerman, A., Hoffmann, M. S., Cao, B., Hauck, S., Brunoni, A. R., & Passos, I. C. (2021). Loneliness, but not social distancing, is associated with the incidence of suicidal ideation during the COVID-19 outbreak: a longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 290, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.044>
- Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G. J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N. A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P. H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., ... Neale, B. M. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360(6395). <https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
- Arthur, A., Savva, G. M., Barnes, L. E., Borjian-Borojkeny, A., Denning, T., Jagger, C., Matthews, F. E., Robinson, L., Brayne, C., The Cognitive Function, Green, E., Gao, L., Barnes, R., Baldwin, C., Comas-Herrera, A., Forster, G., Harrison, S., Ince, P. G., McKeith, I. G., ... Woods, B. (2020). Changing prevalence and treatment of

- depression among older people over two decades. *British Journal of Psychiatry*, 216(1), 49–54. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.193>
- Barbosa, I. G., Machado-Vieira, R., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2014). The immunology of bipolar disorder. *NeuroImmunoModulation*, 21(2–3), 117–122. <https://doi.org/10.1159/000356539>
- Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: A meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Molecular Psychiatry*, 21(5), 642–649. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.67>
- Baumeister, D., Lightman, S. L., & Pariante, C. M. (2014). The interface of stress and the HPA axis in behavioural phenotypes of mental illness. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 18, 13–24. https://doi.org/10.1007/7854_2014_304
- Baumeister, D., Russell, A., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2014). Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors. In *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* (Vol. 49, Issue 6, pp. 841–849). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0887-z>
- Bebbington, P. E., Claudia Cooper, Frcp., Sarah Minot, Mrcp., Traolach Brugha, Mrcp. S., Rachel Jenkins, Frcp., Howard Meltzer, Frcp., & Dennis, M. (2009). Suicide Attempts, Gender, and Sexual Abuse: Data From the 2000 British Psychiatric Morbidity Survey. In *Am J Psychiatry* (Vol. 166).
- Bech, P., Lauritzen, L., Lunde, M., Uden, M., Hellström, L. C., Csillag, C., & Martiny, K. (2014). Psychometric analysis of the Melancholia Scale in trials with non-pharmacological augmentation of patients with therapy-resistant depression. *Acta Neuropsychiatrica*, 26(3), 155–160. <https://doi.org/10.1017/neu.2013.51>
- Berger, A. (2000). Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ*, 321(7258), 424–424. <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.321.7258.424>
- Blackburn, E. H. (2000). Telomere states and cell fates. In *NATURE* (Vol. 408). www.nature.com53
- Blackburn, E. H., Greider, C. W., & Szostak, J. W. (2006). *Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging*. <http://www.nature.com/naturemedicine>
- Braam, A. W., & Koenig, H. G. (2019). Religion, spirituality and depression in prospective studies: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 257(June), 428–438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.063>
- Brazil. (2020). *Ministry of Health – COVID19 – Coronavirus Panel*. <https://covid.saude.gov.br/> (Accessed 10 May 2020)
- Breedvelt, J. J. F., Brouwer, M. E., Harrer, M., Semkovska, M., Ebert, D. D., Cuijpers, P., & Bockting, C. L. H. (2021). Psychological interventions as an alternative and add-on to antidepressant medication to prevent depressive relapse: Systematic review and meta-Analysis. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 219, Issue 4, pp. 538–545). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.198>
- Brenner, A. M., Claudino, F. C. de A., Burin, L. M., Scheibe, V. M., Padilha, B. L., de Souza, G. R., Duarte, J. A., & da Rocha, N. S. (2022). Structural magnetic resonance imaging findings in severe mental disorders adult inpatients: A systematic review. In *Psychiatry Research - Neuroimaging* (Vol. 326). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2022.111529>

- Brietzke, E., Stertz, L., Fernandes, B. S., Kauer-Sant'Anna, M., Mascarenhas, M., Escosteguy Vargas, A., Chies, J. A., & Kapczinski, F. (2009). Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *116*(3), 214–217. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.12.001>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Medina Mora, M. E., Oakley Browne, M., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2011). *Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode*. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/90>
- Carniel, B. P., & da Rocha, N. S. (2021). Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: Perspectives for the management of depression. In *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* (Vol. 108). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110151>
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., & Goldman-mellor, S. J. (2015). The p Factor : One General Psychopathology Factor in the. *Clin Psychol Sci*, *2*(2), 119–137. <https://doi.org/10.1177/2167702613497473>.The
- Castaño-Ramírez, O. M., Sepúlveda-Arias, J. C., Duica, K., Díaz Zuluaga, A. M., Vargas, C., & López-Jaramillo, C. (2018). Inflammatory Markers in the Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, *47*(2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.004>
- Cattaneo, A., Gennarelli, M., Uher, R., Breen, G., Farmer, A., Aitchison, K. J., Craig, I. W., Anacker, C., Zunsztain, P. A., McGuffin, P., & Pariante, C. M. (2013). Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: Differentiating between baseline “predictors” and longitudinal “targets.” *Neuropsychopharmacology*, *38*(3), 377–385. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.191>
- Chang, C., Hayes, R. D., Broadbent, M., Fernandes, A. C., Lee, W., Hotopf, M., & Stewart, R. (2010). *All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders , and depressive disorders in southeast London : a cohort study*.
- Chang, C. K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T. M., Fernandes, A. C., Lee, W. E., Hotopf, M., & Stewart, R. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS ONE*, *6*(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019590>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, *391*(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Coelho, R., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Childhood maltreatment and inflammatory markers: A systematic review. In *Acta Psychiatrica Scandinavica* (Vol. 129, Issue 3, pp. 180–192). <https://doi.org/10.1111/acps.12217>

- Compton, W. M., Kevin Conway, M. P., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2006). Changes in the Prevalence of Major Depression and Comorbid Substance Use Disorders in the United States. In *Am J Psychiatry* (Vol. 163).
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica*, *91*(1), 157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Weitz, E., Andersson, G., Hollon, S. D., & van Straten, A. (2014). The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: A meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 159, pp. 118–126). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.026>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008a). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 9, Issue 1, pp. 46–56). <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008b). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 9, Issue 1, pp. 46–56). <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, *67*(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. In *Neuron* (Vol. 102, Issue 1, pp. 75–90). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
- Edwards, V. J., Holden, G. W., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2003). Relationship Between Multiple Forms of Childhood Maltreatment and Adult Mental Health in Community Respondents: Results From the Adverse Childhood Experiences Study. In *Am J Psychiatry* (Vol. 160, Issue 8). <http://ajp.psychiatryonline.org>
- Elkis, H., & Romano, F. (1996). Translation and adaption of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr*, *45*, 43–49.
- Endicott, J. (1976). The Global Assessment Scale. *Archives of General Psychiatry*, *33*(6), 766. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770060086012>
- Engel, G. (1992). How much longer must medicine's science be bound by a seventeenth world view? *Psychother Psychosom*, *57*, 3–16.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, *196*, 129–136.
- Fee, C., Banasr, M., & Sibille, E. (2017). Somatostatin-Positive Gamma-Aminobutyric Acid Interneuron Deficits in Depression: Cortical Microcircuit and Therapeutic Perspectives. In *Biological Psychiatry* (Vol. 82, Issue 8, pp. 549–559). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.024>
- Fernandes, B. S., Berk, M., Turck, C. W., Steiner, J., & Gonçalves, C. A. (2014). Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: A comparative meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, *19*(7), 749–751. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.172>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country,

- Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Freedman, A. M. (1995). The Biopsychosocial Paradigm and the Future of Psychiatry. In *Comprehensive Psychiatry (Official Journal of the American Psychopathological Association)* (Vol. 36, Issue 6).
- Freire, T. F. V., Rocha, N. S. da, & Fleck, M. P. de A. (2017). The association of electroconvulsive therapy to pharmacological treatment and its influence on cytokines. *Journal of Psychiatric Research*, 92, 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.05.004>
- Furtado, M., & Katzman, M. A. (2015). Examining the role of neuroinflammation in major depression. In *Psychiatry Research* (Vol. 229, Issues 1–2, pp. 27–36). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.06.009>
- Gallego, J. A., Blanco, E. A., Husain-Krautter, S., Madeline Fagen, E., Moreno-Merino, P., del Ojo-Jiménez, J. A., Ahmed, A., Rothstein, T. L., Lencz, T., & Malhotra, A. K. (2018). Cytokines in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an updated meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 202, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.019>
- Garcia-Toro, M., & Aguirre, I. (2007). Biopsychosocial model in Depression revisited. *Medical Hypotheses*, 68(3), 683–691. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.049>
- Gibney, S. M., & Drexhage, H. A. (2013). Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 8(4), 900–920. <https://doi.org/10.1007/s11481-013-9462-8>
- Giridharan, V. V., Sayana, P., Pinjari, O. F., Ahmad, N., da Rosa, M. I., Quevedo, J., & Barichello, T. (2020). Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 25(1), 94–113. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0448-7>
- Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*, 21(12), 1696–1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>
- Goodwin, R. D., & Stein, M. B. (2004). Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychological Medicine*, 34(3), 509–520. <https://doi.org/10.1017/S003329170300134X>
- Gordon, K. B., Armstrong, A. W., Han, C., Foley, P., Song, M., Wasfi, Y., You, Y., Shen, Y. K., & Reich, K. (2018). Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(11), 1940–1949. <https://doi.org/10.1111/jdv.15012>
- Grinker, R. R. (1964). *A STRUGGLE FOR ECLECTICISM* 451.
- Guy, W. (1976). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. *Clinical Global Impressions*, 60.
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>

- Hagop S. Akiskal and William T. McKinney, Jr. (1973). Depressive disorders: toward a unified hypothesis. *SCIENCE*, 182, 9–20. PMID: 4199732 DOI: 10.1126/science.182.4107.20
- Harald, B., & Gordon, P. (2012). Meta-review of depressive subtyping models. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 139, Issue 2, pp. 126–140). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.015>
- Haroon, E., Daguanno, A. W., Woolwine, B. J., Goldsmith, D. R., Baer, W. M., Wommack, E. C., Felger, J. C., & Miller, A. H. (2018). Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 95, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.026>
- Hartwig, F. P., Borges, M. C., Horta, B. L., Bowden, J., & Davey Smith, G. (2017). Inflammatory biomarkers and risk of schizophrenia: A 2-sample mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry*, 74(12), 1226–1233. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3191>
- Huguelet, P., Mohr, S., Jung, V., Gillieron, C., Brandt, P. Y., & Borrás, L. (2007). Effect of religion on suicide attempts in outpatients with schizophrenia or schizo-affective disorders compared with inpatients with non-psychotic disorders. *European Psychiatry*, 22(3), 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.08.001>
- Hyman, S. E. (2010). The diagnosis of mental disorders: The problem of reification. In *Annual Review of Clinical Psychology* (Vol. 6, pp. 155–179). <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091532>
- Ingman, W. V., & Robertson, S. A. (2009). The essential roles of TGFB1 in reproduction. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 20(3), 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.05.003>
- Johnson, D. L. (1997). Overview of severe mental illness. *Clinical Psychology Review*, 17(3), 247–257. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(97\)00017-2](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(97)00017-2)
- Johnston, K. M., Powell, L. C., Anderson, I. M., Szabo, S., & Cline, S. (2019). The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *Journal of Affective Disorders*, 242, 195–210. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045>
- Kapczinski F, Q. J. I. I. et al. (2012). Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional. *Artmed*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1516444612700235>
- Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2018a). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 335–343. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.167>
- Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2018b). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 335–343. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.167>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Olga Demler, M., Robert Jin, M., Doreen Koretz, M., Merikangas, K. R., John Rush, A., Walters, E. E., & Philip Wang, M. S. (n.d.). *The Epidemiology of Major Depressive Disorder Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. <http://stats.bls.gov/cps/cpstn1.htm>.

- Khandaker, G. M., Oltean, B. P., Kaser, M., Dibben, C. R. M., Ramana, R., Jadon, D. R., Dantzer, R., Coles, A. J., Lewis, G., & Jones, P. B. (2018). Protocol for the insight study: A randomised controlled trial of singledose tocilizumab in patients with depression and low-grade inflammation. *BMJ Open*, *8*(9), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025333>
- Kim, Y.-K., Jung, H.-G., Myint, A.-M., Kim, H., & Park, S.-H. (2007). Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *104*(1–3), 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.018>
- Kleine-Budde, K., Müller, R., Kawohl, W., Bramesfeld, A., Mook, J., & Rössler, W. (2013). The cost of depression - A cost analysis from a large database. *Journal of Affective Disorders*, *147*(1–3), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.024>
- Knijff, E. M., Nadine, B. M., Kupka, R. W., de Wit, H. J., Ruwhof, C., Akkerhuis, G. W., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2007). An imbalance in the production of IL-1 β and IL-6 by monocytes of bipolar patients: Restoration by lithium treatment. *Bipolar Disorders*, *9*(7), 743–753. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00444.x>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *135*(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Stubbs, B., Maes, M., Solmi, M., Veronese, N., de Andrade, N. Q., Morris, G., Fernandes, B. S., Brunoni, A. R., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2018). Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*, *55*(5), 4195–4206. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0632-1>
- Köhler, O., E. Benros, M., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, *71*(12), 1381–1391. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1611>
- Kunz, M., Ceresér, K. M., Goi, P. D., Fries, G. R., Teixeira, L., Fernandes, B. S., Belmonte-de-abreu, P. S., Anna, M. K., Kapczinski, F., & Gama, C. S. (2010). Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *33*, 268–274.
- Lawrence, D., Hancock, K. J., & Kisely, S. (2013). The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: Retrospective analysis of population based registers. *BMJ (Online)*, *346*(7909). <https://doi.org/10.1136/bmj.f2539>
- Lei, L., Huang, X., Zhang, S., Yang, J., Yang, L., & Xu, M. (2020). Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Medical Science Monitor*, *26*, 1–12. <https://doi.org/10.12659/msm.924609>

- Lépine, J. P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(SUPPL.), 3–7. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19617>
- Li, S., Wang, Y., Xue, J., Zhao, N., & Zhu, T. (2020). The impact of covid-19 epidemic declaration on psychological consequences: A study on active weibo users. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph17062032>
- Lima, A. F. B. da S. L., & Fleck, M. P. de A. (2011). *Quality of life, diagnosis, and treatment of patients with major depression: a prospective cohort study in primary care* *Qualidade de vida, diagnóstico e tratamento de pacientes com depressão maior: uma coorte prospectiva em cuidados primários*.
- LINDA BOOIJ, A. J. WILLEM VAN DER DOES, P. M. JUDITH HAFFMANS, & PHILIP SPINHOVEN. (2005). Acute tryptophan depletion as a model of depressive relapse Behavioural specificity and ethical considerations. *BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY*, 147, 148–154.
- Luppa, M., Heinrich, S., Angermeyer, M. C., König, H. H., & Riedel-Heller, S. G. (2007). Cost-of-illness studies of depression. A systematic review. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 98, Issues 1–2, pp. 29–43). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.07.017>
- Markkula, N., Zitko, P., Peña, S., Margozzini, P., & Retamal C, P. (2017). Prevalence, trends, correlates and treatment of depression in Chile in 2003 to 2010. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 52(4), 399–409. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1346-4>
- Mazza, C., Ricci, E., Biondi, S., Colasanti, M., Ferracuti, S., Napoli, C., & Roma, P. (2020). A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093165>
- Mclaren, N. (1998). A critical review of the biopsychosocial model. In *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* (Vol. 32).
- Medzhitov, R., & Janeway, C. A. (1997). *Innate Immunity: Minireview The Virtues of a Nonclonal System of Recognition*. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80412-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80412-2)
- Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., Young, T., Praschak-Rieder, N., Wilson, A. A., & Sylvain Houle, ; (2006). Elevated Monoamine Oxidase A Levels in the Brain An Explanation for the Monoamine Imbalance of Major Depression. In *Arch Gen Psychiatry* (Vol. 63).
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. In *Biological Psychiatry* (Vol. 65, Issue 9, pp. 732–741). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-reactive protein levels in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, 7(4), 223–230. <https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813>
- Min, J. A., Jung, Y. E., Kim, D. J., Yim, H. W., Kim, J. J., Kim, T. S., Lee, C. U., Lee, C., & Chae, J. H. (2013). Characteristics associated with low resilience in patients with

- depression and/or anxiety disorders. *Quality of Life Research*, 22(2), 231–241. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0153-3>
- Misiak, B., Bartoli, F., Carrà, G., Małecka, M., Samochowiec, J., Jarosz, K., Banik, A., & Stańczykiewicz, B. (2020). Chemokine alterations in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88(January), 870–877. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.013>
- Mitchell, K. J. (2012). What is complex about complex disorders? *Genome Biology*, 13(237). <https://doi.org/10.1038/mp.2011.65>
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry*, 74(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Mørch, R. H., Dieset, I., Færden, A., Hope, S., Aas, M., Nerhus, M., Gardsjord, E. S., Haram, M., Falk, R. S., Joa, I., Morken, G., Agartz, I., Aukrust, P., Djurovic, S., Melle, I., Ueland, T., & Andreassen, O. A. (2017). Persistent increase in TNF and IL-1 markers in severe mental disorders suggests trait-related inflammation: a one year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(4), 400–408. <https://doi.org/10.1111/acps.12783>
- Moreira-Almeida, A., Lotufo Neto, F., & Koenig, H. G. (2006). Religiousness and mental health: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(3). <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006000300018>
- Moreno-Agostino, D., Wu, Y. T., Daskalopoulou, C., Hasan, M. T., Huisman, M., & Prina, M. (2021). Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 281, pp. 235–243). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>
- Mosqueiro, B. P., da Rocha, N. S., & Fleck, M. P. D. A. (2015). Intrinsic religiosity, resilience, quality of life, and suicide risk in depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 179, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.022>
- Müller, N. (2014). Immunology of major depression. *NeuroImmunoModulation*, 21(2–3), 123–130. <https://doi.org/10.1159/000356540>
- Munkholm, K., Braüner, J. V., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2013). Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 47(9), 1119–1133. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.018>
- Murphy, J. M., Laird, N. M., Monson, R. R., Sobol, A. M., & Leighton, A. H. (n.d.). *A 40-Year Perspective on the Prevalence of Depression The Stirling County Study*.
- Nassir Ghaemi, S. (2009a). The rise and fall of the biopsychosocial model. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 195, Issue 1, pp. 3–4). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.063859>
- Nassir Ghaemi, S. (2009b). The rise and fall of the biopsychosocial model. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 195, Issue 1, pp. 3–4). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.063859>

- NINH. (1987). Toward a model plan for a comprehensive, community-based mental health system. *U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration.*
- Nuernberg, G. L. (2016). *Desfechos clínicos e BDNF em pacientes com doença mental grave durante internação psiquiátrica em hospital geral.*
- Nuernberg, G. L., Baeza, F. L., Fleck, M. P., & Rocha, N. S. (2016). Outcomes of inpatients with severe mental illness: A naturalistic descriptive study. *Revista Brasileira de Psiquiatria, 38*(2), 141–147. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1643>
- O'dushlaine, C., Rossin, L., Lee, P. H., Duncan, L., Parikshak, N. N., Newhouse, S., Ripke, S., Neale, B. M., Purcell, S. M., Posthuma, D., Nurnberger, J. I., Lee, S. H., Faraone, S. V., Perlis, R. H., Mowry, B. J., Thapar, A., Goddard, M. E., Witte, J. S., Absher, D., ... Breen, G. (2015). Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nature Neuroscience, 18*(2), 199–209. <https://doi.org/10.1038/nn.3922>
- Oliveira, S. E. S. de, von Hohendorff, J., Muller, J. de L., Bandeira, D. R., Koller, S. H., Fleck, M. P. de A., & Trentini, C. M. (2013). *Associations between self-perceived quality of life and socio-demographic, psychosocial, and health variables in a group of elderly.*
- Ortiz-Dominguez, A., Hernandez, M. E., Berlanga, C., Guti??rrez-Mora, D., Moreno, J., Heinze, G., & Pav??n, L. (2007). Immune variations in bipolar disorder: Phasic differences. *Bipolar Disorders, 9*(6), 596–602. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00493.x>
- Osborn, D. P. J., Levy, G., Nazareth, I., Petersen, I., Islam, A., & King, M. B. (2007). Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Archives of General Psychiatry, 64*(2), 242–249. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.242>
- Osimo, E. F., Pillinger, T., Rodriguez, I. M., Khandaker, G. M., Pariante, C. M., & Howes, O. D. (2020). Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain, Behavior, and Immunity, 87*(January), 901–909. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.010>
- Østergaard, S. D., Jensen, S. O. W., & Bech, P. (2011). The heterogeneity of the depressive syndrome: When numbers get serious. In *Acta Psychiatrica Scandinavica* (Vol. 124, Issue 6, pp. 495–496). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01744.x>
- Panzini, R. G., Mosqueiro, B. P., Zimpel, R. R., Bandeira, D. R., Rocha, N. S., & Fleck, M. P. (2017). Quality-of-life and spirituality. *International Review of Psychiatry, 29*(3), 263–282. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1285553>
- Papadimitriou, G. N. (2017). The “Biopsychosocial Model”: 40 years of application in Psychiatry. *Journal of Interprofessional Care, ΨYXIATPIKH, 28*(1), 109–110. <https://doi.org/10.3109/13561828909043606>
- Parabiaghi, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Lasalvia, A., & Leese, M. (2006). Severe and persistent mental illness: A useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 41*(6), 457–463. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0048-0>
- Pariante, C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European*

- Neuropsychopharmacology*, 27(6), 554–559.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>
- Parker, G., Paterson, A., McCraw, S., Friend, P., & Hong, M. (2013). Do practitioners managing mood disorders work to a sub-typing or a “one size fits all” model? *Australasian Psychiatry*, 21(1), 17–21.
<https://doi.org/10.1177/1039856212465776>
- Patten, S. B., Williams, J. V. A., Dina, J., Lavorato, H., Kirsten, L., Fiest, M., Andrew, M., Bulloch, G. M., & Wang, J. (2015). The Prevalence of Major Depression Is Not Changing. In *The Canadian Journal of Psychiatry* (Vol. 60, Issue 1). www.TheCJP.ca
- Paul Gilbert. (1984). *Depression: From Psychology to Brain State*. NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Ltd.
- Peña-Vargas, C., Armaiz-Peña, G., & Castro-Figueroa, E. (2021). A biopsychosocial approach to grief, depression, and the role of emotional regulation. In *Behavioral Sciences* (Vol. 11, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/BS11080110>
- Pettersson, E., Lichtenstein, P., Larsson, H., Song, J., Agrawal, A., Borglum, A. D., Bulik, C. M., Daly, M. J., Davis, L. K., Demontis, D., Edenberg, H. J., Grove, J., Gelernter, J., Neale, B. M., Pardiñas, A. F., Stahl, E., Walters, J. T. R., Walters, R., Sullivan, P. F., ... Polderman, T. J. C. (2019). Genetic influences on eight psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychological Medicine*, 49(7), 1166–1173.
<https://doi.org/10.1017/S0033291718002039>
- Peyrot, W. J., Milaneschi, Y., Abdellaoui, A., Sullivan, P. F., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. J. H. (2014). Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *British Journal of Psychiatry*, 205(2), 113–119.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.143081>
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A. A., Gendron, A., Bah, R., & Kouassi, E. (2008). Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biological Psychiatry*, 63(8), 801–808.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.09.024>
- Primo de Carvalho Alves, L., & Sica da Rocha, N. (2019). The harm of adjusting for multiple statistical testing in psychiatric research. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 5(2), 1–3. <https://doi.org/10.1111/acps.13103>
- Primo de Carvalho Alves, L., & Sica da Rocha, N. (2020). Different cytokine patterns associate with melancholia severity among inpatients with major depressive disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 204512532093792.
<https://doi.org/10.1177/2045125320937921>
- Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maselko, J., Phillips, M. R., & Rahman, A. (2007). No health without mental health. *Lancet*, 370(9590), 859–877.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61238-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61238-0)
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O’Donovan, M. C., Sullivan, P. F., Ruderfer, D. M., McQuillin, A., Morris, D. W., O’Gdushlaine, C. T., Corvin, A., Holmans, P. A., O’Donovan, M. C., MacGregor, S., Gurling, H., Blackwood, D. H. R., Craddock, N. J., Gill, M., Hultman, C. M., ... Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>

- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). Depression in cancer: New developments regarding diagnosis and treatment. In *Biological Psychiatry* (Vol. 54, Issue 3, pp. 283–294). Elsevier Inc. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00413-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00413-X)
- Raison, C. L., Rutherford, R. E., Woolwine, B. J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D. F., Haroon, E., & Miller, A. H. (2013a). A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *Archives of General Psychiatry*, *70*(1), 31–41. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>
- Raison, C. L., Rutherford, R. E., Woolwine, B. J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D. F., Haroon, E., & Miller, A. H. (2013b). A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *Archives of General Psychiatry*, *70*(1), 31–41. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>
- Reininghaus, U., Dutta, R., Dazzan, P., Doody, G. A., Fearon, P., Lappin, J., Heslin, M., Onyejiaka, A., Donoghue, K., Lomas, B., Kirkbride, J. B., Murray, R. M., Croudace, T., Morgan, C., & Jones, P. B. (2015). Mortality in schizophrenia and other psychoses: A 10-year follow-up of the ÆsOP first-episode cohort. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(3), 664–673. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu138>
- Reiser, M. F. (1980). *Implications of a Biopsychosocial Model for Research in Psychiatry*.
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, *511*(7510), 421–427. <https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rosenblat, J. D., Kakar, R., Berk, M., Kessing, L. v, Vinberg, M., Baune, B. T., Mansur, R. B., Brietzke, E., Goldstein, B. I., & McIntyre, R. S. (2016). Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, *18*(2), 89–101. <https://doi.org/10.1111/bdi.12373>
- Rosmarin, D. H., Bigda-Peyton, J. S., Kertz, S. J., Smith, N., Rauch, S. L., & Björgvinsson, T. (2013). A test of faith in God and treatment: The relationship of belief in God to psychiatric treatment outcomes. *Journal of Affective Disorders*, *146*(3), 441–446. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.030>
- Rot, M. A. H., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. In *CMAJ. Canadian Medical Association Journal* (Vol. 180, Issue 3, pp. 305–313). Canadian Medical Association. <https://doi.org/10.1503/cmaj.080697>
- Roth, M. (2001). Unitary or binary nature of classification of depressive illness and its implications for the scope of manic depressive disorder. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 64). www.elsevier.com/locate/jadMillennialreview
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., Zimmer, T., Thiel, V., Janke, C., Guggemos, W., Seilmaier, M., Drosten, C., Vollmar, P., Zwirgmaier, K., Zange, S., Wölfel, R., & Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, *382*(10), 970–971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Roujian Lu*, Xiang Zhao*, Juan Li*, Peihua Niu*, Bo Yang*, Honglong Wu*, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao

- Meng, Ji Wang, Yang, W. T. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395: 565–7(January), 19–21. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Ruggeri, M., Leese, M., Thornicroft, G., Bisoffi, G., & Tansella, M. (2000). Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *British Journal of Psychiatry*, 177(AUG.), 149–155. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.2.149>
- Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Lavori, P. W., Trivedi, M. H., Sackeim, H. A., Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Quitkin, F. M., Kashner, T. M., Kupfer, D. J., Rosenbaum, J. F., Alpert, J., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Lebowitz, B. D., Ritz, L., & Niederehe, G. (2004). Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): Rationale and design. *Controlled Clinical Trials*, 25(1), 119–142. [https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(03\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(03)00112-0)
- Rutten, B. P. F., Hammels, C., Geschwind, N., Menne-Lothmann, C., Pishva, E., Schruers, K., van den Hove, D., Kenis, G., van Os, J., & Wichers, M. (2013). Resilience in mental health: Linking psychological and neurobiological perspectives. In *Acta Psychiatrica Scandinavica* (Vol. 128, Issue 1, pp. 3–20). <https://doi.org/10.1111/acps.12095>
- Sachs-Ericsson, N., Kendall-Tackett, K., & Hernandez, A. (2007). Childhood abuse, chronic pain, and depression in the National Comorbidity Survey. *Child Abuse and Neglect*, 31(5), 531–547. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2006.12.007>
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Schildkraut, J. J., & Kety, S. S. (1967). *Biogenic Amines and Emotion Pharmacological studies suggest a relationship between brain biogenic amines and affective state* (Vol. 156).
- Schmidt, F. M., Schröder, T., Kirkby, K. C., Sander, C., Suslow, T., Holdt, L. M., Teupser, D., Hegerl, U., & Himmerich, H. (2016). Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Research*, 239, 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.052>
- Schuch, F. B., Vancampfort, D., Firth, J., Rosenbaum, S., Ward, P. B., Silva, E. S., Hallgren, M., de Leon, A. P., Dunn, A. L., Deslandes, A. C., Fleck, M. P., Carvalho, A. F., & Stubbs, B. (2018). Physical activity and incident depression: A meta-analysis of prospective cohort studies. *American Journal of Psychiatry*, 175(7), 631–648. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111194>
- Schuster, M. A., Stein, B. D., Jaycox, L. H., Collins, R. L., Marshall, G. N., Elliott, M. N., Zhou, A. J., Kanouse, D. E., Morrison, J. L., & Berry, S. H. (2001). Special Report A

- NATIONAL SURVEY OF STRESS REACTIONS AFTER THE SEPTEMBER 11, 2001, TERRORIST ATTACKS. In *N Engl J Med* (Vol. 345, Issue 20). www.nejm.org
- Sica Da Rocha, N., & Fleck, M. P. A. (2011). *Evaluation of quality of life and importance given to spirituality/religiousness/ personal beliefs (SRPB) in adults with and without chronic health conditions.*
- Silva, M. T., Galvao, T. F., Martins, S. S., & Pereira, M. G. (2014). Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: A systematic review and meta-analysis. In *Revista Brasileira de Psiquiatria* (Vol. 36, Issue 3, pp. 262–270). Associacao Brasileira de Psiquiatria. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1294>
- Sommer, I. E., de Witte, L., Begemann, M., & Kahn, R. S. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: Ready for practice or a good start? A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(4), 414–419. <https://doi.org/10.4088/JCP.10r06823>
- Southwick, S. M., & Charney, D. S. (2012). The science of resilience: Implications for the prevention and treatment of depression. In *Science* (Vol. 338, Issue 6103, pp. 79–82). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1222942>
- Spitzer, R. L. (2001a). *Values and Assumptions in the Development of DSM-III and DSM-III-R: An Insider's Perspective and a Belated Response to Sadler, Hulgus, and Agich's "On Values in Recent American Psychiatric Classification."*
- Spitzer, R. L. (2001b). *Values and Assumptions in the Development of DSM-III and DSM-III-R: An Insider's Perspective and a Belated Response to Sadler, Hulgus, and Agich's "On Values in Recent American Psychiatric Classification."*
- Strober, B., Gooderham, M., de Jong, E. M. G. J., Kimball, A. B., Langley, R. G., Lakdawala, N., Goyal, K., Lawson, F., Langholff, W., Hopkins, L., Fakharzadeh, S., Srivastava, B., & Menter, A. (2018). Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.051>
- Strous, R. D., & Shoenfeld, Y. (2006). Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: A comprehensive model updated and revisited. *Journal of Autoimmunity*, 27(2), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.07.006>
- Stuart, M. J., & Baune, B. T. (2014). Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: A systematic review of biomarker studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 93–115. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.001>
- Szebeni, A., Szebeni, K., DiPeri, T., Chandley, M. J., Crawford, J. D., Stockmeier, C. A., & Ordway, G. A. (2014). Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: Potential role of oxidative stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1579–1589. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000698>
- Taylor, M. A., & Fink, M. (2008). Restoring melancholia in the classification of mood disorders. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 105, Issues 1–3, pp. 1–14). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.05.023>
- The Lancet. (2020). Emerging understandings of 2019-nCoV. *The Lancet*, 395(10221), 311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30186-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30186-0)

- THE WHOQOL GROUP. (1995). THE WORLD HEALTH ORGANIZATION QUALITY OF LIFE ASSESSMENT (WHOQOL): POSITION PAPER FROM THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Soc. Sci. Med.* , 41(10 pp), 1403–1409.
- Tomasik, J., Rahmoune, H., Guest, P. C., & Bahn, S. (2016). Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 176(1), 3–13.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.025>
- Uher, R., & Zwickler, A. (2017). *Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness.*
- Valkanova, V., & Ebmeier, K. P. (2013). Vascular risk factors and depression in later life: A systematic review and meta-analysis. In *Biological Psychiatry* (Vol. 73, Issue 5, pp. 406–413). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.028>
- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 150, Issue 3, pp. 736–744). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A. J., de Hert, M., Wampers, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., & Correll, C. U. (2015). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*, 14(3), 339–347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Almazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., ... Murray, C. J. L. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380(9859), 2163–2196.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Weinberger, A. H., Gbedemah, M., Martinez, A. M., Nash, D., Galea, S., & Goodwin, R. D. (2018). Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: Widening disparities in vulnerable groups. *Psychological Medicine*, 48(8), 1308–1315. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002781>
- Wichers, M., & Maes, M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. In *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Vol. 5, Issue 4, pp. 375–388).
<https://doi.org/10.1017/S1461145702003103>
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013a). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2331–2371. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013b). The neurobiology of depression and antidepressant action. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 37, Issue 10, pp. 2331–2371). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Wittenberg, G. M., Stylianou, A., Zhang, Y., Sun, Y., Gupta, A., Jagannatha, P. S., Wang, D., Hsu, B., Curran, M. E., Khan, S., Vértes, P. E., Cardinal, R., Richardson, S., Leday, G., Freeman, T., Hume, D., Regan, T., Wu, Z., Pariante, C., ... Drevets, W. C. (2020). Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders.

Molecular Psychiatry, 25(6), 1275–1285. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0471-8>

- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., Adams, M. J., Agerbo, E., Air, T. M., Andlauer, T. M. F., Bacanu, S. A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A. F. T., Bigdeli, T. B., Binder, E. B., Blackwood, D. R. H., Bryois, J., Buttenschøn, H. N., Bybjerg-Grauholm, J., ... Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*, 50(5), 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Xiong, J., Lipsitz, O., Nasri, F., Lui, L. M. W., Gill, H., Phan, L., Chen-Li, D., Iacobucci, M., Ho, R., Majeed, A., & McIntyre, R. S. (2020). Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 277(July), 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>
- Yang, J. J., Wang, N., Yang, C., Shi, J. Y., Yu, H. Y., & Hashimoto, K. (2015). Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. In *Biological Psychiatry* (Vol. 77, Issue 3, pp. e19–e20). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.021>
- Zunszain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Choudhury, S., Musaelyan, K., Myint, A. M., Thuret, S., Price, J., & Pariante, C. M. (2012). Interleukin-1 β : A new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 939–949. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.277>

POTENTIAL PREDICTORS OF DEPRESSIVE SYMPTOMS DURING THE INITIAL STAGE OF THE COVID-19 OUTBREAK AMONG BRAZILIAN ADULTS

Authors: Antonio Augusto Schmitt Júnior^{1,2,3}, Augusto Madke Brenner^{1,2,3,4}, Lucas Primo de Carvalho Alves^{1,2,3}, Felipe César de Almeida Claudino^{1,2,3}, Marcelo Pio de Almeida Fleck^{1,2}, Neusa Sica da Rocha^{1,2,3}.

- 1) Center of Clinical Research, Center of Experimental Research, and Psychiatric Service Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS- Brazil
- 2) Post-Graduation Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
- 3) I-QOL Inovations and interventions for quality of life research group, Brazil
- 4) Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil

Funding information:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre Research Incentive Fund (FIPE)

Fundação de Amparo à Pesquisa do RS- [19/251-0001930-0](#)

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico- 303652/2019-5

Correspondence: Antonio Augusto Schmitt Júnior, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil. E-mail: aaschmittjr@gmail.com

ABSTRACT

Aims: In early 2020, Sars-Cov-2 was identified as a new coronavirus that caused the accumulation of bronchoalveolar fluid among patients in China. Due to its transmission, Sars-Cov-2 has spread rapidly across the world. In the early stage of the disease outbreak, psychiatric symptoms have been reported, including depressive symptoms. In this study, we assessed the prevalence of depressive symptoms in quarantine and its association with sociodemographic variables and known protective factors for depression, such as spirituality, social support, resilience, and quality of life. **Methods:** A cross-sectional web-based questionnaire was distributed via social media. The instruments consisted of the 8-item EUROHIS-QOL, PHQ-9, Social Support Questionnaire, WHOQoL-SRPB, and CD-RISC. **Results:** 23.67% of the participants met the criteria for a depressive episode. Higher age, spirituality, social support, resiliency, and quality of life were associated with less depressive symptoms. Depressive symptoms were higher among women, non-white people, single people, those who were unpaid, those with elementary to high school education, those receiving mental health treatment, those with no physical exercise, and those with chronic disease. Quarantine length; mental health treatment; chronic disease; age; sex; lower levels of spirituality, social support, resilience, quality of life, physical exercise, and education; and unpaid occupation were found to be predictors of depressive symptoms during COVID-19 quarantine. **Conclusions:** During the initial phase of the COVID-19 outbreak in Brazil,

quarantine time, treatment for mental health, chronic illness, lower levels of education, and unpaid occupation were positively associated with depressive symptoms. Age, sex, spirituality, social support, resilience, quality of life, and physical exercise showed a negative relationship with depressive symptoms.

Key words: depressive symptoms, COVID-19,

BACKGROUND

In December 2019, increasing pneumonia cases of unknown etiology were reported in Wuhan, which is the largest city in Central China (1). In early January 2020, a new coronavirus (COVID-19) was identified as the cause of bronchoalveolar lavage fluid among patients in China (2). Due to its person-to-person transmission, COVID-19 has spread rapidly across the world (3). This situation has become a public health emergency of international interest and has required rapid, high-level, and coordinated effort to control the outbreak (4). A significant number of deaths have been reported on all continents in this pandemic. In Brazil, the first case was confirmed on February 26, 2020, in São Paulo (SP). The first death from COVID-19 was recorded on March 17, 2020 (5). In view of this scenario, social isolation measures were necessary to decrease the COVID-19 transmission worldwide and Brazil.

Isolation and quarantine are used to contain or minimize infectious disease outbreaks (6). Isolation involves the separation people who are infected with a contagious disease from those who are not sick. Quarantine involves the separation and restriction of movement of people who have been exposed to a contagious disease during the incubation period to see if they become sick (7). This restriction involves the confinement of individuals who may not be infected and forces people who have not been infected to be spatially close to those who have actually been infected. Social isolation might be mandated for people who have been exposed to a disease and refuse compulsory medical treatment (8), as well as when such treatment is not available. Often, these restrictions involve not only physical confinement, but also emotional, spiritual, and cognitive isolation due to limitations in interactions with health workers, relatives, religious leaders, and others (9).

In the early stage of the COVID-19 outbreak in China, many psychiatric symptoms were reported, including depressive symptoms. A study conducted in Southeastern China in February 2020 showed that the prevalence of depression was approximately 14.6% among 1,593 participants, and the prevalence in the group affected by quarantine was significantly higher than in the unaffected group (10). In Italy, an online survey was administered in March 2020 to 2,766 participants, of which 15.8% scored very high on the DASS-21 depression subscale. This study also showed that lower levels of education, female sex, unemployment, not having a child, having a family member infected with COVID-19, and a history of stressful situations and medical problems were associated with higher levels of depression (11). In Brazil, however, there have been no published data on depression or depressive symptoms during the quarantine.

The objective of this study was to assess the prevalence of depressive symptoms in quarantine through an online self-reported questionnaire. The study also assesses the

association with sociodemographic variables and known protective factors for depression, such as spirituality, social support, resilience, and quality of life. Our hypothesis was that there was an increase in the prevalence of depressive symptoms in the initial stage of the COVID-19 outbreak. These results could help government institutions and health professionals to evaluate the need to protect the psychological wellbeing of communities during and after the COVID-19 outbreak.

METHODS

Participants and protocols

We conducted a web-based questionnaire quality of life during social isolation due to the COVID-19 pandemic between April 14, 2020, and April 23, 2020. The questionnaire's design targeted the general population Brazil, particularly Southern Brazil, and we distributed it via social media. We used online resources so as not to contribute to the spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Sars-Cov-2).

The inclusion of participants in the study was based on the sharing of the research protocol through a snowball method. The protocol consisted of a questionnaire with seven sections for demographic data, the 8-item EUROHIS-QOL questionnaire (for quality of life) (12), the Patient Health Questionnaire (PHQ) (for depression and depressive symptoms), the Social Support questionnaire - MOS study (for social support) (13), the abbreviated WHOQoL-SRPB (for spirituality), and the Connor-Davidson resilience scale (CD-RISC) (for resilience).

All questions were organized in Google Forms (Google, Mountain View, California, USA) to facilitate access by the participants. The main social media platforms utilized were Facebook and WhatsApp (Facebook Inc., Menlo Park, California, USA). All participants declared that they were older than 18 years, and the use of all data included was authorized by each participant through informed consent. Participation was anonymous and optional, and the participants were allowed to stop at any point. All answers were extracted into an Excel file. We considered that the patients present major depression, if they scored 2 or 3 in five of the 9 questions, with at least one positive question being either question 1 or 2.

Ethical statement

The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Southern Brazil, as well as the Brazilian National Committee of Research Ethics under CAAE 30487620.7.0000.5327.

Statistical analyses

The subject's sociodemographic data were described using the means and standard deviations or frequencies. Association between predictors and depressive symptoms (evaluated through PHQ-9) were evaluated through Spearman's correlation and Mann-Whitney U tests or Kruskal-Wallis tests because the continuous variables in our sample had a non-parametric distribution. All predictors with a P-value lower than 0.2 were included in a multivariate analysis.

Quarantine length was considered as a dichotomized variable (higher than 30 days or lower or equal to 30 days). We used multiple linear regressions with the backwards method in a multivariate analysis of predictors of depressive symptoms during COVID-19 (quarantine length, age, sex, spirituality, social support, resilience, quality of life, mental health support, physical exercise, and chronic disease). The regression models were stopped when all predictors had a p-value <0.05 in both the main analysis and the stratified analysis.

We also noticed that a significant part of our sample had post-graduate or graduate education and had paid occupations. Thus, we performed a stratified analysis for these variables in order to evaluate their associations with quarantine and depressive symptoms. All data were considered statistically significant at $P < 0.05$. Statistical analyses were performed using the software SPSS version 24.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

RESULTS

A total of 3,274 participants filled out the online questionnaire and provided authorization for data inclusion in this study. Their sociodemographic data are presented in Table 1. The majority of participants were female (79.4%) and white (91.1%). The mean age was 42.39 years with a standard deviation of 13.41 years. Most of the participants were married or had a steady partner (62.7%), had a paid occupation (68.0%), and had post-graduate education (52.6%). Healthcare practitioners represented 31.8% of the sample, and 13 subjects were considered as suspect cases of COVID-19. The average quarantine length was 29.45 days with a standard deviation of 7.34 days.

There were 775 participants (23.67%) who met the criteria for a depressive episode according to the Patient Health Questionnaire. Their mean age was 37.03 years, and the majority of them were female (85.0%), white (87.5%), married or had a steady partner (56.7%), had a paid occupation (62.8%), and had post-graduate education (41.6%). Of the depressed participants, 31.9% were healthcare practitioners, five were suspected of having COVID-19, and 19.6% had a chronic disease. In total, 13 participants were suspected of having COVID-19, and 38% of them met the criteria for a depressive episode.

Table 1. Sociodemographic variables of the sample

Variable	Participants (n = 3,274)	Non-depressed participants (n = 2,499)	Depressed participants (n = 775)	P-value*
Age, mean (\pmSD)	42.39 (\pm 13.41)	44.05 (\pm 13.36)	37.03 (\pm 12.14)	<0.001
Sex, n (%)				<0.001
Male	707 (21.6)	591 (23.7)	116 (15.0)	
Ethnicity, n (%)				<0.001
White	2,962 (91.1)	2,286 (92.2)	676 (87.5)	
Non-white	290 (8.9)	193 (7.8)	97 (12.5)	
Marital status, n (%)				<0.001
Single	828 (25.7)	552 (22.5)	276 (36.0)	
Married or steady partner	2,021 (62.7)	1,586 (64.5)	435 (56.7)	
Separated or divorced	318 (9.9)	267 (10.9)	51 (6.6)	
Widowed	58 (1.8)	53 (2.2)	5 (0.7)	
Occupation, n (%)				<0.001
Retired due to disability	20 (0.6)	13 (0.5)	7 (0.9)	
Retired for length of services	332 (10.2)	301 (12.1)	31 (4.0)	
Paid occupation	2,213 (68.0)	1,727 (69.6)	486 (62.8)	
Housekeeper	119 (3.7)	90 (3.6)	29 (3.7)	
In sickness benefit	21 (0.6)	11 (0.4)	10 (1.3)	
Student	361 (11.1)	217 (8.8)	144 (18.6)	
Without occupation (not retired)	132 (4.1)	81 (3.3)	51 (6.6)	
Education, n (%)				<0.001
Incomplete elementary school	9 (0.3)	6 (0.2)	3 (0.4)	
Complete elementary school	9 (0.3)	7 (0.3)	2 (0.3)	
Incomplete high school	22 (0.7)	13 (0.5)	9 (1.2)	
Complete high school	208 (6.4)	145 (5.8)	63 (8.1)	
Incomplete bachelor's or equivalent	522 (16.0)	334 (13.5)	188 (24.3)	
Complete bachelor's or equivalent	773 (23.5)	586 (23.6)	187 (24.2)	
Post-graduation	1,711 (52.6)	1,389 (56.0)	322 (41.6)	
Healthcare practitioner, n (%)	1,041 (31.8)	794 (31.7)	247 (31.9)	0.948
Suspected case of COVID-19, n (%)	13 (0.4)	8 (0.3)	5 (0.6)	0.208
Presence of chronic disease, n (%)	540 (16.5)	388 (15.5)	152 (19.6)	0.007

Legends: SD = standard deviation; *analyses between non-depressed and depressed participants

According to the non-parametric correlation analysis, age ($\rho = -0.37$), spirituality ($\rho = -0.36$), social support ($\rho = -0.26$), resilience ($\rho = -0.49$), and quality of life ($\rho = -0.57$) had statistically significant correlations (p -value <0.001) with depressive symptoms. We found significant differences of median PHQ scores (PHQm) among different groups of sex (male/female), ethnicity (white/non-white), marital status (single/married or steady partner/separated or divorced/widowed), occupation (retired/paid occupation/unpaid occupation), education (lower education/bachelor's and equivalent and post-graduate), mental health support (yes/no), physical exercise (yes/no), suspected cases of COVID-19 (yes/no), healthcare practitioners (yes/no), and chronic disease (yes/no). PHQ scores were higher for those who were female (PHQm = 9), non-white (PHQm = 10), single (PHQm = 10), unpaid (PHQm = 11), had elementary to high school education (PHQm = 11), had mental health support (PHQm = 9), had no physical exercise (PHQm = 10), and had a chronic disease (PHQm = 9)(Table 2).

Table 2. Non-parametric correlations and tests considering PHQ scores.

Variables	ρ^1	PHQ Median (IIQ) ²	P
Age	-0.37	-	<0.001
Spirituality	-0.36	-	<0.001
Social support	-0.26	-	<0.001
Resiliency	-0.49	-	<0.001
Quality of life	-0.57	-	<0.001
Gender	-		
Male		6 (3 – 11)	<0.001
Female		9(5 – 14)	
Ethnicity	-		
White		8 (5 – 13)	<0.001
Not-white		10 (6 – 16)	
Marital status	-		
Single		10 (6 – 16)	<0.001
Married or steady partner		8 (4 – 13)	
Separated or divorced		7 (3 – 11.25)	
Widowed		5.5 (2 – 9)	
Occupation	-		
Retired		5 (2 – 9)	<0.001
Paid occupation		8 (5 – 13)	
Unpaid occupation		11 (7 – 16)	
Education	-		
Lower than higher education		11 (6 – 16)	<0.001
Bachelor's or equivalent and post-graduation		8 (4 – 12)	
Mental health support	-		
No		7 (3 – 12)	<0.001
Yes		9 (5 – 15)	
Physical exercise	-		
No		10 (6 – 16)	<0.001
Yes		7 (4 – 11)	
Suspect case of COVID-19	-		
No		8 (5 – 13)	0.319
Yes		9 (5.5 – 20)	
Healthcare practitioner	-		
No		8 (4.5 – 13)	0.727
Yes		8 (5 – 13)	
Presence of chronic disease	-		
No		8 (4 – 13)	0.020
Yes		9 (5 – 14)	

Legends: ¹ Spearman's Rho; ² Evaluated through Mann-Whitney-U or Kruskal-Wallis test; PHQ = Patient Health Questionnaire; IIQ = Interquartile Range.

A multivariate analysis on the predictors of depressive symptoms during COVID-19 quarantine was performed through linear regression, and the results are shown in Table 3. Quarantine length, age, sex (female reference), spirituality, social support, resilience, quality of life, mental health support, physical exercise, and chronic disease were associated with significant differences in PHQ scores. Quarantine length ($\beta = 0.03$), mental health treatment ($\beta = 0.07$), and chronic disease ($\beta = 0.03$) were considered as risk factors for depressive symptoms. Age ($\beta = -0.2$), male sex ($\beta = -0.12$), spirituality ($\beta = -0.09$), social support ($\beta = -0.07$), resilience ($\beta = -0.19$), quality of life ($\beta = -0.38$), and physical exercise ($\beta = -0.07$) were considered as protective factors against depressive symptoms.

Table 3. Multivariate analysis of predictors of depressive symptoms during COVID-19 quarantine.

Predictor	B (CI 95%)	Standardized β	P
Quarantine length > 30 days	0.44 (0.06 – 0.82)	0.03	0.02
Age	-0.09 (-0.1 – -0.08)	- 0.2	<0.001
Sex (ref. = female)	-1.88 (-2.30 – -1.46)	- 0.12	<0.001
Spirituality ¹	-0.03 (-0.04 – -0.02)	- 0.09	<0.001
Social support ²	-0.56 (-0.78 – -0.35)	- 0.07	<0.001
Resilience ³	-0.18 (-0.21 – -0.15)	- 0.19	<0.001
Quality of life ⁴	-3.98 (-4.32 – -3.63)	- 0.38	<0.001
Mental health support ⁵	0.93 (0.58 – 1.27)	0.07	<0.001
Physical exercise ⁵	-0.94 (-1.28 – -0.59)	- 0.07	<0.001
Presence of chronic disease ⁵	0.53 (0.08 – 0.97)	0.03	0.02

Legends: CI = confidence interval; ¹ Evaluated through WHO-QoL SRPB; ² Evaluated through Social Support Questionnaire – MOS study; ³ Evaluated through CD-RISC; ⁴ Evaluated through EUROHIS-QOL; ⁵ self-reported.

R²: 0.5

The variables of education and occupation were stratified to analyze their association with quarantine and depressive symptoms (Table 4). The education variable was dichotomized into lower education (from elementary to high school) and higher education or post-graduation (bachelor's or equivalent and post-graduation). The quarantine's effect on depressive symptoms among the education subgroup of those with lower education was $\beta = 0.06$ ($P=0.04$). In contrast, no effect was present in the education subgroup of higher education or post-graduation ($\beta = 0.02$; $P = 0.17$).

The variable of occupation was stratified into "retired" (due to disability or length of service), "paid occupation," and "unpaid occupation" (students, housekeepers, or no occupation – not retired). The quarantine's effect on depressive symptoms was significant only among the subgroup of unpaid occupation ($\beta = 0.06$; $P = 0.04$).

Table 4. Stratified analysis of the association between quarantine and depressive symptoms by education and occupation.

Association between quarantine and depressive symptoms on subgroups	n	B (CI 95%)	Standardized β	Covariates	P
Education					
Lower education	655	0.84 (0.03 – 1.65)	0.06	Age, sex, spirituality, social support, resilience, quality of life, mental health support, physical exercise	0.04
Higher education or post-graduation	2,120	0.31 (-0.13 – 0.74)	0.02	Age, sex, spirituality, social support, resilience, quality of life, mental health support, physical exercise, chronic disease, ethnicity	0.17
Occupation					
Retired ¹	318	0.55 (-0.61 – 1.71)	0.04	Age, sex spirituality, resilience, quality of life, mental health support, ethnicity	0.35
Paid occupation	1,860	0.26 (-0.18 – 0,7)	0.02	Age, sex spirituality, social support, resilience, quality of life, mental health support, physical exercise, chronic disease	0.25
Unpaid occupation ²	597	1.06 (0.06 – 2.07)	0.06	Age, sex, spirituality, social support, resilience, quality of life, mental health support, physical exercise	0.04

Legends: CI = confidence interval; ¹ Due to disability or length of services; ² Housekeepers, students, and no occupation (not retire

DISCUSSION

Our study showed that quarantine length longer than 30 days, female sex, young age, and chronic diseases were associated with depressive symptoms. Spirituality, support social, resilience, quality of life, and physical exercise were protective against depressive symptoms during the COVID-19 quarantine. In addition, we found that quarantine among people with a lower level of education had a greater association with depressive symptoms when compared to those with a higher level of education. Also, quarantine among people with an unpaid occupation (students, domestic workers, and unemployed - not retired) had a greater association with depressive symptoms.

We examined a period that we considered to be the pandemic's initial stage. There were 3,320 deaths from coronavirus in the Brazil when we finished the data collection. The data were collected approximately 2 months after the first registered case of COVID-19 and a month after the first death was registered in the country (14).

In this study, most participants were female, mainly white, married or had a steady partner, had a paid occupation, and had a post-graduate education. An Italian online survey with 2,766 participants showed that female sex, negative affect, and detachment were associated with higher levels of depression during the COVID-19 pandemic (15). In a cross-sectional study on China's general population, females were found to suffer a greater psychological impact from the pandemic outbreak, as well as higher levels of depression (16).

The average age of individuals in this study was 42 years, and the average age of depressed individuals was 37 years. Older age had a positive impact on depressive symptoms, as younger individuals had higher levels of depression. Online studies from Turkey, Spain, and China showed similar results but with smaller sample sizes (17)(18)(19). Marital status also had a significant role in our results. We found that single individuals had higher levels of depression, followed by those who were separated or divorced, and those who were married or had a steady partner (20).

Health professionals comprised a significant percentage of the sample (nearly 30%) in both the depressed and non-depressed group. Studies on Chinese health professionals have also shown that depressive symptoms and other emotional symptoms occurred among the first health professionals who had contact with COVID-19 patients (21). The length of experience in a health profession also seems to have an influence. A study that tested resilience among Chinese health professionals showed lower levels among new staff compared to experienced ones (22). An online survey was carried out with 2,182 Chinese health professionals and compared non-medical health professionals with medical health professionals. Medical health professionals had a higher prevalence of insomnia, anxiety, and depression. However, the scale that evaluated depression consisted of only 2 items (PHQ-2) (23).

Chronic disease history was also associated with depressive symptoms in our study, which was also found in a Spanish study (24). Our data showed that higher age had a negative impact on depressive symptoms, as younger individuals showed higher levels of depression. This finding supports previous studies (25)(26)(27). Marital status also had a significant role in our results. We found that single individuals had higher levels of depression, followed by separated or divorced individuals and those who were married or had a steady partner (28).

Quarantine length greater than 30 days had a positive association with depressive symptoms. A longer quarantine could potentially be associated with

depression in a number of ways. As a developing country, many workers in Brazil have informal jobs or jobs with incomes that depend on daily work. Also, lasting social isolation and changes in social roles and daily activities could also mediate this association

We found that the quarantine's impact on depressive symptoms was higher among individuals with lower levels of education, thus supporting the hypothesis of economic mediation of this association. Also, we hypothesize that a higher-educated person could have more opportunities and more resources to deal with a longer quarantine period. The quarantine's effect on depressive symptoms was also higher among individuals with unpaid occupations, but this association was not observed among those who had a paid occupation or were retired (due to disability or length of service). An Italian study showed that unemployment was associated with higher levels of depression, and young age and the need to leave for work were associated with higher levels of stress (29).

Our study contributes new data that has not been previously described in the literature to our knowledge. Ethnicity had statistically significant associations in our study. We found that non-white individuals had higher levels of depressive symptoms than white individuals. In addition, people who practiced physical exercise had lower levels of depression than those who did not. Individuals receiving support for mental health had higher levels of depressive symptoms than those who were not, which was probably due to reverse causality. Greater spirituality, social support, and quality of life were negatively associated with depressive symptoms. This is congruent with current literature since systematic reviews report associations of lower levels of depression with higher levels of spirituality (30)(31), and quality of life (32).

Our study has some limitations. This is a cross-sectional study that examined the initial period of the pandemic, so our data are limited to that period. Furthermore, as a cross-sectional study, it is susceptible to reverse causality bias, and causal relationships cannot be inferred in regard to whether the factors are protective or are only associated. Due to limited resources and the time sensitivity of the COVID-19 outbreak, we adopted a snowball sampling strategy. This strategy was not based on random sample selection, and the study population did not reflect the actual pattern of the general population.

Our study did not allow us to collect contact details and personal information from respondents due to ethical requirements of anonymity and confidentiality. Therefore, it was not possible to conduct a prospective study with the same participants and schedule an intervention focused on public mental health. There was an over-sampling of health professionals and post-graduates, leading to selection bias. As a result, the conclusions are less generalizable to the entire population, especially for the less educated. Another limitation is that self-reported levels of psychological impact cannot always be aligned with assessments by mental health professionals. Likewise, respondents may have provided socially desirable responses in terms of satisfaction with the health information received and precautionary measures.

Furthermore, several publications from around the world (33) recommend that governments provide clear and impartial information with the aim of lessening the impact on the population's mental health during the period of social isolation. However, Brazil is experiencing a political crisis in addition to the health crisis created by pandemic. Hence, other non-measured variables related to quarantine, such as local policy, could

have contributed to worse effects on mental health, in addition to the effects of the pandemic. Future studies could better elucidate this issue.

Despite these limitations, this study provides valuable information on depressive symptoms during the early stage of the COVID-19 outbreak in Brazil. Our results could be used as a historical reference since the pandemic will last much longer than initially presumed, and mental health problems probably will persist even after its complete control. Most importantly, our findings could directly inform the development of psychological interventions that could minimize depressive symptoms during the COVID-19 outbreak and provide a baseline for assessing prevention, control, and treatment efforts during the remainder of the epidemic, which was still in progress at the time of preparing this article.

CONCLUSION

Our study showed that there was a high prevalence of depression during the initial phase of the COVID-19 outbreak in Brazil. Quarantine longer than 30 days, female sex, young age, and chronic diseases were associated with depressive symptoms. Spirituality, social support, resilience, quality of life, and physical exercise were protective against depressive symptoms during this period. In addition, we found that quarantine had a major impact on depressive symptoms among people with a lower level of education and on individuals with an unpaid occupation. Our findings could be used to formulate psychological interventions to improve mental health during the COVID-19 epidemic.

REFERENCES

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
2. The Lancet. Emerging understandings of 2019-nCoV. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10221):311. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30186-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30186-0)
3. Roujian Lu*, Xiang Zhao*, Juan Li*, Peihua Niu*, Bo Yang*, Honglong Wu*, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao Meng, Ji Wang, Yang WT. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395: 565–7(January):19–21.
4. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–1.
5. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–60.
6. Brazil. Ministry of Health – COVID19 – Coronavirus Panel. 2020; Available from: <https://covid.saude.gov.br/> (Accessed 10 May 2020)
7. Chuanyuan Kanga, Fu Menga, Qiang Fenga, Jing Yuanb, Liang Liuc, LiaXub, Shuran Yanga, Yujun Weib, Xudong Zhaoa, Jianzhong Yangb 1. Implementation of quarantine in China during the outbreak of COVID-19. *Psychiatry Res*.

- 2020;20(1):135–6.
8. Giubilini A, Douglas T, Maslen H, Savulescu J. Quarantine, isolation and the duty of easy rescue in public health. *Dev World Bioeth.* 2018;18(2):182–9.
 9. Lacey C. Abuse of Quarantine Authority. *J Leg Med.* 2003;24(2):199–214.
 10. Lei L, Huang X, Zhang S, Yang J, Yang L, Xu M. Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit.* 2020;26:1–12.
 11. Mazza C, Ricci E, Biondi S, Colasanti M, Ferracuti S, Napoli C, et al. A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(9):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32370116>
 12. Schmidt S, Mühlan H, Power M. The EUROHIS-QOL 8-item index: Psychometric results of a cross-cultural field study. *Eur J Public Health.* 2006;16(4):420–8.
 13. Lopes CS. Medidas de rede e apoio social no Estudo Pró-Saúde: pré-testes e estudo piloto Social network and social support measures from the Pró-Saúde Study: pre-tests and pilot study. *Cad Saude Publica.* 2001;17(4):887–96.
 14. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5).
 15. Özdin S, Bayrak Özdin Ş. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. *Int J Soc Psychiatry* [Internet]. 2020;20764020927051. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32380879>
 16. Ozamiz-etxebarria N, Dosil-santamaria M, Picaza-gorrochategui M, Idoiaga-mondragon N. Stress , anxiety , and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain Niveles de estrés , ansiedad y depresión en la primera fase del brote del COVID-19 en una muestra recogida en el norte de E. *36(4):1–9.*
 17. Kang L, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *The Lancet Psychiatry.* 2020;7(3):e14.
 18. Cai W, Lian B, Song X, Hou T, Deng G, Li H. A cross-sectional study on mental health among health care workers during the outbreak of Corona Virus Disease 2019. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2020;51:102111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102111>
 19. Zhang WR, Wang K, Yin L, Zhao WF, Xue Q, Peng M, et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychother Psychosom.* 2020;100053(45).
 20. Huang Y, Zhao N. Mental health burden for the public affected by the COVID-19 outbreak in China: Who will be the high-risk group? *Psychol Heal Med* [Internet]. 2020;00(00):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1754438>
 21. Wang Y, Di Y, Ye J, Wei W. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in

- some regions of China. *Psychol Heal Med*. 2020;8506.
22. Braam AW, Koenig HG. Religion, spirituality and depression in prospective studies: A systematic review. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;257(June):428–38. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.063>
 23. Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B, Ma R, Johnson S. Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: A systematic review. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):1–16.
 24. Johnston KM, Powell LC, Anderson IM, Szabo S, Cline S. The burden of treatment-resistant depression: A systematic review of the economic and quality of life literature. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;242:195–210. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.06.045>
 25. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, McIntyre RS, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;(April):0–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>
 26. The Lancet. COVID-19 in Brazil: “So what?” *Lancet* [Internet]. 2020;395(10235):1461. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31095-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31095-3)

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Esta tese teve como objetivo avaliar algumas variáveis biopsicossociais associadas com Depressão em diferentes contextos. O objetivo inicial deste projeto de pesquisa era priorizar o componente biológico da Depressão Grave em comparação com outros transtornos psiquiátricos graves. No entanto, com a pandemia de COVID-19, houve a necessidade de considerar também o entendimento de variáveis psicossociais relacionadas aos sintomas depressivos no âmbito coletivo.

Aspectos biológicos da Depressão foram avaliados no contexto de uma internação psiquiátrica. Foi utilizado como referencial teórico a teoria inflamatória dos transtornos mentais, comparando com Transtorno de Humor Bipolar e Esquizofrenia, além de indivíduos saudáveis. Os fatores inflamatórios foram avaliados sob a perspectiva da gravidade do quadro psiquiátrico. Os marcadores inflamatórios foram avaliados longitudinalmente neste estudo.

Aspectos psicossociais dos sintomas depressivos foram avaliados na população geral no contexto da fase inicial da pandemia de COVID-19. Foram avaliados fatores psicossociais preditores e protetivos para sintomas depressivos. Apesar de não ter sido estudado diretamente a atividade inflamatória neste estudo, entende-se que estressores psicossociais podem desencadear resposta inflamatória nos indivíduos. Os fatores preditivos e protetores foram avaliados transversalmente neste estudo.

O artigo 1 objetivou avaliar fatores biológicos (inflamatórios) na Depressão Grave, comparando com subgrupos de outras Doenças Mentais Graves, como Esquizofrenia e Transtorno de Humor Bipolar. Os três principais achados deste estudo são os seguintes: 1) houve aumento do citocinas inflamatórias em todos os subgrupos (Depressão Maior, Depressão Bipolar, Mania e Esquizofrenia) em comparação com controles saudáveis e não houve diferença estatística entre os diferentes subgrupos; 2) houve redução de IL-2 e IL-6 no subgrupo Depressão Maior ao final do tratamento hospitalar; e 3) todos os pacientes internados com Doenças Mentais Graves apresentaram melhora clínica ao final do tratamento hospitalar. Este estudo corrobora a hipótese de que pacientes com Depressão Maior apresentam alterações inflamatórias.

Esses achados podem contribuir para o aprimoramento das estratégias de tratamento de pacientes deprimidos. Estudos clínicos envolvendo medicações que interferem diretamente na via inflamatória podem ser úteis para novos achados.

Esse estudo (artigo 1) tem duas limitações principais. Primeiro, as amostras são de tamanhos diferentes, com o maior grupo de Depressão tendo o maior tamanho de amostra. Isso pode ter influenciado o achado a ser estatisticamente significativo. Em segundo lugar, não foi estudado qual fator está especificamente associado à diminuição de IL2 e IL6 em pacientes com depressão maior. Porém, existe associação dessa alteração com melhora clínica, ou seja, o tratamento usual interfere na via inflamatória mesmo não sendo um anti-inflamatório. Finalmente, várias interleucinas foram testadas para vários distúrbios, o que pode levar à possibilidade de um erro alfa. Mesmo assim, optou-se por não utilizar nenhuma correção específica para comparações múltiplas em análises estatísticas, tendo em vista o prejuízo que a correção por testes estatísticos múltiplos pode trazer para a pesquisa psiquiátrica.

O artigo 2 objetivou avaliar a prevalência de sintomas depressivos na fase inicial da quarentena de COVID-19 e sua associação com fatores psicossociais. Foi avaliado diferentes variáveis sociodemográficas e conhecidos fatores protetores para depressão, como espiritualidade, suporte social, resiliência e qualidade de vida. Os três principais achados deste estudo são os seguintes: 1) houve uma alta prevalência de depressão durante a fase inicial do surto de COVID-19 no Brasil; 2) o tempo de quarentena superior a 30 dias, sexo feminino, idade jovem e doenças crônicas foram associados a sintomas depressivos. Espiritualidade, suporte social, resiliência, qualidade de vida e exercício físico foram protetores contra sintomas depressivos durante a quarentena da COVID-19; e 3) a quarentena entre pessoas com menor escolaridade teve maior associação com sintomas depressivos quando comparadas àquelas com maior escolaridade e pessoas com ocupação não remunerada (estudantes, trabalhadores domésticos e desempregados - não aposentados) teve maior associação com sintomas depressivos na quarentena. Essas descobertas podem ser usadas para formular intervenções psicossociais para melhorar a saúde mental durante e após a epidemia de COVID-19.

Existem algumas limitações neste estudo (artigo 2). Este é um estudo transversal que examinou o período inicial da pandemia, portanto nossos dados se limitam a esse período. Além disso, por ser um estudo transversal, é suscetível ao viés de causalidade

reversa, não podendo ser inferidas relações causais se os fatores são protetores ou apenas associados. Devido aos recursos limitados e à sensibilidade temporal do surto de COVID-19, adotamos uma estratégia de amostragem em bola de neve. Essa estratégia não se baseou na seleção aleatória da amostra e a população do estudo não refletiu o padrão real da população em geral. Além disso, existem outros fatores de proteção que não foram incluídos neste estudo. O uso de máscara facial durante uma pandemia, por exemplo, pode ser tanto um fator de risco quanto um fator de proteção para a saúde mental dependendo da cultura

A Depressão é uma doença altamente prevalente, complexa, heterogênea, de difícil tratamento e sem um referencial teórico que explica sua fisiopatologia de forma consistente e abrangente na atualidade. Entender a Depressão de forma ampla pode facilitar sua compressão e evitar reducionismos. A teoria serotoninérgica da Depressão ganhou destaque nos últimos anos na pesquisa psiquiátrica e no direcionamento do tratamento dessa condição, no entanto vem perdendo força com estudos recentes. O modelo biopsicossocial é forma de englobar diferentes causas compreendendo a complexidade desse transtorno e valorizando de forma mais equitativa seus diferentes fatores causais. A teoria inflamatória da Depressão pode ser um direcionamento para o entendimento desse transtorno e descoberta de tratamentos futuros, principalmente para casos de maior gravidade. Intervenções psicossociais específicas, no âmbito populacional, podem diminuir os sintomas depressivos em determinadas situações de crise, como na pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS

- Abdallah, C. G., Jiang, L., de Feyter, H. M., Fasula, M., John Krystal, A. H., Rothman, D. L., Mason, G. F., & Sanacora, G. (2014). Glutamate Metabolism in Major Depressive Disorder. In *Am J Psychiatry* (Vol. 171).
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Amorim, P. (2002). Mini international neuropsychiatric interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(3), 106–115. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>
- Anjum, S., Qusar, M. M. A. S., Shahriar, M., Islam, S. M. A., Bhuiyan, M. A., & Islam, Md. R. (2020). Altered serum interleukin-7 and interleukin-10 are associated with drug-free major depressive disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 204512532091665.
<https://doi.org/10.1177/2045125320916655>
- Antonelli-Salgado, T., Monteiro, G. M. C., Marcon, G., Roza, T. H., Zimerman, A., Hoffmann, M. S., Cao, B., Hauck, S., Brunoni, A. R., & Passos, I. C. (2021). Loneliness, but not social distancing, is associated with the incidence of suicidal ideation during the COVID-19 outbreak: a longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 290, 52–60. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.044>
- Anttila, V., Bulik-Sullivan, B., Finucane, H. K., Walters, R. K., Bras, J., Duncan, L., Escott-Price, V., Falcone, G. J., Gormley, P., Malik, R., Patsopoulos, N. A., Ripke, S., Wei, Z., Yu, D., Lee, P. H., Turley, P., Grenier-Boley, B., Chouraki, V., Kamatani, Y., ... Neale, B. M. (2018). Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*, 360(6395).
<https://doi.org/10.1126/science.aap8757>
- Arthur, A., Savva, G. M., Barnes, L. E., Borjian-Borojny, A., Denning, T., Jagger, C., Matthews, F. E., Robinson, L., Brayne, C., The Cognitive Function, Green, E., Gao, L., Barnes, R., Baldwin, C., Comas-Herrera, A., Forster, G., Harrison, S., Ince, P. G., McKeith, I. G., ... Woods, B. (2020). Changing prevalence and treatment of depression among older people over two decades. *British Journal of Psychiatry*, 216(1), 49–54. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.193>
- Barbosa, I. G., Machado-Vieira, R., Soares, J. C., & Teixeira, A. L. (2014). The immunology of bipolar disorder. *NeuroImmunoModulation*, 21(2–3), 117–122. <https://doi.org/10.1159/000356539>
- Baumeister, D., Akhtar, R., Ciufolini, S., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2016). Childhood trauma and adulthood inflammation: A meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Molecular Psychiatry*, 21(5), 642–649. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.67>
- Baumeister, D., Lightman, S. L., & Pariante, C. M. (2014). The interface of stress and the HPA axis in behavioural phenotypes of mental illness. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 18, 13–24.
https://doi.org/10.1007/7854_2014_304

- Baumeister, D., Russell, A., Piarante, C. M., & Mondelli, V. (2014). Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors. In *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* (Vol. 49, Issue 6, pp. 841–849). Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG. <https://doi.org/10.1007/s00127-014-0887-z>
- Bebbington, P. E., Claudia Cooper, Frcp., Sarah Minot, Mrcp., Traolach Brugha, Mrcp. S., Rachel Jenkins, Frcp., Howard Meltzer, Frcp., & Dennis, M. (2009). Suicide Attempts, Gender, and Sexual Abuse: Data From the 2000 British Psychiatric Morbidity Survey. In *Am J Psychiatry* (Vol. 166).
- Berger, A. (2000). Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? *BMJ*, *321*(7258), 424–424. <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.321.7258.424>
- Blackburn, E. H. (2000). Telomere states and cell fates. In *NATURE* (Vol. 408). www.nature.com/53
- Blackburn, E. H., Greider, C. W., & Szostak, J. W. (2006). *Telomeres and telomerase: the path from maize, Tetrahymena and yeast to human cancer and aging*. <http://www.nature.com/naturemedicine>
- Braam, A. W., & Koenig, H. G. (2019). Religion, spirituality and depression in prospective studies: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *257*(June), 428–438. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.063>
- Brazil. (2020). *Ministry of Health – COVID19 – Coronavirus Panel*. <https://covid.saude.gov.br/> (Accessed 10 May 2020)
- Brietzke, E., Stertz, L., Fernandes, B. S., Kauer-Sant’Anna, M., Mascarenhas, M., Escosteguy Vargas, A., Chies, J. A., & Kapczinski, F. (2009). Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *116*(3), 214–217. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.12.001>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Hu, C., Iwata, N., Karam, A. N., Kaur, J., Kostyuchenko, S., Lépine, J.-P., Levinson, D., Matschinger, H., Medina Mora, M. E., Oakley Browne, M., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2011). *Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode*. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/90>
- Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., & Goldman-mellor, S. J. (2015). The p Factor : One General Psychopathology Factor in the. *Clin Psychol Sci*, *2*(2), 119–137. <https://doi.org/10.1177/2167702613497473>.The
- Castaño-Ramírez, O. M., Sepúlveda-Arias, J. C., Duica, K., Díaz Zuluaga, A. M., Vargas, C., & López-Jaramillo, C. (2018). Inflammatory Markers in the Staging of Bipolar Disorder: A Systematic Review of the Literature. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, *47*(2), 119–128. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.01.004>
- Cattaneo, A., Gennarelli, M., Uher, R., Breen, G., Farmer, A., Aitchison, K. J., Craig, I. W., Anacker, C., Zunsztain, P. A., McGuffin, P., & Piarante, C. M. (2013). Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: Differentiating between baseline “predictors” and longitudinal “targets.” *Neuropsychopharmacology*, *38*(3), 377–385. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.191>

- Chang, C., Hayes, R. D., Broadbent, M., Fernandes, A. C., Lee, W., Hotopf, M., & Stewart, R. (2010). *All-cause mortality among people with serious mental illness (SMI), substance use disorders , and depressive disorders in southeast London : a cohort study.*
- Chang, C. K., Hayes, R. D., Perera, G., Broadbent, M. T. M., Fernandes, A. C., Lee, W. E., Hotopf, M., & Stewart, R. (2011). Life expectancy at birth for people with serious mental illness and other major disorders from a secondary mental health care case register in London. *PLoS ONE*, *6*(5).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019590>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, *391*(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Coelho, R., Viola, T. W., Walss-Bass, C., Brietzke, E., & Grassi-Oliveira, R. (2014). Childhood maltreatment and inflammatory markers: A systematic review. In *Acta Psychiatrica Scandinavica* (Vol. 129, Issue 3, pp. 180–192).
<https://doi.org/10.1111/acps.12217>
- Compton, W. M., Kevin Conway, M. P., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2006). Changes in the Prevalence of Major Depression and Comorbid Substance Use Disorders in the United States. In *Am J Psychiatry* (Vol. 163).
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomedica*, *91*(1), 157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008a). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 9, Issue 1, pp. 46–56). <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008b). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 9, Issue 1, pp. 46–56). <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, *67*(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. In *Neuron* (Vol. 102, Issue 1, pp. 75–90). Cell Press.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
- Edwards, V. J., Holden, G. W., Felitti, V. J., & Anda, R. F. (2003). Relationship Between Multiple Forms of Childhood Maltreatment and Adult Mental Health in Community Respondents: Results From the Adverse Childhood Experiences Study. In *Am J Psychiatry* (Vol. 160, Issue 8).
<http://ajp.psychiatryonline.org>
- Elkis, H., & Romano, F. (1996). Translation and adaption of the Brief Psychiatric Rating Scale-anchored version (BPRS-A). *J Bras Psiquiatr*, *45*, 43–49.

- Endicott, J. (1976). The Global Assessment Scale. *Archives of General Psychiatry*, 33(6), 766. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1976.01770060086012>
- Engel, G. (1992). How much longer must medicine's science be bound by a seventeenth world view? *Psychother Psychosom*, 57, 3–16.
- Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196, 129–136.
- Fee, C., Banasr, M., & Sibille, E. (2017). Somatostatin-Positive Gamma-Aminobutyric Acid Interneuron Deficits in Depression: Cortical Microcircuit and Therapeutic Perspectives. In *Biological Psychiatry* (Vol. 82, Issue 8, pp. 549–559). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.024>
- Fernandes, B. S., Berk, M., Turck, C. W., Steiner, J., & Gonçalves, C. A. (2014). Decreased peripheral brain-derived neurotrophic factor levels are a biomarker of disease activity in major psychiatric disorders: A comparative meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 19(7), 749–751. <https://doi.org/10.1038/mp.2013.172>
- Ferrari, A. J., Charlson, F. J., Norman, R. E., Patten, S. B., Freedman, G., Murray, C. J. L., Vos, T., & Whiteford, H. A. (2013). Burden of Depressive Disorders by Country, Sex, Age, and Year: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *PLoS Medicine*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001547>
- Freedman, A. M. (1995). The Biopsychosocial Paradigm and the Future of Psychiatry. In *Comprehensive Psychiatry (Official Journal of the American Psychopathological Association)* (Vol. 36, Issue 6).
- Furtado, M., & Katzman, M. A. (2015). Examining the role of neuroinflammation in major depression. In *Psychiatry Research* (Vol. 229, Issues 1–2, pp. 27–36). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.06.009>
- Gallego, J. A., Blanco, E. A., Husain-Krautter, S., Madeline Fagen, E., Moreno-Merino, P., del Ojo-Jiménez, J. A., Ahmed, A., Rothstein, T. L., Lencz, T., & Malhotra, A. K. (2018). Cytokines in cerebrospinal fluid of patients with schizophrenia spectrum disorders: New data and an updated meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 202, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.019>
- Garcia-Toro, M., & Aguirre, I. (2007). Biopsychosocial model in Depression revisited. *Medical Hypotheses*, 68(3), 683–691. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.049>
- Gibney, S. M., & Drexhage, H. A. (2013). Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 8(4), 900–920. <https://doi.org/10.1007/s11481-013-9462-8>
- Giridharan, V. V., Sayana, P., Pinjari, O. F., Ahmad, N., da Rosa, M. I., Quevedo, J., & Barichello, T. (2020). Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: a systematic review. *Molecular Psychiatry*, 25(1), 94–113. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0448-7>
- Goldsmith, D. R., Rapaport, M. H., & Miller, B. J. (2016). A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: Comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molecular Psychiatry*, 21(12), 1696–1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>

- Goodwin, R. D., & Stein, M. B. (2004). Association between childhood trauma and physical disorders among adults in the United States. *Psychological Medicine*, 34(3), 509–520. <https://doi.org/10.1017/S003329170300134X>
- Gordon, K. B., Armstrong, A. W., Han, C., Foley, P., Song, M., Wasfi, Y., You, Y., Shen, Y. K., & Reich, K. (2018). Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(11), 1940–1949. <https://doi.org/10.1111/jdv.15012>
- Grinker, R. R. (1964). *A STRUGGLE FOR ECLECTICISM* 451.
- Guy, W. (1976). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. *Clinical Global Impressions*, 60.
- Haapakoski, R., Mathieu, J., Ebmeier, K. P., Alenius, H., & Kivimäki, M. (2015). Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 49, 206–215. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Hagop S. Akiskal and William T. McKinney, Jr. (1973). Depressive disorders: toward a unified hypothesis. *SCIENCE*, 182, 9–20. PMID: 4199732 DOI: 10.1126/science.182.4107.20
- Harald, B., & Gordon, P. (2012). Meta-review of depressive subtyping models. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 139, Issue 2, pp. 126–140). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.07.015>
- Haroon, E., Daguanno, A. W., Woolwine, B. J., Goldsmith, D. R., Baer, W. M., Wommack, E. C., Felger, J. C., & Miller, A. H. (2018). Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 95, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.026>
- Hartwig, F. P., Borges, M. C., Horta, B. L., Bowden, J., & Davey Smith, G. (2017). Inflammatory biomarkers and risk of schizophrenia: A 2-sample mendelian randomization study. *JAMA Psychiatry*, 74(12), 1226–1233. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3191>
- Huguelet, P., Mohr, S., Jung, V., Gillieron, C., Brandt, P. Y., & Borrás, L. (2007). Effect of religion on suicide attempts in outpatients with schizophrenia or schizo-affective disorders compared with inpatients with non-psychotic disorders. *European Psychiatry*, 22(3), 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.08.001>
- Hyman, S. E. (2010). The diagnosis of mental disorders: The problem of reification. In *Annual Review of Clinical Psychology* (Vol. 6, pp. 155–179). <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091532>
- Ingman, W. V., & Robertson, S. A. (2009). The essential roles of TGFB1 in reproduction. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 20(3), 233–239. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.05.003>
- Johnson, D. L. (1997). Overview of severe mental illness. *Clinical Psychology Review*, 17(3), 247–257. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(97\)00017-2](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(97)00017-2)

- Kapczinski F, Q. J. I. I. et al. (2012). Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos: uma abordagem translacional. *Artmed*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1516444612700235>
- Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2018a). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 335–343. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.167>
- Kappelmann, N., Lewis, G., Dantzer, R., Jones, P. B., & Khandaker, G. M. (2018b). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. *Molecular Psychiatry*, 23(2), 335–343. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.167>
- Kessler, R. C., Berglund, P., Olga Demler, M., Robert Jin, M., Doreen Koretz, M., Merikangas, K. R., John Rush, A., Walters, E. E., & Philip Wang, M. S. (n.d.). *The Epidemiology of Major Depressive Disorder Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. <http://stats.bls.gov/cps/cpstn1.htm>
- Khandaker, G. M., Oltean, B. P., Kaser, M., Dibben, C. R. M., Ramana, R., Jadon, D. R., Dantzer, R., Coles, A. J., Lewis, G., & Jones, P. B. (2018). Protocol for the insight study: A randomised controlled trial of singledose tocilizumab in patients with depression and low-grade inflammation. *BMJ Open*, 8(9), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025333>
- Kim, Y.-K., Jung, H.-G., Myint, A.-M., Kim, H., & Park, S.-H. (2007). Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 104(1–3), 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.018>
- Kleine-Budde, K., Müller, R., Kawohl, W., Bramesfeld, A., Moock, J., & Rössler, W. (2013). The cost of depression - A cost analysis from a large database. *Journal of Affective Disorders*, 147(1–3), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.10.024>
- Knijff, E. M., Nadine, B. M., Kupka, R. W., de Wit, H. J., Ruwhof, C., Akkerhuis, G. W., Nolen, W. A., & Drexhage, H. A. (2007). An imbalance in the production of IL-1 β and IL-6 by monocytes of bipolar patients: Restoration by lithium treatment. *Bipolar Disorders*, 9(7), 743–753. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00444.x>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Maes, M., de Andrade, N. Q., Liu, C. S., Fernandes, B. S., Stubbs, B., Solmi, M., Veronese, N., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2017). Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135(5), 373–387. <https://doi.org/10.1111/acps.12698>
- Köhler, C. A., Freitas, T. H., Stubbs, B., Maes, M., Solmi, M., Veronese, N., de Andrade, N. Q., Morris, G., Fernandes, B. S., Brunoni, A. R., Herrmann, N., Raison, C. L., Miller, B. J., Lanctôt, K. L., & Carvalho, A. F. (2018). Peripheral Alterations in Cytokine and Chemokine Levels After Antidepressant Drug Treatment for Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis. *Molecular Neurobiology*, 55(5), 4195–4206. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0632-1>
- Köhler, O., E. Benros, M., Nordentoft, M., Farkouh, M. E., Iyengar, R. L., Mors, O., & Krogh, J. (2014). Effect of anti-inflammatory treatment on depression,

- depressive symptoms, and adverse effects a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry*, 71(12), 1381–1391. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1611>
- Kunz, M., Ceresér, K. M., Goi, P. D., Fries, G. R., Teixeira, L., Fernandes, B. S., Belmonte-de-abreu, P. S., Anna, M. K., Kapczinski, F., & Gama, C. S. (2010). Serum levels of IL-6, IL-10 and TNF- α in patients with bipolar disorder and schizophrenia: differences in pro- and anti-inflammatory balance. *Revista Brasileira de Psiquiat*, 33, 268–274.
- Lawrence, D., Hancock, K. J., & Kisely, S. (2013). The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: Retrospective analysis of population based registers. *BMJ (Online)*, 346(7909). <https://doi.org/10.1136/bmj.f2539>
- Lei, L., Huang, X., Zhang, S., Yang, J., Yang, L., & Xu, M. (2020). Comparison of Prevalence and Associated Factors of Anxiety and Depression Among People Affected by versus People Unaffected by Quarantine During the COVID-19 Epidemic in Southwestern China. *Medical Science Monitor*, 26, 1–12. <https://doi.org/10.12659/msm.924609>
- Lépine, J. P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(SUPPL.), 3–7. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19617>
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S. M., Lau, E. H. Y., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., ... Feng, Z. (2020). Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- Li, S., Wang, Y., Xue, J., Zhao, N., & Zhu, T. (2020). The impact of covid-19 epidemic declaration on psychological consequences: A study on active weibo users. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(6). <https://doi.org/10.3390/ijerph17062032>
- Lima, A. F. B. da S. L., & Fleck, M. P. de A. (2011). *Quality of life, diagnosis, and treatment of patients with major depression: a prospective cohort study in primary care* *Qualidade de vida, diagnóstico e tratamento de pacientes com depressão maior: uma coorte prospectiva em cuidados primários*.
- LINDA BOOIJ, A. J. WILLEM VAN DER DOES, P. M. JUDITH HAFFMANS, & PHILIP SPINHOVEN. (2005). Acute tryptophan depletion as a model of depressive relapse Behavioural specificity and ethical considerations. *BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY*, 147, 148–154.
- Luppa, M., Heinrich, S., Angermeyer, M. C., König, H. H., & Riedel-Heller, S. G. (2007). Cost-of-illness studies of depression. A systematic review. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 98, Issues 1–2, pp. 29–43). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.07.017>
- Markkula, N., Zitko, P., Peña, S., Margozzini, P., & Retamal C, P. (2017). Prevalence, trends, correlates and treatment of depression in Chile in 2003 to 2010. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 52(4), 399–409. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1346-4>
- Mazza, C., Ricci, E., Biondi, S., Colasanti, M., Ferracuti, S., Napoli, C., & Roma, P. (2020). A Nationwide Survey of Psychological Distress among Italian People

- during the COVID-19 Pandemic: Immediate Psychological Responses and Associated Factors. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijerph17093165>
- Mclaren, N. (1998). A critical review of the biopsychosocial model. In *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* (Vol. 32).
- Medzhitov, R., & Janeway, C. A. (1997). *Innate Immunity: Minireview The Virtues of a Nonclonal System of Recognition*. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80412-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80412-2)
- Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., Young, T., Praschak-Rieder, N., Wilson, A. A., & Sylvain Houle, ; (2006). Elevated Monoamine Oxidase A Levels in the Brain An Explanation for the Monoamine Imbalance of Major Depression. In *Arch Gen Psychiatry* (Vol. 63).
- Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009). Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. In *Biological Psychiatry* (Vol. 65, Issue 9, pp. 732–741). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>
- Miller, B. J., Culpepper, N., & Rapaport, M. H. (2014). C-reactive protein levels in schizophrenia: A review and meta-analysis. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses*, 7(4), 223–230. <https://doi.org/10.3371/CSRP.MICU.020813>
- Min, J. A., Jung, Y. E., Kim, D. J., Yim, H. W., Kim, J. J., Kim, T. S., Lee, C. U., Lee, C., & Chae, J. H. (2013). Characteristics associated with low resilience in patients with depression and/or anxiety disorders. *Quality of Life Research*, 22(2), 231–241. <https://doi.org/10.1007/s11136-012-0153-3>
- Misiak, B., Bartoli, F., Carrà, G., Małecka, M., Samochowiec, J., Jarosz, K., Banik, A., & Stańczykiewicz, B. (2020). Chemokine alterations in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 88(January), 870–877. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.013>
- Mitchell, K. J. (2012). What is complex about complex disorders? *Genome Biology*, 13(237). <https://doi.org/10.1038/mp.2011.65>
- Modabbernia, A., Taslimi, S., Brietzke, E., & Ashrafi, M. (2013). Cytokine alterations in bipolar disorder: A meta-analysis of 30 studies. *Biological Psychiatry*, 74(1), 15–25. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.007>
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Mørch, R. H., Dieset, I., Færden, A., Hope, S., Aas, M., Nerhus, M., Gardsjord, E. S., Haram, M., Falk, R. S., Joa, I., Morken, G., Agartz, I., Aukrust, P., Djurovic, S., Melle, I., Ueland, T., & Andreassen, O. A. (2017). Persistent increase in TNF and IL-1 markers in severe mental disorders suggests trait-related inflammation: a one year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(4), 400–408. <https://doi.org/10.1111/acps.12783>
- Moreira-Almeida, A., Lotufo Neto, F., & Koenig, H. G. (2006). Religiousness and mental health: a review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 28(3). <https://doi.org/10.1590/s1516-44462006000300018>

- Moreno-Agostino, D., Wu, Y. T., Daskalopoulou, C., Hasan, M. T., Huisman, M., & Prina, M. (2021). Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 281, pp. 235–243). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>
- Mosqueiro, B. P., da Rocha, N. S., & Fleck, M. P. D. A. (2015). Intrinsic religiosity, resilience, quality of life, and suicide risk in depressed inpatients. *Journal of Affective Disorders*, 179, 128–133. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.03.022>
- Müller, N. (2014). Immunology of major depression. *NeuroImmunoModulation*, 21(2–3), 123–130. <https://doi.org/10.1159/000356540>
- Munkholm, K., Braüner, J. V., Kessing, L. V., & Vinberg, M. (2013). Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 47(9), 1119–1133.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.018>
- Murphy, J. M., Laird, N. M., Monson, R. R., Sobol, A. M., & Leighton, A. H. (n.d.). *A 40-Year Perspective on the Prevalence of Depression The Stirling County Study*.
- Nassir Ghaemi, S. (2009a). The rise and fall of the biopsychosocial model. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 195, Issue 1, pp. 3–4).
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.063859>
- Nassir Ghaemi, S. (2009b). The rise and fall of the biopsychosocial model. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 195, Issue 1, pp. 3–4).
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.063859>
- NINH. (1987). Toward a model plan for a comprehensive, community-based mental health system. *U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration*.
- Nuernberg, G. L. (2016). *Desfechos clínicos e BDNF em pacientes com doença mental grave durante internação psiquiátrica em hospital geral*.
- Nuernberg, G. L., Baeza, F. L., Fleck, M. P., & Rocha, N. S. (2016). Outcomes of inpatients with severe mental illness: A naturalistic descriptive study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 38(2), 141–147. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1643>
- O’dushlaine, C., Rossin, L., Lee, P. H., Duncan, L., Parikshak, N. N., Newhouse, S., Ripke, S., Neale, B. M., Purcell, S. M., Posthuma, D., Nurnberger, J. I., Lee, S. H., Faraone, S. V., Perlis, R. H., Mowry, B. J., Thapar, A., Goddard, M. E., Witte, J. S., Absher, D., ... Breen, G. (2015). Psychiatric genome-wide association study analyses implicate neuronal, immune and histone pathways. *Nature Neuroscience*, 18(2), 199–209.
<https://doi.org/10.1038/nn.3922>
- Oliveira, S. E. S. de, von Hohendorff, J., Muller, J. de L., Bandeira, D. R., Koller, S. H., Fleck, M. P. de A., & Trentini, C. M. (2013). *Associations between self-perceived quality of life and socio-demographic, psychosocial, and health variables in a group of elderly*.
- Ortiz-Dominguez, A., Hernandez, M. E., Berlanga, C., Gutiérrez-Mora, D., Moreno, J., Heinze, G., & Pavón, L. (2007). Immune variations in bipolar disorder: Phasic differences. *Bipolar Disorders*, 9(6), 596–602.
<https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00493.x>

- Osborn, D. P. J., Levy, G., Nazareth, I., Petersen, I., Islam, A., & King, M. B. (2007). Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. *Archives of General Psychiatry*, *64*(2), 242–249. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.2.242>
- Osimo, E. F., Pillinger, T., Rodriguez, I. M., Khandaker, G. M., Pariante, C. M., & Howes, O. D. (2020). Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain, Behavior, and Immunity*, *87*(January), 901–909. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.010>
- Østergaard, S. D., Jensen, S. O. W., & Bech, P. (2011). The heterogeneity of the depressive syndrome: When numbers get serious. In *Acta Psychiatrica Scandinavica* (Vol. 124, Issue 6, pp. 495–496). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01744.x>
- Panzini, R. G., Mosqueiro, B. P., Zimpel, R. R., Bandeira, D. R., Rocha, N. S., & Fleck, M. P. (2017). Quality-of-life and spirituality. *International Review of Psychiatry*, *29*(3), 263–282. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1285553>
- Papadimitriou, G. N. (2017). The “Biopsychosocial Model”: 40 years of application in Psychiatry. *Journal of Interprofessional Care*, *ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ*, *28*(1), 109–110. <https://doi.org/10.3109/13561828909043606>
- Parabiaghi, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., Lasalvia, A., & Leese, M. (2006). Severe and persistent mental illness: A useful definition for prioritizing community-based mental health service interventions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *41*(6), 457–463. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0048-0>
- Pariante, C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European Neuropsychopharmacology*, *27*(6), 554–559. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>
- Parker, G., Paterson, A., McCraw, S., Friend, P., & Hong, M. (2013). Do practitioners managing mood disorders work to a sub-typing or a “one size fits all” model? *Australasian Psychiatry*, *21*(1), 17–21. <https://doi.org/10.1177/1039856212465776>
- Patten, S. B., Williams, J. V. A., Dina, ;, Lavorato, H., Kirsten, ;, Fiest, M., Andrew, ;, Bulloch, G. M., & Wang, J. (2015). The Prevalence of Major Depression Is Not Changing. In *The Canadian Journal of Psychiatry* (Vol. 60, Issue 1). www.TheCJP.ca
- Paul Gilbert. (1984). *Depression: From Psychology to Brain State*. NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Ltd.
- Peña-Vargas, C., Armaiz-Peña, G., & Castro-Figueroa, E. (2021). A biopsychosocial approach to grief, depression, and the role of emotional regulation. In *Behavioral Sciences* (Vol. 11, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/BS11080110>
- Pettersson, E., Lichtenstein, P., Larsson, H., Song, J., Agrawal, A., Borglum, A. D., Bulik, C. M., Daly, M. J., Davis, L. K., Demontis, D., Edenberg, H. J., Grove, J., Gelernter, J., Neale, B. M., Pardiñas, A. F., Stahl, E., Walters, J. T. R., Walters, R., Sullivan, P. F., ... Polderman, T. J. C. (2019). Genetic influences on eight

- psychiatric disorders based on family data of 4 408 646 full and half-siblings, and genetic data of 333 748 cases and controls. *Psychological Medicine*, 49(7), 1166–1173. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002039>
- Peyrot, W. J., Milaneschi, Y., Abdellaoui, A., Sullivan, P. F., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. J. H. (2014). Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *British Journal of Psychiatry*, 205(2), 113–119. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.143081>
- Potvin, S., Stip, E., Sepehry, A. A., Gendron, A., Bah, R., & Kouassi, E. (2008). Inflammatory Cytokine Alterations in Schizophrenia: A Systematic Quantitative Review. *Biological Psychiatry*, 63(8), 801–808. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.09.024>
- Primo de Carvalho Alves, L., & Sica da Rocha, N. (2019). The harm of adjusting for multiple statistical testing in psychiatric research. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 5(2), 1–3. <https://doi.org/10.1111/acps.13103>
- Primo de Carvalho Alves, L., & Sica da Rocha, N. (2020). Different cytokine patterns associate with melancholia severity among inpatients with major depressive disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 10, 204512532093792. <https://doi.org/10.1177/2045125320937921>
- Prince, M., Patel, V., Saxena, S., Maj, M., Maselko, J., Phillips, M. R., & Rahman, A. (2007). No health without mental health. *Lancet*, 370(9590), 859–877. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61238-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61238-0)
- Purcell, S. M., Wray, N. R., Stone, J. L., Visscher, P. M., O'Donovan, M. C., Sullivan, P. F., Ruderfer, D. M., McQuillin, A., Morris, D. W., O'Gdushlaine, C. T., Corvin, A., Holmans, P. A., O'Gdonovan, M. C., MacGregor, S., Gurling, H., Blackwood, D. H. R., Craddock, N. J., Gill, M., Hultman, C. M., ... Sklar, P. (2009). Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 460(7256), 748–752. <https://doi.org/10.1038/nature08185>
- Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). Depression in cancer: New developments regarding diagnosis and treatment. In *Biological Psychiatry* (Vol. 54, Issue 3, pp. 283–294). Elsevier Inc. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00413-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00413-X)
- Raison, C. L., Rutherford, R. E., Woolwine, B. J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D. F., Haroon, E., & Miller, A. H. (2013a). A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *Archives of General Psychiatry*, 70(1), 31–41. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>
- Raison, C. L., Rutherford, R. E., Woolwine, B. J., Shuo, C., Schettler, P., Drake, D. F., Haroon, E., & Miller, A. H. (2013b). A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *Archives of General Psychiatry*, 70(1), 31–41. <https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.4>
- Reininghaus, U., Dutta, R., Dazzan, P., Doody, G. A., Fearon, P., Lappin, J., Heslin, M., Onyejiaka, A., Donoghue, K., Lomas, B., Kirkbride, J. B., Murray, R. M., Croudace, T., Morgan, C., & Jones, P. B. (2015). Mortality in schizophrenia and other psychoses: A 10-year follow-up of the ÆsOP first-episode cohort.

- Schizophrenia Bulletin*, 41(3), 664–673.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu138>
- Reiser, M. F. (1980). *Implications of a Biopsychosocial Model for Research in Psychiatry*.
- Ripke, S., Neale, B. M., Corvin, A., Walters, J. T. R., Farh, K. H., Holmans, P. A., Lee, P., Bulik-Sullivan, B., Collier, D. A., Huang, H., Pers, T. H., Agartz, I., Agerbo, E., Albus, M., Alexander, M., Amin, F., Bacanu, S. A., Begemann, M., Belliveau, R. A., ... O'Donovan, M. C. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511(7510), 421–427.
<https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Rosenblat, J. D., Kakar, R., Berk, M., Kessing, L. v, Vinberg, M., Baune, B. T., Mansur, R. B., Brietzke, E., Goldstein, B. I., & McIntyre, R. S. (2016). Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 18(2), 89–101.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12373>
- Rosmarin, D. H., Bigda-Peyton, J. S., Kertz, S. J., Smith, N., Rauch, S. L., & Björgvinsson, T. (2013). A test of faith in God and treatment: The relationship of belief in God to psychiatric treatment outcomes. *Journal of Affective Disorders*, 146(3), 441–446. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.030>
- Rot, M. A. H., Mathew, S. J., & Charney, D. S. (2009). Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. In *CMAJ. Canadian Medical Association Journal* (Vol. 180, Issue 3, pp. 305–313). Canadian Medical Association.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.080697>
- Roth, M. (2001). Unitary or binary nature of classification of depressive illness and its implications for the scope of manic depressive disorder. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 64). www.elsevier.com/locate/jadMillennialreview
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., Zimmer, T., Thiel, V., Janke, C., Guggemos, W., Seilmaier, M., Drosten, C., Vollmar, P., Zwirgmaier, K., Zange, S., Wölfel, R., & Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England Journal of Medicine*, 382(10), 970–971.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Roujian Lu*, Xiang Zhao*, Juan Li*, Peihua Niu*, Bo Yang*, Honglong Wu*, Wenling Wang, Hao Song, Baoying Huang, Na Zhu, Yuhai Bi, Xuejun Ma, Faxian Zhan, Liang Wang, Tao Hu, Hong Zhou, Zhenhong Hu, Weimin Zhou, Li Zhao, Jing Chen, Yao Meng, Ji Wang, Yang, W. T. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*, 395: 565–7(January), 19–21.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Ruggeri, M., Leese, M., Thornicroft, G., Bisoffi, G., & Tansella, M. (2000). Definition and prevalence of severe and persistent mental illness. *British Journal of Psychiatry*, 177(AUG.), 149–155.
<https://doi.org/10.1192/bjp.177.2.149>
- Rush, A. J., Fava, M., Wisniewski, S. R., Lavori, P. W., Trivedi, M. H., Sackeim, H. A., Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Quitkin, F. M., Kashner, T. M., Kupfer, D. J., Rosenbaum, J. F., Alpert, J., Stewart, J. W., McGrath, P. J., Biggs, M. M., Shores-Wilson, K., Lebowitz, B. D., Ritz, L., & Niederehe, G. (2004).

- Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): Rationale and design. *Controlled Clinical Trials*, 25(1), 119–142.
[https://doi.org/10.1016/S0197-2456\(03\)00112-0](https://doi.org/10.1016/S0197-2456(03)00112-0)
- Rutten, B. P. F., Hammels, C., Geschwind, N., Menne-Lothmann, C., Pishva, E., Schruers, K., van den Hove, D., Kenis, G., van Os, J., & Wichers, M. (2013). Resilience in mental health: Linking psychological and neurobiological perspectives. In *Acta Psychiatrica Scandinavica* (Vol. 128, Issue 1, pp. 3–20).
<https://doi.org/10.1111/acps.12095>
- Sachs-Ericsson, N., Kendall-Tackett, K., & Hernandez, A. (2007). Childhood abuse, chronic pain, and depression in the National Comorbidity Survey. *Child Abuse and Neglect*, 31(5), 531–547. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2006.12.007>
- Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: An emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63–77.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Schildkraut, J. J., & Kety, S. S. (1967). *Biogenic Amines and Emotion Pharmacological studies suggest a relationship between brain biogenic amines and affective state* (Vol. 156).
- Schmidt, F. M., Schröder, T., Kirkby, K. C., Sander, C., Suslow, T., Holdt, L. M., Teupser, D., Hegerl, U., & Himmerich, H. (2016). Pro- and anti-inflammatory cytokines, but not CRP, are inversely correlated with severity and symptoms of major depression. *Psychiatry Research*, 239, 85–91.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.052>
- Schuster, M. A., Stein, B. D., Jaycox, L. H., Collins, R. L., Marshall, G. N., Elliott, M. N., Zhou, A. J., Kanouse, D. E., Morrison, J. L., & Berry, S. H. (2001). Special Report A NATIONAL SURVEY OF STRESS REACTIONS AFTER THE SEPTEMBER 11, 2001, TERRORIST ATTACKS. In *N Engl J Med* (Vol. 345, Issue 20).
www.nejm.org
- Silva, M. T., Galvao, T. F., Martins, S. S., & Pereira, M. G. (2014). Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: A systematic review and meta-analysis. In *Revista Brasileira de Psiquiatria* (Vol. 36, Issue 3, pp. 262–270). Associação Brasileira de Psiquiatria. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1294>
- Sommer, I. E., de Witte, L., Begemann, M., & Kahn, R. S. (2012). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: Ready for practice or a good start? A meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(4), 414–419.
<https://doi.org/10.4088/JCP.10r06823>
- Southwick, S. M., & Charney, D. S. (2012). The science of resilience: Implications for the prevention and treatment of depression. In *Science* (Vol. 338, Issue

- 6103, pp. 79–82). American Association for the Advancement of Science.
<https://doi.org/10.1126/science.1222942>
- Spitzer, R. L. (2001a). *Values and Assumptions in the Development of DSM-III and DSM-III-R: An Insider's Perspective and a Belated Response to Sadler, Hulgus, and Agich's "On Values in Recent American Psychiatric Classification."*
- Spitzer, R. L. (2001b). *Values and Assumptions in the Development of DSM-III and DSM-III-R: An Insider's Perspective and a Belated Response to Sadler, Hulgus, and Agich's "On Values in Recent American Psychiatric Classification."*
- Strober, B., Gooderham, M., de Jong, E. M. G. J., Kimball, A. B., Langley, R. G., Lakdawala, N., Goyal, K., Lawson, F., Langholff, W., Hopkins, L., Fakharzadeh, S., Srivastava, B., & Menter, A. (2018). Depressive symptoms, depression, and the effect of biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *Journal of the American Academy of Dermatology*, 78(1), 70–80. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.051>
- Strous, R. D., & Shoenfeld, Y. (2006). Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: A comprehensive model updated and revisited. *Journal of Autoimmunity*, 27(2), 71–80.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.07.006>
- Stuart, M. J., & Baune, B. T. (2014). Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: A systematic review of biomarker studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42, 93–115. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.001>
- Szebeni, A., Szebeni, K., DiPeri, T., Chandley, M. J., Crawford, J. D., Stockmeier, C. A., & Ordway, G. A. (2014). Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: Potential role of oxidative stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1579–1589.
<https://doi.org/10.1017/S1461145714000698>
- Taylor, M. A., & Fink, M. (2008). Restoring melancholia in the classification of mood disorders. In *Journal of Affective Disorders* (Vol. 105, Issues 1–3, pp. 1–14). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.05.023>
- The Lancet. (2020). Emerging understandings of 2019-nCoV. *The Lancet*, 395(10221), 311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30186-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30186-0)
- THE WHOQOL GROUP. (1995). THE WORLD HEALTH ORGANIZATION QUALITY OF LIFE ASSESSMENT (WHOQOL): POSITION PAPER FROM THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Soc. Sci. Med.*, 41(10 pp), 1403–1409.
- Tomasik, J., Rahmoune, H., Guest, P. C., & Bahn, S. (2016). Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 176(1), 3–13.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.025>
- Uher, R., & Zwickler, A. (2017). *Etiology in psychiatry: embracing the reality of poly-gene-environmental causation of mental illness.*
- Valkanova, V., & Ebmeier, K. P. (2013). Vascular risk factors and depression in later life: A systematic review and meta-analysis. In *Biological Psychiatry* (Vol. 73, Issue 5, pp. 406–413).
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.028>
- Valkanova, V., Ebmeier, K. P., & Allan, C. L. (2013). CRP, IL-6 and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. In *Journal of*

- Affective Disorders* (Vol. 150, Issue 3, pp. 736–744). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.06.004>
- Vancampfort, D., Stubbs, B., Mitchell, A. J., de Hert, M., Wampers, M., Ward, P. B., Rosenbaum, S., & Correll, C. U. (2015). Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry, 14*(3), 339–347.
<https://doi.org/10.1002/wps.20252>
- Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J. A., Abdalla, S., Aboyans, V., Abraham, J., Ackerman, I., Aggarwal, R., Ahn, S. Y., Ali, M. K., Almazroa, M. A., Alvarado, M., Anderson, H. R., Anderson, L. M., ... Murray, C. J. L. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet, 380*(9859), 2163–2196. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61729-2)
- Weinberger, A. H., Gbedemah, M., Martinez, A. M., Nash, D., Galea, S., & Goodwin, R. D. (2018). Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: Widening disparities in vulnerable groups. *Psychological Medicine, 48*(8), 1308–1315. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002781>
- Wichers, M., & Maes, M. (2002). The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. In *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Vol. 5, Issue 4, pp. 375–388).
<https://doi.org/10.1017/S1461145702003103>
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013a). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 37*(10), 2331–2371.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013b). The neurobiology of depression and antidepressant action. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 37, Issue 10, pp. 2331–2371).
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.12.007>
- Wittenberg, G. M., Stylianou, A., Zhang, Y., Sun, Y., Gupta, A., Jagannatha, P. S., Wang, D., Hsu, B., Curran, M. E., Khan, S., Vértes, P. E., Cardinal, R., Richardson, S., Leday, G., Freeman, T., Hume, D., Regan, T., Wu, Z., Pariante, C., ... Drevets, W. C. (2020). Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Molecular Psychiatry, 25*(6), 1275–1285. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0471-8>
- Wray, N. R., Ripke, S., Mattheisen, M., Trzaskowski, M., Byrne, E. M., Abdellaoui, A., Adams, M. J., Agerbo, E., Air, T. M., Andlauer, T. M. F., Bacanu, S. A., Bækvad-Hansen, M., Beekman, A. F. T., Bigdeli, T. B., Binder, E. B., Blackwood, D. R. H., Bryois, J., Buttenschøn, H. N., Bybjerg-Grauholm, J., ... Sullivan, P. F. (2018). Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics, 50*(5), 668–681. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0090-3>
- Xiong, J., Lipsitz, O., Nasri, F., Lui, L. M. W., Gill, H., Phan, L., Chen-Li, D., Iacobucci, M., Ho, R., Majeed, A., & McIntyre, R. S. (2020). Impact of COVID-19

pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 277(July), 55–64.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>

Yang, J. J., Wang, N., Yang, C., Shi, J. Y., Yu, H. Y., & Hashimoto, K. (2015). Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. In *Biological Psychiatry* (Vol. 77, Issue 3, pp. e19–e20). Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.021>

Zunsain, P. A., Anacker, C., Cattaneo, A., Choudhury, S., Musaelyan, K., Myint, A. M., Thuret, S., Price, J., & Pariante, C. M. (2012). Interleukin-1 β : A new regulator of the kynurenine pathway affecting human hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 37(4), 939–949.

<https://doi.org/10.1038/npp.2011.277>

ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA 1

ANEXO A – PROTOCOLO DE PESQUISA

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Avaliação e Seguimento de Pacientes com
Doença Mental Severa
(GPPG 10-265)

NOME DO PACIENTE
NÚMERO DE PROTOCOLO
DATA DA INCLUSÃO

BOLSISTAS

1.13. Sabe ler e escrever? 1 sim 2 Não 666 não quer informar 777 sem condições responder

1.13. Repetência escolar: 1 sim 2 não 666 não quer informar 777 sem condições responder
 anos repetidos

● 1.15. Endereço :

● 1.16. Cidade: CEP: -

1.17. Telefone para contato: 1- celular

2- convencional

PESSOA DE REFERÊNCIA:

TELEFONE:

1.18. **Peso** atual (medido): Kg **Altura** (medida): cm

1.19. Menor peso da vida adulta (acima 18 anos) Kg Idade:

555 Não sabe 666 Prefere não responder 777 sem condições de responder

1.20. Maior peso ao longo da vida: Kg Idade:

555 Não sabe 666 Prefere não responder 777 sem condições de responder

1.21. Mudança no tamanho da roupa antes e depois do tratamento psiquiátrico:

1 sim 1 Aumento 2 Redução

2 não

555 não sei 666 não quer informar 777 sem condições de responder

2. Características da Doença

● 2.1 Diagnóstico Atual (CID):

ESCREVER POR EXTENSO: _____

2.2. Idade que recebeu diagnóstico médico: anos 555 Não sabe 666 Não quer informar 777 sem condições de responder

2.3. 1º diagnóstico recebido:

ESCREVER POR EXTENSO: _____

555 Não sabe 666 Não quer informar 777 sem condições de responder

- 7 Atropelamento - jogar-se diante de veículo em movimento
- 8 Ferimentos auto-inflingidos com arma branca (esfaqueamento), que não cortar os pulsos
- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder
- (se houver mais de um tipo, marcar todos os tipos de tentativa)

3. Hábitos

- 3.1. Tabagismo Passado: 1 sim 2 não
- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

Se sim, tempo de uso : anos

Tabagismo Atual: 1 sim 2 não

- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

Se sim, maços/dia:

3.2. Uso Atual Chá: 1 sim 2 não

Chimarrão: 1 sim 2 não

Café: 1 sim 2 não

3.3 Já usou ou usa drogas de abuso: 1 Sim 2 Não

- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

Se sim, qual?

1 Maconha 1 Uso Atual 2 Uso passado

2 Cocaína 1 Uso Atual 2 Uso passado

3 Crack 1 Uso Atual 2 Uso passado

4 Alucinógeno 1 Uso Atual 2 Uso passado

5 Anfetaminas 1 Uso Atual 2 Uso passado

6 Alcool 1 Uso Atual 2 Uso passado

7 Benzodiazepínico 1 Uso Atual 2 Uso passado

8 Outro. Qual? 1 Uso Atual 2 Uso passado

4. Tratamento Psiquiátrico

4.1. Você já foi submetido a algum tratamento psiquiátrico? 1 Sim 2 Não

- 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

Quais **medicamentos** você tomou para qualquer dos comportamentos/ problemas psiquiátricos?

(Preencher de acordo com códigos em Tabela de Medicamentos Psiquiátricos):

Nº medicação	Uso atual	Dose	Nº medicação	Uso atual	Dose
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	

5. História Familiar de Doença Psiquiátrica:

Filho adotivo? 1 Sim 2 Não 555 Não Sabe 666 não quer informar

777 sem condições de responder

Código para transtorno: 1 – Transtorno Bipolar 2- Depressão 3- Esquizofrenia
4- Ansiedade 5 – Problemas com álcool 6 – Problemas com drogas

Código para desfecho: 1- Tentativas de suicídio 2- Suicídio completo 3-Internação psiquiátrica 4- Uso de medicação psiquiátrica

MARCAR SE SEM HISTÓRIA FAMILIAR DE TRANSTORNO PSQUIÁTRICO

Se sim:

1 Mãe Transtorno: Desfecho:

2 Pai Transtorno: Desfecho:

3 Irmãos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

4 Avó/Avó Materno Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

5 Avó/Avó Paterno Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

6 Tios Maternos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

7 Tios Paternos Quantos afetados? Transtorno: Desfecho:

6. Fatores relacionados ao sexo feminino

(Obs: codificar para sexo masculino: 888- não se aplica)

6.1. Gravidez atual? 1 Sim 2 Não 555 Não Sabe 666 não quer informar

777 sem condições de responder

6.2. Uso atual de método anticoncepcional: 1 sim 2 não 555 Não Sabe 666 não quer informar 777 sem condições de responder

Se sim, Qual (is): 1 Anticoncepcional oral (pílula) 2 DIU

3 Camisinha 4 Diafragma 5 coito interrompido 6 L.Tubária

7 Vasectomia do marido 8 tabelinha 9 Anticoncepcional Injetável

10 outro, qual:

6.3. Gestações:

6.4. Partos Normais:

6.5. Partos cesáreos:

6.6. Abortos: Espontâneos

Provocados

6.7. Menopausa: 1 sim 2 não 555 Não Sabe 666 não quer informar
 777 sem condições de responder

Se sim, idade: anos.

6.8. Terapia de Reposição Hormonal (atual): 1 sim 2 não 555 Não Sabe
 666 não quer informar 777 sem condições de responder

7. Desenvolvimento

7.1. Qual a idade da sua mãe quando você nasceu? (marque 555 se não souber)

7.2. Durante a sua gestação sua mãe fez uso de
 Medicamentos? 1 sim 2 não 555 não sei 666 não quer informar
 777 sem condições de responder

Se sim, qual?

Drogas? 1 sim 2 não 555 não sei 666 não quer informar
 777 sem condições de responder

Se sim, qual?

Cigarro? 1 sim 2 não 555 não sei 666 não quer informar
 777 sem condições de responder

Álcool? 1 sim 2 não 555 não sei 666 não quer informar
 777 sem condições de responder

7.3. Seu parto foi 1 normal 2 cesareana 555 não sei 666 não quer informar
 777 sem condições de responder

7.4.: Você teve algum atraso no desenvolvimento? (sentar, caminhar, falar)
 1 sim 2 não 555 não sei 666 não quer informar 777 sem condições
 de responder

8. Moradia:

Vive: 1 Sozinho 2 Com familiares (exceto esposa/o) 3 Em pensionato
 4 Em instituição Qual?

5 Com esposo(a) ou companheiro (a) 6 Morador de Rua 7 Outro. Qual:

Classificação Económica

1. Posse de Itens

	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em Cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada Mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de Pó	0	1	1	1	1
Máquina de Lavar	0	1	1	1	1
Vídeo Cassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

2. Grau de Instrução do chefe da família

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

Classe:

- 1 A1 (30-34) 2 A2 (25-29) 3 B1 (21-24) 4 B2 (17-20)
 5 C (11-16) 6 D (6-10) 7 E (0-5)

Impressão do avaliador:

- 1 Entrevista fácil: paciente informa bem em relação a datas e fatos
 2 Entrevista média: paciente informa bem alguns aspectos, mas não outros, menos de metade das informações são de prontuário ou do familiar
 3 Entrevista difícil: paciente informa pouco, maioria das informações obtidas de prontuário ou familiar
 4 Entrevista muito difícil: paciente não informa quase nada, baixa confiabilidade das informações
 5 Entrevista impossível – informações apenas de terceiros.

NÚMERO DE INTERNAÇÕES PSQUIÁTRICAS NO HCPA: NÚMERO TOTAL DE INTERNAÇÕES NO HCPA:

Hospital de Clínicas de Porto Alegre Serviço de Psiquiatria Unidade de Internação Psiquiátrica ALTA	Protocolo n°
--	--------------

Data do preenchimento:

Data da alta:

Entrevistador:

1. Identificação

● 1.1 Prontuário HCPA:

● 1.2 Nome Completo:

1.3 Peso atual (medido): Kg 1.4 Altura (medida): cm

1.4 Mudança no tamanho da roupa antes e depois do tratamento psiquiátrico durante internação:

1 sim 2 não 555 não sei 666 não quer informar 777 sem condições de responder

1.5 Se sim: 1 AUMENTO 2 REDUÇÃO

2. Características da Doença

● 2.2 Tempo de internação: dias

● 2.3 Tipo de internação 1 voluntária
 2 involuntária

● 2.4 Motivo da internação 1 Risco de agressão 2 Risco de suicídio 3 Risco Moral

4 Risco ao Patrimônio 5 Elucidação Diagnóstica 6 Outros (Especifique)

7 Plora dos sintomas

(ATENÇÃO: marcar se houver mais de um motivo)

3.1 Diagnóstico na alta (CID):

ESCREVER POR EXTENSO: _____

555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

3.2 DIAGNÓSTICO SECUNDÁRIO (CID):

ESCREVER POR EXTENSO: _____

555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

4.1 Realizou ECT nessa internação: 1 sim 2 não

4.2 Se sim, quantas sessões:

5.1 Tentativa de suicídio nessa internação: 1 sim 2 não

5.2 Se sim vezes

5.3 Tipo tentativa: 1 Arma de fogo 2 Enforcamento 3 Cortar pulsos

4 Medicação 5 Pular de local alto

6 Outro

7 Atropelamento - jogar-se diante de veículo em movimento

8 Ferimentos auto-inflingidos com arma branca (esfaqueamento), que não cortar os pulsos

555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

(MARCAR SE MAIS DE UMA OPÇÃO)

6. Tratamento Psiquiátrico

6.1 Quais medicamentos você tomou durante a internação ?

Nº medicação	Uso atual	Dose	Nº medicação	Uso atual	Dose
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	
	1 Sim 2 Não			1 Sim 2 Não	

7.1 Levando em consideração o problema que lhe trouxe a tratamento, em relação a seu estado na baixa, você está:

9 pior 1 Igual 2 Melhor 555 Não sabe 666 Prefere não informar

777 Sem condições de responder

8.1 Você voltará a morar no mesmo lugar em que vivia antes da internação?

1 Sim 2 Não 555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

8.2 Onde? 1 pensão 2 institucionalização 3 irá morar com outro familiar

4 outro – qual?

555 Não sabe 666 Prefere não informar 777 Sem condições de responder

NOVO TELEFONE PARA CONTATO, SE DIFERENTE DO DA BAIXA:

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
Psiquiatria
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Avaliação e Seguimento de Pacientes
com Doença Mental Severa
(GPPG 10-265)**

NOME DO PACIENTE

NÚMERO DE PROTOCOLO

DATA DE INCLUSÃO

BAIXA		ALTA	
MINI		MINI	
HAM-A		HAM-A	
HAM-D		HAM-D	
YMRS		YMRS	
BPRS		BPRS	
CGI		CGI	
GAF		GAF	
CIRS		CIRS	
TCI		TCI	

RESIDENTES

MINI 5.0.0 / Versão Brasileira / DSM-IV / Atual

Nome do(a) entrevistado(a): _____	Número do protocolo: _____
Data de nascimento: _____	Hora de início da entrevista: _____
Nome do(a) entrevistador(a): _____	Hora do fim da entrevista: _____
Data da entrevista: _____	Duração total da entrevista: _____

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV	ICD-10
A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
	Recorrente	<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recorrente	F33.x
EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCOLÍCAS (opcional)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Single 296.30-296.36 Recurrent	F32.x F33.x
B TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
	Passado	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1
C RISCO DE SUICÍDIO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	realizar	acabar
	Risco: 1. Baixo ... Médio ... Alto	<input type="checkbox"/>		
D EPISÓDIO MANÍACO F31.9	Atual	<input type="checkbox"/>	296.00-296.05	F30.x
	Passado	<input type="checkbox"/>		
EPISÓDIO HIPOMANÍACO F31.9F34.0	Atual	<input type="checkbox"/>	296.80-296.89	F31.8
	Passado	<input type="checkbox"/>		
E TRANSTORNO DE PÂNICO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.01/300.21F40.01-F41.0	
	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		
F AGORAFOBIA	Atual	<input type="checkbox"/>	300.22	F40.00
G FOBIA SOCIAL	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.23	F40.1
H TRANSTORNO OBSESSIVO-COMPULSIVO (TOC)	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	300.3	F42.8
I TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO	Atual (Último mês)	<input type="checkbox"/>	309.81	F43.1
J DEPENDÊNCIA DE ALCÓOL	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	303.9	F10.2x
	ABUSO DE ALCÓOL (Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	303.00	F10.1
K DEPENDÊNCIA DE SUBSTÂNCIA (Não álcool)	(Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	304.00-303.90-305.20-309	F11.04-F19.1
	ABUSO DE SUBSTÂNCIA (Não álcool) (Últimos 12 meses)	<input type="checkbox"/>	304.00-303.90-305.20-309	F11.04-F19.1
L SÍNDROME PSICÓTICA	Vida inteira	<input type="checkbox"/>		
	Atual	<input type="checkbox"/>		
TRANSTORNO DO HUMOR COM CARACTERÍSTICAS PSICÓTICAS	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	296.24	F32.3/F33.3
M ANOREXIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.1	F50.0
N BULIMIA NERVOSA	Atual (Últimos 3 meses)	<input type="checkbox"/>	307.51	F50.2
	ANOREXIA NERVOSA, TIPO COMPULSÃO PERIÓDICA PURGATIVO	Atual	307.1	F50.0
O TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA	Atual (Últimos 6 meses)	<input type="checkbox"/>	300.02	F41.1
P TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTI-SOCIAL (opcional)	Vida inteira	<input type="checkbox"/>	301.7	F60.2

M.I.N.I. 5.0.0 versão Portuguesa / DSM IV / Actual (Agosto de 1999)

INICIAIS:	DATA:
Nº PROTOCOLO:	
ENTREVISTADOR:	

MINI 5.0.0 Versão Brasileira/ DSM-IV/ Atual (Junho/2002)

A - EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR
PÁGINA 3

A1	NÃO	SIM	1
A2	NÃO	SIM	2
	→	SIM	
A3 a	NÃO	SIM	3
A3 b	NÃO	SIM	4
A3 c	NÃO	SIM	5
A3 d	NÃO	SIM	6
A3 e	NÃO	SIM	7
A3 f	NÃO	SIM	8
A3 g	NÃO	SIM	9
A4	NÃO	SIM	
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL			
A5 a	→	SIM	10
A5 b	NÃO	SIM	11
	NÃO	SIM	
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECENTE			

A' - EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (MANTENDO) SIGMA 1

A6 a	NÃO	SIM	12
A6 b	NÃO	SIM	13
	→	SIM	
A7 a	NÃO	SIM	14
A7 b	NÃO	SIM	15
A7 c	NÃO	SIM	16
A7 d	NÃO	SIM	17
A7 e	NÃO	SIM	18
A7 f	NÃO	SIM	19
	NÃO	SIM	
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Atípicas Atuais			

B - TRANSCURSO DISTÂNCIA
PÁGINA 5

B1	→	SIM	20
	NÃO	SIM	
B2	NÃO	SIM	21
B3 a	NÃO	SIM	22
B3 b	NÃO	SIM	23
B3 c	NÃO	SIM	24
B3 d	NÃO	SIM	25
B3 e	NÃO	SIM	26
B3 f	NÃO	SIM	27
	→	SIM	
B4	NÃO	SIM	28
	NÃO	SIM	
TRANSCURSO DISTÂNCIA ATUAL			

C - RISCO DE SUICÍDIO SIGMA 6

C1	NÃO	SIM	1
C2	NÃO	SIM	2
C3	NÃO	SIM	6
C4	NÃO	SIM	10
C5	NÃO	SIM	10
C6	NÃO	SIM	10
RISCO DE SUICÍDIO ATUAL			
1-5 pontos: Baixo			
6-9 pontos: Moderado			
>10 pontos: Alto			

B - EPISÓDIO HIPOMANIACO
PÁGINA 7

D1 a	NÃO	SIM	1
D1 b	NÃO	SIM	3
D2 a	NÃO	SIM	3
D2 b	NÃO	SIM	4
	→	SIM	
D3 a	NÃO	SIM	5
D3 b	NÃO	SIM	6
D3 c	NÃO	SIM	7
D3 d	NÃO	SIM	8
D3 e	NÃO	SIM	9
D3 f	NÃO	SIM	10
D3 g	NÃO	SIM	11
	→	SIM	
D4	NÃO	SIM	12
	NÃO	SIM	
EPISÓDIO HIPOMANIACO			
Atual <input type="checkbox"/>			
Passado <input type="checkbox"/>			
	NÃO	SIM	
EPISÓDIO MANIACO			
Atual <input type="checkbox"/>			
Passado <input type="checkbox"/>			

E - TRANSTORNO DE PÂNICO PÁGINA 9			F - AGORA FURIA PÁGINA 10			H - T. OBSSIVO-COMPULSIVO PÁGINA 12			I - T. STRESSE PÓS-TRAUMÁTICO PÁGINA 13			J - DEPENDÊNCIA/ABUSO DE ALCÓOL PÁGINA 14			K - DEPENDÊNCIA/ABUSO DE SUBSTÂNCIAS PÁGINA 15								
E1 a	→	SIM	F1	NÃO	SIM	19	H1	NÃO	SIM	I1	→	SIM	1	J1	→	SIM	1	K1	→	SIM			
E1 b	→	SIM	F2	NÃO	SIM	20	H2	NÃO	SIM	I2	→	SIM	2	J2 a	NÃO	SIM	2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					
E2	→	SIM	NÃO SIM TRANSTORNO DE PÂNICO sem especificação ATUAL			H3	NÃO	SIM	I3 b	NÃO	SIM	3	J2 b	NÃO	SIM	3	K2 a				NÃO	SIM	1
E3	NÃO	SIM	4	NÃO SIM TRANSTORNO DE PÂNICO com Agorafobia ATUAL			H4	NÃO	SIM	I3 c	NÃO	SIM	4	J2 c	NÃO	SIM	4	K2 b	NÃO	SIM	2		
E4 a	NÃO	SIM	5	NÃO SIM AGORA FURIA sem história de Transtorno do Pânico ATUAL			H5	→	SIM	I3 d	NÃO	SIM	5	J2 d	NÃO	SIM	5	K2 c	NÃO	SIM	3		
E4 b	NÃO	SIM	6	6 - FURIA SOCIAL (Transtorno de Ansiedade Social) PÁGINA 11			H6	NÃO	SIM	I3 e	NÃO	SIM	6	J2 e	NÃO	SIM	6	K2 d	NÃO	SIM	4		
E4 c	NÃO	SIM	7	G1			→	SIM	1	I3 f	NÃO	SIM	7	J2 f	NÃO	SIM	7	K2 e	NÃO	SIM	5		
E4 d	NÃO	SIM	8	G2			→	SIM	2	I4 a	NÃO	SIM	8	J3 a	NÃO	SIM	8	K2 f	NÃO	SIM	6		
E4 e	NÃO	SIM	9	G3			→	SIM	3	I4 b	NÃO	SIM	9	J3 b	NÃO	SIM	9	K3 a	NÃO	SIM	8		
E4 f	NÃO	SIM	10	G4			→	SIM	4	I4 c	NÃO	SIM	10	J3 c	NÃO	SIM	10	K3 b	NÃO	SIM	9		
E4 g	NÃO	SIM	11	NÃO SIM TRANSTORNO OBSSIVO-COMPULSIVO ATUAL			I			→	SIM	I4 d	NÃO	SIM	11	J3 d	NÃO	SIM	11	K3 c	NÃO	SIM	10
E4 h	NÃO	SIM	12	FURIA SOCIAL (Transtorno de Ansiedade Social) PÁGINA 11			I			→	SIM	I4 e	NÃO	SIM	12	J3 e	NÃO	SIM	12	K3 d	NÃO	SIM	11
E4 i	NÃO	SIM	13	NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL			I			→	SIM	I4 f	NÃO	SIM	13	NÃO SIM ABUSO DE ALCÓOL ATUAL			K3 a	NÃO	SIM	8	
E4 j	NÃO	SIM	14	NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL			I			→	SIM	I4 g	NÃO	SIM	14	NÃO SIM ABUSO DE SUBSTÂNCIAS ATUAL			K3 b	NÃO	SIM	9	
E4 k	NÃO	SIM	15	NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL			I			→	SIM	I4 h	NÃO	SIM	15	NÃO SIM ABUSO DE SUBSTÂNCIAS ATUAL			K3 c	NÃO	SIM	10	
E4 l	NÃO	SIM	16	NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL			I			→	SIM	I4 i	NÃO	SIM	16	NÃO SIM ABUSO DE SUBSTÂNCIAS ATUAL			K3 d	NÃO	SIM	11	
E4 m	NÃO	SIM	17	NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL			I			→	SIM	I4 j	NÃO	SIM	17	NÃO SIM ABUSO DE SUBSTÂNCIAS ATUAL			Espelhar!				
E5	NÃO	SIM	18	NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL			I			→	SIM	I4 k	NÃO	SIM	18	NÃO SIM ABUSO DE SUBSTÂNCIAS ATUAL			Espelhar!				
E6	NÃO	SIM	19	NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL			I			→	SIM	I4 l	NÃO	SIM	19	NÃO SIM ABUSO DE SUBSTÂNCIAS ATUAL			Espelhar!				
E7	NÃO	SIM	20	NÃO SIM TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO ATUAL			I			→	SIM	I4 m	NÃO	SIM	20	NÃO SIM ABUSO DE SUBSTÂNCIAS ATUAL			Espelhar!				

L - TRANSTORNO PSICÓTIKA PÁGINA 17					M - ANOREXIA NERVOSA PÁGINA 18					N - BULIMIA NERVOSA PÁGINA 20					O - T. ANOREXIA GERALIZADA PÁGINA 21									
L1 a	NÃO	SIM	SIM	1	L17 a	NÃO	SIM	SIM	13	M1	NÃO	SIM	SIM	1	N1	NÃO	SIM	SIM	8	O1	NÃO	SIM	SIM	1
L1 b	NÃO	SIM	SIM	2	L17 b	NÃO	SIM	SIM	14	M2	NÃO	SIM	SIM	2	N2	NÃO	SIM	SIM	9	O1 b	NÃO	SIM	SIM	2
L2 a	NÃO	SIM	SIM	3	L18 a	NÃO	SIM	SIM	15	M3	NÃO	SIM	SIM	3	N3	NÃO	SIM	SIM	10	O1 c	NÃO	SIM	SIM	3
L2 b	NÃO	SIM	SIM	4	L18 b	NÃO	SIM	SIM	16	M3 a	NÃO	SIM	SIM	4	N4	NÃO	SIM	SIM	11	O2	NÃO	SIM	SIM	4
L3 a	NÃO	SIM	SIM	5	L19 a	NÃO	SIM	SIM	17	M3 b	NÃO	SIM	SIM	5	N5	NÃO	SIM	SIM	12	O3 a	NÃO	SIM	SIM	5
L3 c	NÃO	SIM	SIM	6	L19 b	NÃO	SIM	SIM	17	M3 c	NÃO	SIM	SIM	6	N6	NÃO	SIM	SIM	13	O3 b	NÃO	SIM	SIM	6
L4 a	NÃO	SIM	SIM	7	L11	NÃO	SIM	SIM	17	M4	NÃO	SIM	SIM	7	N7	NÃO	SIM	SIM	14	O3 c	NÃO	SIM	SIM	7
L4 b	NÃO	SIM	SIM	8	L11	NÃO	SIM	SIM	17	M5	NÃO	SIM	SIM	8	N8	NÃO	SIM	SIM	15	O3 d	NÃO	SIM	SIM	8
L5 a	NÃO	SIM	SIM	9	L12	NÃO	SIM	SIM	17	M6	NÃO	SIM	SIM	9	N9	NÃO	SIM	SIM	16	O3 e	NÃO	SIM	SIM	9
L5 b	NÃO	SIM	SIM	10	L12	NÃO	SIM	SIM	17	M6 a	NÃO	SIM	SIM	10	N10	NÃO	SIM	SIM	17	O3 f	NÃO	SIM	SIM	10
L6 a	NÃO	SIM	SIM	11	L13 a	NÃO	SIM	SIM	18	M6 b	NÃO	SIM	SIM	11	N11	NÃO	SIM	SIM	18	O3 g	NÃO	SIM	SIM	11
L6 b	NÃO	SIM	SIM	12	L13 b	NÃO	SIM	SIM	18	M6 c	NÃO	SIM	SIM	12	N12	NÃO	SIM	SIM	19	O3 h	NÃO	SIM	SIM	12
					L13 c	NÃO	SIM	SIM	18	M6 d	NÃO	SIM	SIM	13	N13	NÃO	SIM	SIM	20	O3 i	NÃO	SIM	SIM	13
					L13 d	NÃO	SIM	SIM	18	M6 e	NÃO	SIM	SIM	14	N14	NÃO	SIM	SIM	21	O3 j	NÃO	SIM	SIM	14
										M6 f	NÃO	SIM	SIM	15	N15	NÃO	SIM	SIM	22	O3 k	NÃO	SIM	SIM	15
										M6 g	NÃO	SIM	SIM	16	N16	NÃO	SIM	SIM	23	O3 l	NÃO	SIM	SIM	16
										M6 h	NÃO	SIM	SIM	17	N17	NÃO	SIM	SIM	24	O3 m	NÃO	SIM	SIM	17
										M6 i	NÃO	SIM	SIM	18	N18	NÃO	SIM	SIM	25	O3 n	NÃO	SIM	SIM	18
										M6 j	NÃO	SIM	SIM	19	N19	NÃO	SIM	SIM	26	O3 o	NÃO	SIM	SIM	19
										M6 k	NÃO	SIM	SIM	20	N20	NÃO	SIM	SIM	27	O3 p	NÃO	SIM	SIM	20
										M6 l	NÃO	SIM	SIM	21	N21	NÃO	SIM	SIM	28	O3 q	NÃO	SIM	SIM	21
										M6 m	NÃO	SIM	SIM	22	N22	NÃO	SIM	SIM	29	O3 r	NÃO	SIM	SIM	22
										M6 n	NÃO	SIM	SIM	23	N23	NÃO	SIM	SIM	30	O3 s	NÃO	SIM	SIM	23
										M6 o	NÃO	SIM	SIM	24	N24	NÃO	SIM	SIM	31	O3 t	NÃO	SIM	SIM	24
										M6 p	NÃO	SIM	SIM	25	N25	NÃO	SIM	SIM	32	O3 u	NÃO	SIM	SIM	25
										M6 q	NÃO	SIM	SIM	26	N26	NÃO	SIM	SIM	33	O3 v	NÃO	SIM	SIM	26
										M6 r	NÃO	SIM	SIM	27	N27	NÃO	SIM	SIM	34	O3 w	NÃO	SIM	SIM	27
										M6 s	NÃO	SIM	SIM	28	N28	NÃO	SIM	SIM	35	O3 x	NÃO	SIM	SIM	28
										M6 t	NÃO	SIM	SIM	29	N29	NÃO	SIM	SIM	36	O3 y	NÃO	SIM	SIM	29
										M6 u	NÃO	SIM	SIM	30	N30	NÃO	SIM	SIM	37	O3 z	NÃO	SIM	SIM	30
										M6 v	NÃO	SIM	SIM	31	N31	NÃO	SIM	SIM	38					
										M6 w	NÃO	SIM	SIM	32	N32	NÃO	SIM	SIM	39					
										M6 x	NÃO	SIM	SIM	33	N33	NÃO	SIM	SIM	40					
										M6 y	NÃO	SIM	SIM	34	N34	NÃO	SIM	SIM	41					
										M6 z	NÃO	SIM	SIM	35	N35	NÃO	SIM	SIM	42					
															N36	NÃO	SIM	SIM	43					
															N37	NÃO	SIM	SIM	44					
															N38	NÃO	SIM	SIM	45					
															N39	NÃO	SIM	SIM	46					
															N40	NÃO	SIM	SIM	47					
															N41	NÃO	SIM	SIM	48					
															N42	NÃO	SIM	SIM	49					
															N43	NÃO	SIM	SIM	50					
															N44	NÃO	SIM	SIM	51					
															N45	NÃO	SIM	SIM	52					
															N46	NÃO	SIM	SIM	53					
															N47	NÃO	SIM	SIM	54					
															N48	NÃO	SIM	SIM	55					
															N49	NÃO	SIM	SIM	56					
															N50	NÃO	SIM	SIM	57					
															N51	NÃO	SIM	SIM	58					
															N52	NÃO	SIM	SIM	59					
															N53	NÃO	SIM	SIM	60					
															N54	NÃO	SIM	SIM	61					
															N55	NÃO	SIM	SIM	62					
															N56	NÃO	SIM	SIM	63					
															N57	NÃO	SIM	SIM	64					
															N58	NÃO	SIM	SIM	65					
															N59	NÃO	SIM	SIM	66					
															N60	NÃO	SIM	SIM	67					
															N61	NÃO	SIM	SIM	68					
															N62	NÃO	SIM	SIM	69					
															N63	NÃO	SIM	SIM	70					
															N64	NÃO	SIM	SIM	71					
															N65	NÃO	SIM	SIM	72					
															N66	NÃO	SIM	SIM	73					
															N67	NÃO	SIM	SIM	74					
															N68	NÃO	SIM	SIM	75					
															N69	NÃO	SIM	SIM	76					
															N70	NÃO	SIM	SIM	77					
															N71	NÃO	SIM	SIM	78					
															N72	NÃO	SIM	SIM	79					
															N73	NÃO	SIM	SIM	80					
															N74	NÃO	SIM	SIM	81					
															N75	NÃO	SIM	SIM	82					
															N76	NÃO	SIM	SIM	83					
															N77	NÃO	SIM	SIM	84					
															N78	NÃO	SIM	SIM	85					
															N79	NÃO	SIM	SIM	86					
															N80	NÃO	SIM	SIM	87					
															N81	NÃO	SIM	SIM	88					
															N82	NÃO	SIM	SIM	89					
															N83	NÃO	SIM	SIM	90					
															N84	NÃO	SIM	SIM	91					
															N85	NÃO	SIM	SIM	92					
															N86	NÃO	SIM	SIM	93					
															N87	NÃO	SIM	SIM	94					
															N88	NÃO	SIM	SIM	95					
															N89	NÃO	SIM	SIM	96					
															N90	NÃO	SIM</							

HAMILTON DEPRESSÃO

INICIAIS:

PROTOCOLO:

DATA: / /

- 1. HUMOR DEPRIMIDO** (tristeza, desesperança, inutilidade)
 0 - Ausente.
 1 - Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.
 2 - Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.
 3 - Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
 4 - Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

- 2. SENTIMENTOS DE CULPA**
 0 - Ausente.
 1 - Auto-reprovação; sente que decepcionou os outros.
 2 - Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.
 3 - A doença atual é um castigo.
 4 - Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

- 3. SUICÍDIO**
 0 - Ausente.
 1 - Sente que a vida não vale a pena.
 2 - Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
 3 - Idéias ou gestos suicidas.
 4 - Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

- 4. INSÔNIA INICIAL**
 0 - Sem dificuldades para conciliar o sono.
 1 - Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
 2 - Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

- 5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**
 0 - Sem dificuldades.
 1 - O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
 2 - Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto p/ urinar).

- 6. INSÔNIA TARDIA**
 0 - Sem dificuldades.
 1 - Acorda de madrugada, mas volta a dormir.
 2 - Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

- 7. TRABALHO E ATIVIDADES**
 0 - Sem dificuldades.
 1 - Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempo.
 2 - Perda de interesse por atividades (passatempo ou trabalho) que diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
 3 - Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
 4 - Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

- 8. RETARDO** (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)
 0 - Pensamento e fala normais.
 1 - Leve retardo à entrevista.
 2 - Retardo óbvio à entrevista.
 3 - Entrevista difícil.
 4 - Estupor completo.

- 9. AGITAÇÃO**
 0 - Nenhuma.
 1 - Inquietude.
 2 - Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
 3 - Mexe-se, não consegue sentar quieto.
 4 - Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

- 10. ANSIEDADE PSÍQUICA**
 0 - Sem dificuldade.
 1 - Tensão e irritabilidade subjetivas.
 2 - Preocupação com trivialidades.
 3 - Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
 4 - Medos expressos sem serem inquiridos.

- 11. ANSIEDADE SOMÁTICA**
 Concomitantes fisiológicas de ansiedade, tais como:
 Gastrointestinal (boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação), cardiovasculares (palpitações, cefaléias), respiratórias (hiperventilação, suspiros), frequência urinária, autismo.
 0 - Ausente
 1 - Leve
 2 - Moderada
 3 - Grave
 4 - Incapacitante

- 12. SINTOMAS SONÁTICOS GASTROINTESTINAIS**
 0 - Nenhum.
 1 - Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen.
 2 - Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

- 13. SINTOMAS SONÁTICOS EM GERAL**
 0 - Nenhum
 1 - Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléias, mialgias. Perda de energia e cansaço.
 2 - Qualquer sintoma bem caracterizado e rítido, marcar 2.

- 14. SINTOMAS GÊNICIAIS** (perda de libido, distúrbios menstruais)
 0 - Ausentes
 1 - Leves
 2 - Intensas

- 15. HIPOCONDRIA**
 0 - Ausente
 1 - Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
 2 - Preocupação com a saúde
 3 - Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc.
 4 - Idéias delirantes hipocôndriacas.

- 16. PERDA DE PESO** (Marcar A ou B)
 A) Quando avaliada pela história clínica
 0 - Sem perda de peso.
 1 - Provável perda de peso associada à moléstia atual.
 2 - Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
 3 - Não avaliada.
 B) Avaliada semanalmente pelo pesquisador responsável, quando são feitas alterações reais de peso
 0 - Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
 1 - Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
 2 - Mais de 1 Kg de perda por semana.
 3 - Não avaliada.

- 17. CONSCIÊNCIA**
 0 - Reconhece que está deprimido e doente.
 1 - Reconhece a doença mas atribui-a a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
 2 - Nega estar doente.

TOTAL:

BAIXA

INICIAIS:	DATA:
Nº PROTOCOLO:	
ENTREVISTADOR:	

GAF (pontuar a partir da escala) ()

BPRS	
1.	11.
2.	12.
3.	13.
4.	14.
5.	15.
6.	16.
7.	17.
8.	18.
9.	
10.	TOTAL

CGI – GRAVIDADE
Considerando a sua experiência com este tipo de problema, qual a gravidade da doença deste paciente no momento?
() 1 – Não está doente.
() 2 – Muito leve.
() 3 – Leve.
() 4 – Moderada.
() 5 – Acentuada.
() 6 – Grave.
() 7 – Extremamente grave.

Sistema	Condição Clínica	Pontos
Coração		
Vascular		
Hematopoiético		
Respiratório		
Otorrinolaringológico		
Trato GI superior		
Trato GI inferior		
Fígado		
Rim		
Genito-urinário		
Musculoesquelético/tegumento		
Neurológico		
Endócrino/metabólico/mama		
Doença psiquiátrica		

CIRS (G) Cumulative Illness Rating Scale – GeriatricInstruções: **anote as descrições** dos problemas médicos que justifiquem a pontuação a cada item (se necessário use a página atrás)

Pontuação:

0: sem problema.**1:** problema de média intensidade ou problema passado significativo.**2:** morbidade ou incapacidade aguda ou que necessitem de terapia de primeira linha.**3:** incapacidade severa ou constante ou doença crônica incontrolada.**4:** necessidade de tratamento severo imediato ou extremo ou falência final de órgão ou grave comprometimento funcional.

ALTA

INICIAIS:	DATA:
Nº PROTOCOLO:	
ENTREVISTADOR:	

GAF (pontuar a partir da escala) ()
--

CGI – GRAVIDADE Considerando a sua experiência com este tipo de problema, qual a gravidade da doença deste paciente no momento? <input type="checkbox"/> 1 – Não está doente. <input type="checkbox"/> 2 – Muito leve. <input type="checkbox"/> 3 – Leve. <input type="checkbox"/> 4 – Moderada. <input type="checkbox"/> 5 – Acentuada. <input type="checkbox"/> 6 – Grave. <input type="checkbox"/> 7 – Extremamente grave.
--

BPRS	
1.	11.
2.	12.
3.	13.
4.	14.
5.	15.
6.	16.
7.	17.
8.	18.
9.	
10.	TOTAL

CIRS (G) Cumulative Illness Rating Scale – Geriatric Revisar e incluir patologias diagnosticadas durante internação

ANEXO B – PROTOCOLO DE PESQUISA 2



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Grupo de Pesquisa em Inovações e Intervenções em Qualidade de Vida (I-QoL)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Você participou da primeira fase do projeto de pesquisa sobre: "Avaliação da Qualidade de vida na população em geral brasileira durante a quarentena/isolamento social da epidemia da Covid-19" e manifestou o interesse de participar de novos estudos. Faremos pelo menos mais três fases como está agora. Daqui há 3 meses, 6 meses e 1 ano. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós. 1. Objetivo deste estudo: O objetivo deste estudo é avaliar a qualidade de vida de indivíduos adultos no período do isolamento social devido a epidemia do Coronavírus no Brasil. 2. Explicação dos Procedimentos: Você terá que responder a 5 (três) questionários e escalas psicológicas online durante um tempo aproximado de 25 minutos. 3. Possíveis riscos e desconfortos: Algumas perguntas podem trazer algum desconforto e você tem a liberdade de não respondê-las. Também poderá ter o possível desconforto pelo tempo gasto para responder às escalas psicológicas que deverá ser de, aproximadamente, 25 minutos. 4. Possíveis benefícios deste estudo: Não haverá benefício direto dessa pesquisa. 5. Voluntariedade: A participação no estudo é totalmente voluntária. 6. Custeio: Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos. 7. Direito de Desistência: você tem toda a liberdade de desistir de participar do presente estudo a qualquer momento. 8. Privacidade: os pesquisadores se comprometem em manter a confidencialidade dos dados de identificação pessoal dos participantes, sendo que todas as informações obtidas nesse estudo poderão ser publicadas com finalidade científica, com os resultados divulgados de maneira agrupada, sem a identificação dos indivíduos que participaram do estudo. A pesquisadora responsável é a Prof^a Neusa Sica da Rocha do Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Caso queiram contatar com nossa equipe, isto poderá ser feito pelo telefone 51 3308-5624 ou pelo e-mail grupo-iqol@gmail.com. Essa pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, localizada no 2º andar, sala 2227A, com horário de atendimento das 8h às 17h, de segunda à sexta, fone/fax: 51 3359-7640; e-mail: cep@hcpa.edu.br e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa localizada SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte CEP: 70719-040, Brasília-DF Horário de atendimento on-line: 9h às 18h. Telefone: (61) 3315-5877. e-mail: conep@saude.gov.br, que poderão ser contatados para eventuais esclarecimentos.

* 1. Sendo conhecedor disto:

- Concordo em participar desse estudo.
- Não concordo

* 2. Este formulário tem como alvo pessoas com idade acima de 18 anos. Por favor, confirme sua faixa etária:

- Tenho 18 anos ou mais
- Tenho menos de 18 anos

Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Dados sociodemográficos

1. Sexo

- Masculino
 Feminino

2. Idade

3. Etnia

- Branco
 Não-branco

4. Situação conjugal

- Solteiro
 Casado ou companheiro fixo
 Separado ou divorciado
 Viúvo
 Prefere não informar
 Sem condições de responder

5. Ocupação

- Estudante
- Com ocupação remunerada
- Sem ocupação (não aposentado)
- Dona de casa
- Em auxílio-doença
- Aposentado por tempo serviço
- Aposentado por invalidez
- Sem condições de responder

6. Escolaridade

- Sem escolaridade
- Ensino fundamental incompleto
- Ensino fundamental completo
- Ensino médio incompleto
- Ensino médio completo
- Ensino superior incompleto
- Ensino superior completo
- Pós-graduação
- Não quer informar
- Sem condições de responder

7. Cidade onde mora

8. Você possui alguma religião?

- Sim
- Não

9. Se você possui alguma religião, qual?

10. Desde que começaram as medidas de isolamento social, como você está atualmente?

- Sem sair de casa
- Saio 1 vez por semana
- Saio mais de 1 vez por semana
- Saio todos os dias
- Saio somente para atividades essenciais, como supermercado, farmácia, etc.

11. Se está em isolamento ou houve mudança na sua rotina de sair de casa: há quantos dias?

- Menos ou igual a 30 dias
- De 30 a 60 dias
- De 60 a 90 dias
- Mais de 90 dias

12. Você faz parte de algum dos grupos abaixo? (Pode marcar mais de uma alternativa)

- Sou profissional da saúde
- Tenho doença crônica (diabetes, problemas cardiovasculares, imunossuprimidos, problemas pulmonares)
- Tenho mais de 60 anos
- Estou com COVID-19
- Estou com suspeita de COVID-19
- Tive contato com caso ou suspeito de COVID-19
- Tenho um familiar em grupo de risco para Covid-19
- Tive contato com alguma pessoa que morreu por Covid-19

13. Você está/já esteve em algum acompanhamento de saúde mental? (psicoterapia, atendimento psicológico, atendimento psiquiátrico)

- Sim
- Não

14. Você tem feito alguma atividade física regular desde que começaram as medidas de distanciamento social?

- Sim
- Não

15. Qual a sua faixa de renda? (Considerando o salário mínimo igual a R\$ 1.045)

- Até um salário mínimo
- De um a dois salários mínimos
- De dois a três salários mínimos
- De três a cinco salários mínimos
- De cinco a dez salários mínimos
- Mais de dez salários mínimos
- Não possui renda própria

16. Se você possui renda, houve diminuição no período de quarentena?

- Sim
- Não

17. Você perdeu o emprego durante a pandemia da Covid-19?

Sim

Não

18. Você solicitou o auxílio emergencial do governo brasileiro e, se solicitou, recebeu ele?

Não solicitei

Solicitei, mas não recebi

Solicitei e recebi o auxílio

19. Além de você, quantas pessoas moram na sua casa?

20. Em uma palavra, resuma o que a epidemia representa para você



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Instrumento de qualidade de vida da OMS

As questões seguintes perguntam sobre como você se sente em relação a sua qualidade de vida, saúde e outras áreas de sua vida. Nós estamos perguntando o que você acha de sua vida, tomando como referência as duas últimas semanas.

1. Como você avaliaria sua qualidade de vida?

- Muito ruim
- Ruim
- Nem ruim, nem boa
- Boa
- Muito boa

2. Quão satisfeito(a) você está com sua saúde?

- Muito insatisfeito
- Insatisfeito
- Nem satisfeito, nem insatisfeito
- Satisfeito
- Muito satisfeito

3. Quão satisfeito(a) você está com sua capacidade de desempenhar as atividades do seu dia-a-dia?

- Muito insatisfeito
- Insatisfeito
- Nem satisfeito, nem insatisfeito
- Satisfeito
- Muito satisfeito

4. Quão satisfeito(a) você está consigo mesmo?

- Muito insatisfeito
- Insatisfeito
- Nem satisfeito, nem insatisfeito
- Satisfeito
- Muito satisfeito

5. Quão satisfeito(a) você está com suas relações pessoais (amigos, parentes, conhecidos, colegas)?

- Muito insatisfeito
- Insatisfeito
- Nem satisfeito, nem insatisfeito
- Satisfeito
- Muito satisfeito

6. Quão satisfeito(a) você está com as condições do local onde mora?

- Muito insatisfeito
- Insatisfeito
- Nem satisfeito, nem insatisfeito
- Satisfeito
- Muito satisfeito

7. Você tem energia suficiente para seu dia-a-dia?

- Nada
- Muito pouco
- Mais ou menos
- Bastante
- Extremamente

8. Você tem dinheiro suficiente para satisfazer suas necessidades?

- Nada
- Muito pouco
- Mais ou menos
- Bastante
- Extremamente



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Questionário de Apoio Social - Estudo MOS

As próximas perguntas são sobre aspectos da sua vida com a família e amigos na sua vida pessoal e oportunidades em que as pessoas procuram por outras em busca de companhia, ajuda ou outros tipos de apoio.

1. Com quantos parentes você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (Se for o caso, inclua esposo(a), companheiro(a) ou filhos nesta resposta)

2. Com quantos amigos você se sente à vontade e pode falar sobre quase tudo? (Não inclua esta resposta esposo(a), companheiro(a), filhos ou outros parentes)

3. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém que o ajude se você ficar de cama?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Quase sempre
- Sempre

4. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém para levá-lo ao médico?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Quase sempre
- Sempre

5. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém para divertirem-se juntos?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Quase sempre
- Sempre

6. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém para preparar suas refeições se você não puder prepará-las?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Quase sempre
- Sempre

7. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém para ajudá-lo nas tarefas diárias se você ficar doente?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Quase sempre
- Sempre

8. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém para dar sugestão sobre como lidar com um problema pessoal?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Quase sempre
- Sempre

9. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém que compreenda seus problemas?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Quase sempre
- Sempre

10. Se você precisar, com que frequência você conta com alguém que você ame e faça você se sentir querido?

- Nunca
- Raramente
- Às vezes
- Quase sempre
- Sempre

Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Escala de Resiliência de Connor-Davidson para o Brasil-10 (CD-RISC-10 Brasil)

Quanto as afirmações abaixo são verdadeiras para você, pensando no mês passado? Se algumas dessas situações não ocorreram no mês passado, responda como você acha que teria se sentido se elas tivessem ocorrido.

1. Eu consigo me adaptar quando mudanças acontecem.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

2. Eu consigo lidar com qualquer problema que acontece comigo

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

3. Eu tento ver o lado humorístico das coisas quando estou com problemas.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

4. Ter que lidar com situações estressantes me faz sentir mais forte.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

5. Eu costumo me recuperar bem de uma doença, acidentes e outras dificuldades.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

6. Eu acredito que posso atingir meus objetivos mesmo quando há obstáculos.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

7. Fico concentrado e penso com clareza quando estou sob pressão.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

8. Eu não desanimo facilmente com os fracassos.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

9. Eu me considero uma pessoa forte quando tenho que lidar com desafios e dificuldades da vida.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro

10. Eu consigo lidar com sentimentos desagradáveis ou dolorosos como tristeza, medo e raiva.

- Nem um pouco verdadeiro
- Raramente verdadeiro
- Às vezes verdadeiro
- Frequentemente verdadeiro
- Quase sempre verdadeiro



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

WHOQOL-SRPB Abreviado

As seguintes perguntas indagam a respeito das suas crenças espirituais, religiosas ou pessoais, e como essas crenças afetaram a sua qualidade de vida.

1. Até que ponto alguma conexão com um ser espiritual ajuda você a passar por épocas difíceis?

- Nada
- Muito pouco
- Mais ou menos
- Bastante
- Extremamente

2. Até que ponto você sente que sua vida tem uma finalidade?

- Nada
- Muito pouco
- Mais ou menos
- Bastante
- Extremamente

3. Até que ponto a fé lhe dá conforto no dia-a-dia?

- Nada
- Muito pouco
- Mais ou menos
- Bastante
- Extremamente

4. Até que ponto você está esperançoso com sua vida?

- Nada
- Muito pouco
- Mais ou menos
- Bastante
- Extremamente

5. Até que ponto você consegue ter admiração pelas coisas ao seu redor? (p. ex., natureza, arte, música)

- Nada
- Muito pouco
- Médio
- Muito
- Completamente

6. O quanto a força espiritual o ajuda a viver melhor?

- Nada
- Muito pouco
- Médio
- Muito
- Completamente

7. Até que ponto você sente paz interior?

- Nada
- Muito pouco
- Médio
- Muito
- Completamente

8. Quão satisfeito você está por ter um equilíbrio entre a mente, o corpo e a alma?

- Muito insatisfeito
- Insatisfeito
- Nem satisfeito nem insatisfeito
- Satisfeito
- Muito satisfeito

9. Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?

- Nada
- Muito pouco
- Mais ou menos
- Bastante
- Extremamente

Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Questionário cronobiológico

Por favor, responda todas as questões a seguir utilizando a escala de 24h (23:00 no lugar de 11:00).

Antes de instalarem as medidas relacionadas à pandemia:

1. Em dias de trabalho eu normalmente dormia às (Não é o horário de deitar na cama)

Data/hora

Hora AM/PM

2. Em dias de trabalho eu normalmente acordava às (Não é o horário de sair da cama)

Data/hora

Hora AM/PM

3. Em dias livres (fora dos dias de trabalho), quando não uso o despertador, eu dormia às (Não é o horário de deitar na cama)

Data/hora

Hora AM/PM

4. Em dias livres (fora dos dias de trabalho), quando não uso o despertador, eu acordava às (Não é o horário de sair da cama)

Data/hora

Hora AM/PM
hh mm -

5. Você colocava o alarme para despertar?

- Sim
 Não

Atualmente:

6. Em dias de trabalho eu normalmente durmo às (Não é o horário de deitar na cama)

Data/hora

Hora AM/PM
hh mm -

7. Em dias de trabalho eu normalmente acordo às (Não é o horário de sair da cama)

Data/hora

Hora AM/PM
hh mm -

8. Em dias livres (fora dos dias de trabalho), quando não uso o despertador, eu durmo às (Não é o horário de deitar na cama)

Data/hora

Hora AM/PM
hh mm -

9. Em dias livres (fora dos dias de trabalho), quando não uso o despertador, eu acordo às (Não é o horário de sair da cama)

Data/hora

Hora AM/PM
hh mm -

10. Você tem colocado alarme para despertar?

- Sim
 Não



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Lista de verificação de sintomas LVS-90

Esta é uma lista de queixas e problemas que às vezes as pessoas têm. Leia cuidadosamente cada uma delas e marque o quadradinho numerado que melhor descreve QUANTO DESCONFORTO ESTE PROBLEMA LHE CAUSOU NA ÚLTIMA SEMANA, ATÉ HOJE. Marque apenas um quadradinho para cada problema e não salte nenhum.

1. O quanto você tem sofrido por dores de cabeça?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

2. O quanto você tem sofrido por fraqueza ou tontura?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

3. O quanto você tem sofrido por dores no coração ou peito?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

4. O quanto você tem sofrido por dores nas costas?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

5. O quanto você tem sofrido por náuseas ou estômago embrulhado?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

6. O quanto você tem sofrido por dolorimento em seus músculos?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

7. O quanto você tem sofrido por dificuldade em respirar?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

8. O quanto você tem sofrido por ataques de calor ou frio?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

9. O quanto você tem sofrido por dormência ou formigamento em partes do seu corpo?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

10. O quanto você tem sofrido por ter um nó na garganta?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

11. O quanto você tem sofrido por sentir fraqueza em partes do seu corpo?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

12. O quanto você tem sofrido por braços e pernas pesados?

- Nem um pouco
- Um pouco
- Moderadamente
- Muito
- MUITÍSSIMO

Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Inventário de personalidade

1. O seu humor varia para cima e para baixo frequentemente?

- Sim
 Não

2. Você é uma pessoa falante?

- Sim
 Não

3. Estar em débito (dívida) preocuparia você?

- Sim
 Não

4. Você é bastante animado (entusiasmado)?

- Sim
 Não

5. Alguma vez você se vangloriou por pegar algo a mais do que sua parte?

- Sim
 Não

6. Você usaria drogas que podem ter efeitos estranhos ou perigosos?

- Sim
 Não

7. Alguma vez você já culpou alguém por algo que você sabia que era sua culpa?

- Sim
 Não

8. Você prefere fazer as coisas do seu jeito ao invés de agir de acordo com as regras?

Sim

Não

9. Você se sente "de saco cheio" frequentemente?

Sim

Não

10. Você já pegou algo (mesmo um alfinete ou botão) que pertencia a outra pessoa?

Sim

Não

11. Você se considera uma pessoa nervosa?

Sim

Não

12. Você acha que casamentos estão fora de moda e deveriam acabar?

Sim

Não

13. Você consegue animar uma festa chata facilmente?

Sim

Não

14. Você é uma pessoa preocupada?

Sim

Não

15. Você tende a ficar em segundo plano em situações sociais?

Sim

Não

16. Você se preocupa se sabe que há erros em seu trabalho?

Sim

Não

17. Alguma vez você já trapaceou em um jogo?

Sim

Não

18. Você sofre dos "nervos"?

Sim

Não

19. Alguma vez você já levou vantagem sobre alguém?

Sim

Não

20. Você é mais quieto quando está com outros?

Sim

Não

21. Você se sente solitário frequentemente?

Sim

Não

22. É melhor seguir as regras da sociedade do que fazer do seu próprio jeito?

Sim

Não

23. As pessoas pensam em você como sendo muito animado (entusiasmado)?

Sim

Não

24. Você sempre pratica aquilo que você prega?

Sim

Não



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Generalized Anxiety Disorder 2-item

Durante as duas últimas semanas, com que frequência você foi incomodado(a) por qualquer um dos problemas abaixo?

Durante as duas últimas semanas, com que frequência você foi incomodado(a) por qualquer um dos problemas abaixo?

1. Sentir-se ansioso(a), nervoso(a) ou muito tenso(a)

- Nenhuma vez
- Vários dias
- Mais da metade dos dias
- Quase todos os dias

2. Não ser capaz de impedir ou de controlar as preocupações

- Nenhuma vez
- Vários dias
- Mais da metade dos dias
- Quase todos os dias



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Patient Health Questionnaire

Agora vamos falar sobre como o(a) sr.(a) tem se sentido nas últimas duas semanas.

1. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

2. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu para baixo, deprimido(a) ou sem perspectiva?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

3. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo ou dormiu mais do que de costume?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

4. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu cansado(a) ou com pouca energia?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

5. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve falta de apetite ou comeu demais?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

6. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu mal consigo mesmo(a) ou achou que é um fracasso ou que decepcionou sua família ou a você mesmo(a)?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

7. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve dificuldade para se concentrar nas coisas (como ler o jornal ou ver televisão)?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

8. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve lentidão para se movimentar ou falar (a ponto das outras pessoas perceberem), ou ao contrário, esteve tão agitado(a) que você ficava andando de um lado para o outro mais do que de costume?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

9. Nas últimas duas semanas, quantos dias o(a) sr.(a) pensou em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto(a)?

- Nenhum dia
- Menos de uma semana
- Uma semana ou mais
- Quase todos os dias

10. Considerando as últimas duas semanas, os sintomas anteriores lhe causaram algum tipo de dificuldade para trabalhar ou estudar ou tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?

- Nenhuma dificuldade
- Pouca dificuldade
- Muita dificuldade
- Extrema dificuldade



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Sessão de ajuda

Olá. Percebemos que, em uma das questões que você respondeu, você informou que tem pensado em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto(a). Esses pensamentos indicam que você pode estar precisando de ajuda, e gostaríamos de compartilhar alguns locais em que você pode buscar esse auxílio. Recomendamos fortemente que você escolha a estratégia que você mais se sinta confortável para colocar em ação. Veja abaixo algumas opções:

1. Ligue para o número 188. Ligando para esse número, você poderá conversar com um voluntário, 24 horas, todos os dias, de forma gratuita, de todo o território nacional. A conversa é anônima, sigilosa, e você será tratado com respeito sobre tudo o que for dito.
2. Procure um familiar e/ou amigo próximo e conte o que você está pensando. Muitas vezes, as pessoas próximas podem não perceber que você está passando por dificuldades por um simples problema de comunicação. Nesses momentos, ser franco e falar exatamente o que você está pensando pode ser uma boa estratégia e pode ajudar você a encontrar alternativas.
3. Procure um profissional da área da saúde que possa lhe orientar os locais de atendimento mais próximos da sua casa. Seguem algumas sugestões de profissionais qualificados que normalmente podem ser acessíveis:
 - O médico de família e/ou enfermeiro do seu posto de saúde;
 - Assistente social disponível em instituições de saúde ou em Centros de Referência de Assistência Social (CRAS)
 - Membros de equipe multidisciplinares em Centros de Atenção Psicossocial (CAPS)
 - Locais com atendimento de urgência/emergência em saúde (ex.: UPAs)
 - Agende uma consulta com um psiquiatra e/ou psicólogo que você tenha acesso

Seja qual for a estratégia que você prefira, não deixe para depois: aproveite as alternativas para agir agora. Esperamos ter ajudado você a encontrar uma solução. Obrigado por participar do questionário.



Segunda avaliação da Qualidade de Vida na quarentena da pandemia de Covid-19

Sobre este questionário

1. Como você se sentiu ao responder a esta pesquisa?

2. Existe algo a mais que você gostaria de dizer, além do que já foi perguntado anteriormente?

3. Caso você queira receber futuras informações sobre esse projeto, deixe seu e-mail e/ou telefone abaixo

APÊNDICE A – OUTRAS PRODUÇÕES BIBLIOGRÁFICAS

SERUM INFLAMMATORY MARKERS IN SEVERE MENTAL ILLNESS: DECREASE OF INTERLEUKINS 2 AND 6 AFTER TREATMENT OF UNIPOLAR DEPRESSION INPATIENT

Antônio Augusto Schmitt Júnior, M.D.¹; Lucas Primo de Carvalho Alves, M.D.^{1,2,3}; Neusa Sica da Rocha, PhD.^{1,2,3}
¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre; ²Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil; ³Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do Comportamento

OBJECTIVES:

There is increasing evidence between the association of chronic low-grade inflammation and severe mental illness (SMI). However, current findings may be unclear due to the heterogeneity of study designs as well as the populations included in these studies. The aim of our study was to test, in a "before-after" setting, the hypothesis that there is an increase in serum levels of inflammatory markers in SMI and that these levels may decrease during inpatient hospitalization.

METHODS:

52 major depression (MD), 26 bipolar depression (BD), 44 mania (Ma) and 44 schizophrenics (Sc) cases considered SMI were evaluated at hospital admission and discharge, comprising a total of 206 hospitalizations. Generalized estimating equations were used to analyze variations on serum levels of inflammatory markers (Interleukin gamma, tumor necrosis factor alpha, Interleukins 2, 6, 8, 10 and 17) at hospital admission and discharge. Furthermore, results of 100 healthy controls were compared to SMI results at both admission and discharge times, using Mann-Whitney-U-test. We used BPRS, GAF, CGI-S scores, HDRS-17 and YMRS to evaluate patients' improvements during in-hospital treatment. A p-value of 0.05 was considered for statistical significance.

RESULTS:

Table 1. Patient demographic characteristics

	n	%	Age	Sex	Marital	Education	Income	Smoking	Alcohol	Substance
MD	52	100	38.5 (SD 11.2)	38 (73.1%)	14 (26.9%)	10 (19.2%)	10 (19.2%)	10 (19.2%)	10 (19.2%)	10 (19.2%)
BD	26	100	39.2 (SD 10.8)	26 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ma	44	100	37.8 (SD 10.5)	44 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Sc	44	100	38.1 (SD 10.9)	44 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Table 2. Median values of serum inflammatory markers among patients with the main diagnosis and controls.

Diagnosis	IL-2	IL-6	IL-8	IL-10	IL-17	IL-17A	IL-17F	IL-17C	IL-17E
MD	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)
BD	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)
Ma	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)
Sc	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)	111.17 (105-117)

Figure 1. Clinical improvement divided by diagnosis

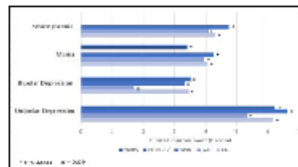
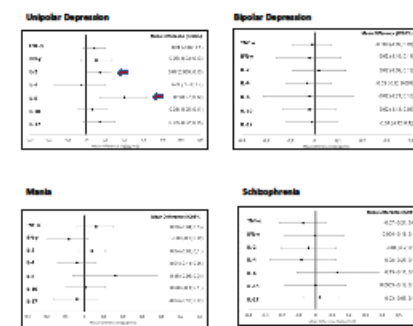


Figure 2. Alteration of serum inflammatory markers divided by diagnosis



CONCLUSIONS:

There was an increase in interleukin 2 at the hospital admission of all patients compared to healthy controls and there was an increase in interleukin 6, 10 and 17 at the hospital admission and discharge from all patients compared to healthy controls. Unipolar depression inpatients had interleukin 2 and 6 levels decrease during hospitalization, which was associated with clinical improvement. No associations were found for the other studied SMI (Ma, BD and Sc).

Financial Support: UFRGS, HCPA, CNPQ, FAPERGS, CAPES

PROTECTIVE FACTORS AGAINST DEPRESSIVE SYMPTOMS AMONG BRAZILIAN HEALTHCARE WORKERS DURING THE INITIAL STAGES OF THE COVID-19 PANDEMIC – A CROSS-SECTIONAL STUDY

Authors: Eric Marques Januario^{1,2,3}, Lucianne Jobim Valdivia^{1,2,3}, Antonio Augusto Schmitt Júnior^{1,2,3}, Felipe Cesar de Almeida Claudino^{1,2,3}, Augusto Mädke Brenner^{1,2,3,4}, Neusa Sica da Rocha^{1,2,3}.

- 1) Center of Clinical Research, Center of Experimental Research, and Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) - Psychiatric Service, Porto Alegre, RS- Brazil
- 2) Post-Graduation Program in Psychiatry and Behavioral Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.
- 3) I-QOL Innovations and interventions for Quality of Life Research Group, Brazil
- 4) Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brazil

Corresponding author: Eric Marques Januario. Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Psychiatry Department. Ramiro Barcelos, 2350, 4th floor. E-mail: ejanuario@hcpa.edu.br.

Word count: 3,620

ABSTRACT

Objectives: This study aims to assess the prevalence of depressive symptoms among healthcare workers and possible factors associated with this outcome (resilience, spirituality, social support, quality of life, among other individual variables). Our hypothesis is that some of these factors can have a protective effect on depressive symptoms.

Design: Web-based cross-sectional survey.

Setting: Participants were recruited online from April 16th to April 23rd, 2020.

Participants: 1,043 healthcare workers, predominantly Brazilians, aged 18 years or older.

Primary and secondary outcome measures: Depression was the primary outcome, measured using the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Possible protective factors were measured in the following ways: social support was assessed by the modified Medical Outcomes Study Social Support Survey (mMOS-SS); Spirituality, religiousness and personal beliefs (SRPB) were evaluated using the 9-item SRPB module of the brief World Health Organization Quality of Life instrument (WHOQoL-SRPB-bref); Quality of Life was assessed using the brief EUROHIS instrument for Quality of Life (EUROHIS-QOL 8-item); Resilience was assessed using the 10-item Connor–Davidson Resilience Scale (CD-RISC 10).

Results: 23% met the criteria for depression according to the PHQ-9 scale. Quality of life ($B = -3.87 [-4.30 - -3.43]$, $\beta = -0.37$, $p < 0.001$), social support ($B = -0.32 [-0.59 - -0.05]$, $\beta = -0.04$, $p = 0.022$), resilience ($B = -0.19 [-0.23 - -0.15]$, $\beta = -0.20$, $p < 0.001$), SRPB ($B = -0.03 [-0.05 - -0.02]$, $\beta = -0.01$, $p < 0.001$), and physical exercise ($B = -0.95 [-1.40 - -0.51]$, $\beta = -0.08$, $p < 0.001$) demonstrated protective effects against depression.

Conclusion: Healthcare workers have a high risk of developing depressive symptoms during the COVID-19 pandemic, especially those working in the front line. However, there are factors that seem to work as protective mechanisms against depression, notably perceived quality of life.

Keywords: COVID-19, Depression, Health Personnel, Protective Factors.

ARTICLE SUMMARY

Strengths and limitations of this study

- We evaluated the correlations between depressive symptoms and factors that could be protective against depression, such as resilience, spirituality, social support and quality of life.
- Because the questionnaire was shared online via the snowball sampling method, there may be underrepresentation in the study population due to convenience sampling.
- We also evaluated individual factors that could be associated with higher levels of depression such as working in the front line.
- This is a cross-sectional study, so it does not, necessarily, links cause and effect since both exposure and outcome are evaluated at the same time

1. INTRODUCTION

The world has experienced an immense impact since the beginning of the COVID-19 pandemic – declared by the World Health Organization (WHO) as an international public health emergency –, compelling most countries to provide immediate medical support against the rapid spread of the virus [1]. In Brazil, the first confirmed case of COVID-19 was announced on February 26, 2020. On the last day of 2020, the country had accumulated a total of 7,563,551 confirmed cases and 192,681 deaths due to COVID-19 [2]. In 2021, numbers continued to rise and on June 19 the country had surpassed 500,000 deaths, placing Brazil as the third country with most confirmed cases (behind only the United States of America and India), and as the second country in number of deaths by the coronavirus disease [2].

Over the course of the COVID-19 pandemic, multiple studies have evaluated its consequences on people's psychosocial health, including population-specific effects, particularly on groups that could be at higher risk of distress, such as healthcare workers. For instance, a systematic review on the impacts of COVID-19-related fear and anxiety on job attributes associated COVID-19-related fear with higher levels of perceived job insecurity in dentists and decreased job satisfaction, increased psychological distress and intentions of professional turnover among frontline nurses [3]. As new cases emerged, healthcare workers were required to work directly or indirectly with COVID-19 patients while everyone else was advised to stay home. Physical and mental stress can increase the chances of healthcare workers developing disorders such as depression, anxiety, or post-traumatic stress [4,5]. Studies have associated the high levels of exposure frontline workers undertake during an epidemic with a higher risk of developing depression or other mental health problems[6,7]. Thus, epidemiological surveys on mental health disorders, trauma-informed care, professional help-seeking, and related barriers should be conducted among populations affected by multiple traumatic events during the COVID-19 outbreak. The findings may contribute to coordinate and align response programs and treatment models beyond national priorities [8].

Among the possible impacts that the pandemic could have on mental health, psychiatric disorders such as depression have been frequent concerns. A study

which included multiple African countries revealed that depression and anxiety were the most reported psychiatric disorders among healthcare workers from the beginning of the pandemic in December of 2019 to March of 2021 [9]. According to the WHO, depression is one of the main causes of declining health and disability worldwide, leading to suicide in some cases. Its major role in the general global burden of disease means it is classified as a priority condition [10]. A systematic review demonstrated that at least one in five healthcare workers have reported symptoms of depression and anxiety during the COVID-19 pandemic [11]. It is thus important to investigate protective factors against depressive symptoms among healthcare workers directly or indirectly involved with COVID-19 patients.

Scholars across a range of disciplines have assessed different possible protective and risk factors for depressive episodes and other psychiatric outcomes[6]. Such factors could be targeted by interventions aiming to mitigate the impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of this population. A recent study evaluated possible protective factors on the mental well-being of healthcare workers and associated clear communication and support from the workplace, as well as social support and personal sense of control with better outcomes [6]. The aforementioned study conducted in Africa, which affirmed that depression and anxiety were the most frequent psychiatric disorders reported by healthcare workers, also indicated that low levels of resilience and low social support could increase the risk for these disorders [9]. Protective and risk factors vary according to the population or individual characteristics. Therefore, evaluating different factors is important to assess which factors could have a greater effect on a specific population [12].

Quality of Life (QoL) is an important element in an individual's life, and it is impacted by different aspects considered as domains or predictors. Although the definition of QoL is not generally agreed in the literature [13], many studies have associated lower perceived QoL with high levels of psychological stress and depression [14]. A recent study presented some important domains or predictors of QoL – including spirituality, religiousness, and social support – and demonstrated how they can have a positive impact on mental health and prevent outcomes such as depressive episodes [15]. Conversely, lack of social support

and poor perceived social networks have been associated with negative mental health outcomes [15,16], including severe depressive symptoms and higher suicide rates [17]. Moreover, interventions aiming to expand social networks have shown positive impact on mental health, decreasing risk factors such as loneliness – a common feeling found in people with depression [18]. Furthermore, spirituality, religiousness and personal beliefs (SRPB) have been associated with increased levels of resilience [19,20], which facilitates dealing with adversities and enables improvements in mental health [21].

In summary, we aim to 1) assess the prevalence of depressive symptoms among healthcare workers working directly and indirectly in the COVID-19 pandemic; 2) investigate possible associated factors to this outcome (resilience, SRPB, social support, quality of life, among other personal variables); 3) investigate the impact of the pandemic on frontline workers' depressive symptoms levels. Our hypothesis is that protective factors are associated with better outcomes in relation to depressive symptoms. We also hypothesize that healthcare workers dealing directly with COVID-19 patients were more susceptible to develop a depressive episode. Our findings will provide the scientific community and government advisors knowledge about a population that is rarely surveyed in Brazil. Additionally, this study may be helpful to address mental health interventions in healthcare workers working directly and indirectly with COVID-19 patients.

2. METHODS

2.1. Study Design

A web-based cross-sectional survey was performed from April 16th to April 23rd, 2020, when Brazil had 43,079 confirmed cases and 2,741 COVID-19 related deaths [22]. The time range was stipulated in an effort to collect and assess the initial stages and impacts of the social isolation suggested by Brazilian and international health authorities to slow the progression of the COVID-19 pandemic. Participants answered a seven-section questionnaire on demographic data and questionnaires containing instruments to assess depression, quality of life, social support, SRPB and resilience. It is important to address that healthcare

workers in Brazil include a wide range of professionals: technicians, assistants, therapists, physicians, nurses, among others. Consequently, when referring to these professionals, one must consider the variability of factors such as educational levels and wages.

To increase the range of this survey and make it more accessible for participants, the online protocol was uploaded into a Google Forms survey (Google, Mountain View, California, USA) entitled “Quality of life in COVID-19 pandemic’s social isolation” shared via social media platforms.

2.1.1 Measures

Depression: Primary outcome, evaluated using the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). This questionnaire is the depression module of the PHQ, a self-assessment version of the PRIME-MD diagnostic instrument for common mental disorders. PHQ-9 consists of an instrument with diagnostic and severity measurement properties, composed of nine items scored from 0 (not at all) to 3 (nearly every day). The resulting scores indicate the presence and severity of depression as follows: 0 to 4 (none), 5 to 9 (mild), 10 to 14 (moderate), 15 to 19 (moderately severe) and 20 to 27 (severe) [23]. The PHQ-9 is a widely studied screening tool for depression [24]. It has been validated in Brazil and showed good psychometric properties [25]. In the internal consistency analysis of this study, the PHQ-9 scale had a Cronbach's alpha coefficient of 0.88.

Quality of Life: EUROHIS-QOL 8-item index, created to be a reliable shorter QoL measure based on the WHOQOL-100 and its abbreviated form, the WHOQOL-Bref, by the WHOQOL group [26]. This instrument was initially validated by its creators based on samples of more than ten European countries, and its psychometric properties have been evaluated in Brazil and compared to its predecessors in studies containing data of multiple countries, being a valid cross-cultural instrument to evaluate QoL [27,28]. It consists of eight items (overall QoL, general health, energy, ability for daily activities, self-esteem, personal relationships, finances, and living conditions) each item score ranges from 0 (e.g very dissatisfied) to 5 (e.g very satisfied) and the result being the sum

of all items; higher scores indicate better perception of QoL. For this measure, Cronbach's alpha was 0.81 in the present study.

Social Support: Assessed by the 8-item modified Medical Outcomes Study Social Support Survey (mMOS-SS), which is divided into emotional and instrumental support domains and each item is scored 1 to 5, providing an overall functional social support measure, with higher scores indicating higher levels of social support [29]. The scale has been validated and showed reliable psychometric properties for multiple population subtypes [30–32]. In the internal consistency analysis, this scale had a Cronbach's alpha of 0.9.

Spirituality, religiousness, and personal beliefs: Measured by the 9-item SRPB module of the WHOQoL-SRPB-bref, an abbreviated scale derived from the WHOQoL group instrument WHOQoL-SRPB for assessment of SRPB within quality of life [33]. The Brazilian Portuguese version of this instrument has been previously validated and showed adequate psychometric properties, comparable to its extended version and its version in English [34]. This instrument consists of eight items that showed the best psychometric properties of the 32-item WHOQoL-SRPB plus one item taken from the psychological domain of the WHOQoL-bref, scored from 1 to 5. In the present study, the SRPB-9 scale had a Cronbach's alpha of 0.87

Resilience: The 10-item Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC-10), a short form of the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC), both previously validated with reliable psychometric properties [35–37]. The ten items in this instrument are answered in a scale of 0 to 4, resulting in a score ranging from 0 to 40, in which higher scores indicate higher levels of resilience [38]. For the CD-RISC-10 resilience scale Cronbach's alpha was 0.88 in this analysis.

2.2. Participants

The inclusion of the participants was based on the snowball sampling method. The survey was shared via social media platforms, starting from our research group's social network pages (Facebook, Instagram, and WhatsApp) and our personal social networks, and then shared outward, in order to reach as

many people as possible. All participants declared to be 18 years of age or older and voluntarily agreed to participate by filling out an informed consent form. No incentives were given for participation, but participants were encouraged to share the online survey with their social circles. To ensure confidentiality and anonymity, no direct personal information that could identify participants was requested.

Participants of this research are a part of a bigger sample composed of 3,274 people from another study that assessed similar aspects of the general population [39]. Data from the participants that identified themselves as healthcare workers (31.8%) were filtered from the original population to be analyzed in this study. Regarding exclusion criteria, respondents who did not declare to be over the age of 18 or who did not declare to be a healthcare worker were excluded.

2.3. Ethics Statement

The present study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and it was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, in Porto Alegre, southern Brazil and by the Brazilian National Committee of Research Ethics (CAAE 30487620.7.0000.5327).

2.4 Patient and Public Involvement

Patients and or the public were not directly involved in the design, conduct, reporting or dissemination plans for this study.

2.5. Statistical Analysis

Data were downloaded from Google Forms into Microsoft Excel and all statistical analyses were performed using IBM's SPSS Statistics version 24.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Descriptive statistics (means, standard deviations and frequency) were used to report the general description of the sample. Categorical, non-normally distributed variables from the demographic data

questionnaire and their associated PHQ-9 score medians and interquartile ranges were reported, and Mann-Whitney's or Kruskal-Wallis' tests were used to assess the differences between groups. Spearman's correlations were used to evaluate the strength and direction of the relationships between the independent variables (age, resilience, SRPB, social support, and quality of life) and the PHQ-9 scores. Kolmogorov-Smirnov's test was used to evaluate the normality and distribution of the data. In addition, probability plots, histograms and scatter plots were created and checked for the linearity, normality and homoscedasticity. The normality tests were taken into consideration in the decision of statistical methods for further analysis. The variables that presented a normal distribution with p values lower than 0.2 and met the other assumptions analyzed in the diagrams and previous correlation analysis, were included in a parametric multivariate analysis through linear regression. The internal consistency of the instruments used to evaluate the primary outcome and the possible protective factors was evaluated using Cronbach's alpha. Quarantine length was a dichotomized variable (more than 30 days, or less than or equal to 30 days). We computed a multivariate analysis of predictors of depressive symptoms during COVID-19 using linear regressions. To evaluate the subgroups of healthcare workers who were working directly or indirectly with COVID-19 patients and the PHQ-9 cut point for depression suspicion, a X^2 test was conducted between these groups. Statistical significance was considered when $p < 0.05$.

3. RESULTS

3.1 General Description

General descriptions of the sample are shown in Table 1. In total, 1,043 healthcare workers completed the survey. The mean age was 40.81 years (SD ± 12.41), and 16.5% were male. The ethnic composition of the sample was 951 (91.5%) white, and 88 (8.5%) non-white. Most participants were employed (n=863; 83%), had a graduate degree (n=717; 68.9%) or complete higher education (n=191; 18.4%). Approximately half of the participants (n=564; 54.1%) reported being satisfied with their income. Only four (0.4%) participants declared suspecting to be infected with COVID-19. Chronic conditions were reported by 587 participants (68.7%).

About 14.7% of the healthcare workers (n=153) were working directly with COVID-19 patients, and 62.4% (n=651) of the healthcare workers were on mental health treatment. From the total of participants, 247 (23.7%) met the criteria for depression according to the Patient Health Questionnaire. When performing a cross-tabulation analysis between the variables of directly working with COVID-19 patients or not and the PHQ-9 criteria for depression, the prevalence for depression in those working in the front line was 28.1% with an odds ratio of 1.23 when compared to those who stated to not be working directly with infected patients. However, the X^2 test failed to reach statistical significance for this association ($p=0.161$).

Table 1. General description of the sample

Variable	Health Professionals (n =1,043)
Depression*	247 (23.7%)
Age, mean (\pmSD)	40.81 (\pm 12.41)
Gender, n (%)	
Male	172 (16.5)
Ethnicity, n (%)	
White	951 (91.5)
Non-white	88 (8.5)
Marital status, n (%)	
Single	281 (27.1)
Married or in a couple	661 (63.9)
Separated or divorced	81 (7.8)
Widower	12 (1.2)
Occupation, n (%)	
Retired due to disability	3 (0.3)
Retired from work	42 (4.0)
Paid work	863 (83.0)
Housekeeper	6 (0.6)
In sickness benefit/Sick leave	8 (0.8)
Student	89 (8.6)
No condition to answer	12 (1.2)
Without occupation (not retired)	17 (1.6)
Education, n (%)	
Incomplete elementary school	1 (0.1)
Incomplete high school	1 (0.1)
Complete high school	42 (4.0)
Incomplete higher education	87 (8.4)
Complete higher education	191 (18.4)
Graduate degree	717 (68.9)
Suspected COVID-19 infection, n (%)	4 (0.4)
Chronic disease, n (%)	142 (13.6)
Quarantine length over 30 days	587 (68.7%)
Mental health treatment	651 (62.4%)
COVID-19 patients' attendance	153 (14.7%)
Income satisfaction	564 (54.1%)

Legends: SD = standard deviation; *According to PHQ-9 scores.

3.2 Non-parametric tests considering PHQ-9 scores

Bivariate analyses are shown in Table 2. Through non-parametric correlations, age ($\rho = -0.37$), SRPB ($\rho = -0.33$), social support ($\rho = -0.26$), resiliency ($\rho = -0.47$) and quality of life ($\rho = -0.57$) had negative Spearman's Rho (ρ) to depressive symptoms and were all statistically significant (p-value <0.001).

Univariate analysis through non-parametric tests demonstrated significant results when evaluating groups medians and interquartile range by gender, marital status, occupation, education, physical activity and working directly with COVID-19 patients, when analyzed with PHQ-9 median (PHQm) and interquartile range. PHQ-9 scores were higher in participants who were female (PHQm = 9; p-value 0.001), non-white (PHQm = 9; p-value 0.480), single (PHQm = 10.5; p-value <0.001), unpaid (PHQm = 11; p-value <0.001), from elementary to high school education (PHQm = 12; p-value <0.001), in mental health treatment (PHQm = 9; p-value 0.142), no physical activity (PHQm = 10; p-value <0.001) and in healthcare workers dealing directly with COVID-19 patients (PHQm = 10; p-value 0.001).

Table 2. Non-parametric analyses considering PHQ-9 scores in healthcare workers.

Variables	ρ ¹	PHQ-9 Median (IQR) ²	P
Age	-0.37	-	<0.001
SRPB	-0.33	-	<0.001
Social support	-0.26	-	<0.001
Resiliency	-0.47	-	<0.001
Quality of life	-0.57	-	<0.001
Gender	-		
Male		6 (3 – 10.5)	0.001
Female		9(5 – 14)	
Ethnicity	-		
White		8 (5 – 13)	0.480
Non-white		9 (6 – 16)	
Marital status	-		
Single		10.5 (6 – 16)	<0.001
Married or in a couple		8 (4 – 13)	
Separated or divorced		7 (4 – 10.5)	
Widower		5.5 (4 – 9)	
Occupation	-		
Retired		4 (2 – 8)	<0.001
With occupation or paid benefit		8 (5 – 13)	
Without income		11 (6 – 16)	
Education	-		
From IES until IHE		12 (7.25 – 17)	<0.001
CHE and Graduate degree		8 (4 – 13)	
On mental health treatment	-		
No		8 (4 – 12)	0.142
Yes		9 (5 – 14)	
Physical activity	-		
No		10 (6 – 16)	<0.001
Yes		6 (4 – 10)	
Suspect case of COVID-19	-		
No		8 (5 – 13)	0.652
Yes		8 (6.25 – 18.75)	
COVID-19 patients' attendance	-		
No		8 (5 – 13.5)	0.001
Yes		10 (6 – 14)	

Legends: ¹ Spearman's Rho; ² Evaluated through Mann-Whitney-U or Kruskal-Wallis' test; PHQ = Patient Health Questionnaire; IQR = Interquartile Range; IEM = Incomplete elementary school; IHE = Incomplete higher education; CHE = Complete higher education.

3.3 Multivariate analyses of possible protective factors through linear regression

Table 3 shows a multivariate analysis of depressive symptoms predictors during the COVID-19 quarantine through linear regression. Gender (female reference), age, quality of life, social support, resilience, SRPB, and physical activity had significant differences in PHQ-9 scores. All variables presented a negative standardized β (-0.12, -0.19, -0.37, -0.04, -0.20, -0.01 and -0.08, respectively). Working directly with COVID-19 patients had a positive standardized β (0.03, 0.07 and 0.03, respectively) but did not present statistical significance ($p=0.246$).

Table 3. Multivariate analysis of associated factors of depressive symptoms during COVID-19 quarantine

Predictor	B (CI 95%)	Standardized β	P
Gender (ref. = female)	-2.0 (-2.51 – -1.42)	-0.12	<0.001
Age	-0.09 (-0.11 – -0.08)	- 0.19	<0.001
Quality of life ¹	-3.87 (-4.30 – -3.43)	-0.37	<0.001
Social support ²	-0.32 (-0.59 – -0.05)	- 0.04	0.022
Resilience ³	-0.19 (-0.23 – -0.15)	-0.20	<0.001
SRPB ⁴	-0.03 (-0.05 – -0.02)	- 0.01	<0.001
Physical activity	-0.95 (-1.40 – -0.51)	-0.08	<0.001
COVID-19 patients' attendance	0.46 (-0.32 – 1.23)	0.02	0.246

Legends: CI = confidence interval; ¹ Evaluated through EUROHIS-QOL-8; ² Evaluated through mMOS-SS; ³ Evaluated through CD-RISC; ⁴ Evaluated through WHO-QoL SRPB-8

4. DISCUSSION

The present study found a presence of depressive symptoms in 23% of the healthcare workers who met the criteria for depression in the PHQ-9 scale during the initial stages of the pandemic. Individual factors such as female gender, lower educational levels, being non-white, single, lack of income, being in mental health treatment and lack of physical activity practice were associated with depressive symptoms.

In the non-parametric correlations using Spearman's Rho, quality of life, social support, resilience, and SRPB showed statistically significant negative

coefficients when associated with depressive symptoms, demonstrating protective effects over depression. Being in mental health treatment and suspected COVID-19 infection, while working in the front line were initially associated with higher PHQ-9 scores; however, the results of the analysis failed to reach statistical significance for these associations.

Working in the front line, in direct contact with COVID-19 patients showed a PHQ-9 median compatible with depression and was statistically significant, evidencing the possible association between working with infected patients and higher levels of depressive symptoms. On the other hand, in the multivariate analysis through linear regressions, working in the front line failed to reach statistical significance.

Multiple studies have evaluated the mental health of healthcare workers during the COVID-19 pandemic. A meta-analysis and a hospital-based study performed mostly in Wuhan, China, at the beginning of 2020, reported a high prevalence of depression in healthcare workers of 31.8% and 50.4%, respectively [40,41]. These findings corroborate the hypothesis that these professionals are at a higher risk of developing negative mental health outcomes. On the other hand, few studies evaluated possible protective factors for the healthcare workers' mental health, in the COVID-19 pandemic. In Spain, a study associating being female with a higher risk of depression, showed that higher levels of resilience had a protective effect against depression [42]. Additionally, studies have also shown social support as a possible protective mechanism[43,44].

The present study, in the multivariate analysis through linear regression for possible predictors of depression, showed that almost all the possible protective factors evaluated had negative coefficients when associated with depressive symptoms, indicating an association with better mental health outcomes. Such evidence suggests that interventions aiming to improve protective factors could be useful in the prevention of depressive episodes in this population. The role that quality of life had in reduced levels of depression should be noted, as it was the predictor with the most negative Spearman's Rho coefficient and negative β that also reached statistical significance with a CI below zero, showing an inverse relationship between levels of perceived QoL and depressive symptoms.

In more recent studies evaluating the effects of the COVID-19 pandemic on the mental health of HCW, depression was a frequent finding. However, other mental health conditions have been reported at a concerning rate among these professionals, such as post-traumatic stress disorder, anxiety, psychological distress and insomnia [45]. In a meta-analysis comparing the prevalence of depression symptoms, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress, HCW and the general population showed a similarly high prevalence for most of them during the pandemic, except for sleep problems and insomnia which were reported at a higher rate by HCW in comparison to the general population during the COVID-19 pandemic, especially amongst frontline workers [46]. Interestingly, sleep problems have been associated with depression, anxiety and psychological distress in HCW during the pandemic and could also be a target for measures aiming to prevent or treat depression and other mental health conditions [47].

5. STRENGTHS AND LIMITATIONS

This study captured some of the possible impacts on the mental health of healthcare workers during the initial stages of the COVID-19 outbreak in Brazil as data were collected two months after the first confirmed case in the country. For this reason, our results may be especially useful for future comparisons with studies conducted at different stages of this pandemic. Furthermore, to the best of our knowledge, no study was conducted in Brazil among healthcare professionals working in the COVID-19 pandemic assessing depressive symptoms and possible protective factors during this period.

However, the study limitations should be taken into consideration. First, the research is cross-sectional in design, and as such, it does not, necessarily, link cause and effect since both exposure and outcome are evaluated at the same time. Nevertheless, this limitation introduces the possibility for future surveys to evaluate different time points of the COVID-19 pandemic in this population for a more accurate measure of these associations. Second, the questionnaire was shared online through social networks, and this could lead to convenience or voluntary response bias. On the other hand, this could also explain why –

although the study showed a high prevalence of depressive symptoms in healthcare workers – it was relatively smaller than other studies mentioned before. The sharing of our questionnaire started through our social networks, implying in a large portion of our sample being possibly composed by healthcare workers primarily in research (therefore, being able to work from home). This is visible in Table 1, in which 68.7% of the participants affirmed to be in social isolation for over 30 days. Third, demographic characteristics of participants, for example, the fact that most of our sample hold a graduate degree, and most of it was composed of women could represent a tendency for certain results. Fourth, we did not differentiate the professions (e.g.: dentists, nurses, psychologists, pharmacists etc.), which could have helped to identify professional groups at a higher risk of depression.

6. CONCLUSIONS

Our findings demonstrated that healthcare workers have a higher risk of developing depressive symptoms during the COVID-19 pandemic, especially those working in the front line. However, some associated factors seem to protect against depression, especially perceived quality of life, but also social support, resilience, SRPB, and physical activity. Therefore, greater attention should be paid to healthcare workers' mental health. Finally, adapting strategies to reduce depressive symptoms should be a priority from governmental policies directed to this population.

Funding

This work was supported by the Research and Events Incentive Fund of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA), Rio Grande do Sul Research Foundation (19/251-0001930-0) and the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (303652/2019-5).

Declaration of interest

The authors have no competing interests to report.

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr. Jose Luis Moreno, Ms. Leticia D. Bertuzzi and Mr. John D. Sides, for contributing with suggestions for the writing of this article as well as Dr. Lucas Primo for contributing with statistical advice.

Author Contributions

EMJ interpreted the results, conducted the literature review, and wrote the manuscript. LJV helped developing the first drafts and conducting the statistical analyses. AASJ and FCAC reviewed the article and provided constructive feedback. FCAC and AMB worked on the questionnaire shared online and collected the data. NSR is the group's PI, reviewed and approved the final version of manuscript. All authors contributed with the conception and design of the study, reviewed the manuscript, and approved the final version of the study.

Data availability statement

Data are available upon reasonable request.

REFERENCES

- 1 Wang C, Horby PW, Hayden FG, *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. 2020; **395**:470–3. doi:10.1016/S0140-6736(20)30185-9
- 2 Brazil: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/region/amro/country/br> (accessed 7 Jan 2021).
- 3 Rajabimajd N, Alimoradi Z, Griffiths M. Impact of COVID-19-related fear and anxiety on job attributes: A systematic review. *Asian Journal of Social Health and Behavior* 2021;**4**:51. doi:10.4103/SHB.SHB_24_21
- 4 Zhou Y, Wang W, Sun Y, *et al.* The prevalence and risk factors of psychological disturbances of frontline medical staff in China under the COVID-19 epidemic: Workload should be concerned. *Journal of Affective Disorders*, 2020; **277**:510–4. doi:10.1016/j.jad.2020.08.059
- 5 The Lancet, (2020). COVID-19: protecting health-care workers. *The Lancet*, **395**:922. doi:10.1016/S0140-6736(20)30644-9
- 6 De Brier, N., Stroobants, S., Vandekerckhove, *et al.* Factors affecting mental health of health care workers during coronavirus disease outbreaks (SARS, MERS & COVID-19): A rapid systematic review. *PloS one* 2020, 15(12), e0244052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244052>
- 7 Sanghera J, Pattani N, Hashmi Y, *et al.* The impact of SARS-CoV-2 on the mental health of healthcare workers in a hospital setting-A Systematic Review. *Journal of occupational health* Published Online First: 2020. doi:10.1002/1348-9585.12175
- 8 Zhang WR, Wang K, Yin L, *et al.* Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2020;**89**:242–50. doi:10.1159/000507639
- 9 Olashore A, Akanni O, Fela-Thomas A, *et al.* The psychological impact of COVID-19 on health-care workers in African Countries: A systematic review. *Asian Journal of Social Health and Behavior* 2021;**4**:85. doi:10.4103/SHB.SHB_32_21
- 10 Depression. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (accessed 11 Jan 2021).

- 11 Pappa S, Ntella V, Giannakas T, *et al.* Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;**88**:901–7. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.026
- 12 Scott SM, Wallander JL, Cameron L. Protective Mechanisms for Depression among Racial/Ethnic Minority Youth: Empirical Findings, Issues, and Recommendations. *Clinical Child and Family Psychology Review*. 2015;**18**:346–69. doi:10.1007/s10567-015-0188-4
- 13 Panzini RG, Mosqueiro BP, Zimpel RR, *et al.* Quality-of-life and spirituality. *International Review of Psychiatry* 2017;**29**:263–82. doi:10.1080/09540261.2017.1285553
- 14 Otte C, Gold SM, Penninx BW, *et al.* Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;**2**. doi:10.1038/nrdp.2016.65
- 15 Wang J, Mann F, Lloyd-Evans B, *et al.* Associations between loneliness and perceived social support and outcomes of mental health problems: A systematic review. *BMC Psychiatry* 2018;**18**. doi:10.1186/s12888-018-1736-5
- 16 Leigh-Hunt N, Bagguley D, Bash K, *et al.* An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness. *Public Health*. 2017;**152**:157–71. doi:10.1016/j.puhe.2017.07.035
- 17 Zadavec Šedivy N, Podlogar T, Kerr DCR, *et al.* Community social support as a protective factor against suicide: A gender-specific ecological study of 75 regions of 23 European countries. *Health and Place* 2017;**48**:40–6. doi:10.1016/j.healthplace.2017.09.004
- 18 Lloyd-Evans B, Frerichs J, Stefanidou T, *et al.* The community navigator study: Results from a feasibility randomized controlled trial of a program to reduce loneliness for people with complex anxiety or depression. *PLoS ONE* 2020;**15**. doi:10.1371/journal.pone.0233535
- 19 de la Rosa IA, Barnett-Queen T, Messick M, *et al.* Spirituality and Resilience Among Mexican American IPV Survivors. *Journal of Interpersonal Violence* 2015;**31**:3332–51. doi:10.1177/0886260515584351
- 20 Ozawa C, Suzuki T, Mizuno Y, *et al.* Resilience and spirituality in patients with depression and their family members: A cross-sectional study. *Comprehensive Psychiatry* 2017;**77**:53–9. doi:10.1016/j.comppsy.2017.06.002

- 21 Davydov DM, Stewart R, Ritchie K, *et al.* Resilience and mental health. *Clinical Psychology Review*. 2010;**30**:479–95. doi:10.1016/j.cpr.2010.03.003
- 22 WHO, 2019. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-94 HIGHLIGHTS.
- 23 Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*. 2001;**16**(9):606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
- 24 He C, Levis B, Riehm KE, *et al.* The Accuracy of the Patient Health Questionnaire-9 Algorithm for Screening to Detect Major Depression: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2020;**89**:25–37. doi:10.1159/000502294
- 25 Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, *et al.* [Sensitivity and specificity of the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) among adults from the general population]. *Caderno de Saúde Pública*, 2013; **29**:1533–43. doi:10.1590/0102-311X00144612
- 26 WHO/Europe | Publications - EUROHIS: developing common instruments for health surveys. <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/eurohis-developing-common-instruments-for-health-surveys> (accessed 8 Mar 2022).
- 27 Pires AC, Fleck MP, Power M, da Rocha NS. Psychometric properties of the EUROHIS-QOL 8-item index (WHOQOL-8) in a Brazilian sample. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2018;**40**(3):249-255. doi:10.1590/1516-4446-2017-2297
- 28 da Rocha NS, Power MJ, Bushnell DM, *et al.* The EUROHIS-QOL 8-item index: comparative psychometric properties to its parent WHOQOL-BREF. *Value in health : The journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2012;**15**:449–57. doi:10.1016/J.JVAL.2011.11.035
- 29 Chor D, Griep RH, Lopes CS, *et al.* Social network and social support measures from the Pró-Saúde Study: pre-tests and pilot study. *Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública* 2001;**17**:887–96. doi:10.1590/s0102-311x2001000400022
- 30 Zucoloto ML, Santos SF, Terada NAY, *et al.* Construct validity of the Brazilian version of the Medical Outcomes Study Social Support Survey (MOS-SSS) in a sample of elderly users of the primary healthcare system. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* 2019;**41**:340–7. doi:10.1590/2237-6089-2018-0092

- 31 Zanini DS, Peixoto EM. Social support scale (MOS-SSS): Analysis of the psychometric properties via item response theory. *Paideia (Ribeirão Preto)* 2016;**26**:359–68. doi:10.1590/1982-43272665201612
- 32 Griep RH, Chor D, Faerstein E, *et al.* Construct validity of the Medical Outcomes Study's social support scale adapted to Portuguese in the Pró-Saúde Study. *Cadernos de Saúde Pública* 2005;**21**:703–14. doi:10.1590/S0102-311X2005000300004
- 33 Skevington SM, Gunson KS, O'Connell KA. Introducing the WHOQOL-SRPB BREF: developing a short-form instrument for assessing spiritual, religious and personal beliefs within quality of life. *Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2013;**22**:1073–83. doi:10.1007/S11136-012-0237-0
- 34 Zimpel RR, Panzini RG, Bandeira DR, *et al.* Psychometric properties of the whoqol-srpb brief, brazilian portuguese version. *Brazilian Journal of Psychiatry* 2019;**41**:411–8. doi:10.1590/1516-4446-2018-0083
- 35 Connor KM, Davidson JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depression and anxiety* 2003;**18**:76–82. doi:10.1002/DA.10113
- 36 Lopes VR, Martins M do CF. Validação fatorial da escala de resiliência de connor-davidson (CD-RISC-10) para brasileiros. *Revista Psicologia Organizações e Trabalho* 2011;**11**:36–50. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-66572011000200004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt (accessed 2 Mar 2022).
- 37 Solano JPC, Bracher ESB, Faisal-Cury A, *et al.* Factor structure and psychometric properties of the Connor-Davidson resilience scale among Brazilian adult patients. *São Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2016;**134**:400–6. doi:10.1590/1516-3180.2015.02290512
- 38 Campbell-Sills L, Stein MB. Psychometric analysis and refinement of the connor–davidson resilience scale (CD-RISC): Validation of a 10-item measure of resilience. *Journal of Traumatic Stress* 2007;**20**:1019–28. doi:10.1002/JTS.20271
- 39 Schmitt AA, Brenner AM, Primo de Carvalho Alves L, *et al.* Potential predictors of depressive symptoms during the initial stage of the COVID-19 outbreak

- among Brazilian adults. *Journal of Affective Disorders* 2021;**282**:1090–5.
doi:10.1016/j.jad.2020.12.203
- 40 Batra K, Singh TP, Sharma M, *et al.* Investigating the psychological impact of COVID-19 among healthcare workers: A meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;**17**:1–33.
doi:10.3390/ijerph17239096
- 41 Lai J, Ma S, Wang Y, *et al.* Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA network open* 2020;**3**:e203976. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
- 42 Luceño-Moreno L, Talavera-Velasco B, García-Albuerne Y, *et al.* Symptoms of posttraumatic stress, anxiety, depression, levels of resilience and burnout in spanish health personnel during the COVID-19 pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020;**17**:1–29.
doi:10.3390/ijerph17155514
- 43 Fang X-H, Wu L, Lu L-S, *et al.* Mental health problems and social supports in the COVID-19 healthcare workers: a Chinese explanatory study. *BMC psychiatry* 2021;**21**:34. doi:10.1186/s12888-020-02998-y
- 44 Serrano-Ripoll MJ, Meneses-Echavez JF, Ricci-Cabello I, *et al.* Impact of viral epidemic outbreaks on mental health of healthcare workers: a rapid systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2020;**277**:347–57.
doi:10.1016/j.jad.2020.08.034
- 45 Lu M-Y, Ahorsu DK, Kukreti S, *et al.* The Prevalence of Post-traumatic Stress Disorder Symptoms, Sleep Problems, and Psychological Distress Among COVID-19 Frontline Healthcare Workers in Taiwan. *Frontiers in Psychiatry*.2021;**12**. doi:10.3389/FPSYT.2021.705657
- 46 Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, *et al.* Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research* 2021;**295**.
doi:10.1016/J.PSYCHRES.2020.113599
- 47 Alimoradi Z, Broström A, Tsang HWH, *et al.* Sleep problems during COVID-19 pandemic and its' association to psychological distress: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;**36**:100916.
doi:10.1016/j.eclinm.2021.100916

APÊNDICE B – PRÊMIO

JORNADA 8
CELG 2018

Mente e Corpo:
diálogos contemporâneos

30 de agosto a 1º de setembro de 2018 | Canela RS

CERTIFICADO

Certificamos que o trabalho: **Marcadores Inflamatórios séricos em Doença Mental Grave: diminuição de interleucinas 2 e 6 após tratamento de pacientes internados**

De autoria de: **Antonio Augusto Schmitt Junior, Lucas Primo de Carvalho Alves, Neusa da Sica Rocha**

Foi apresentado e premiado na **Jornada CELG**, realizada no período de 30 de agosto a 01 de setembro de 2018, no Hotel Continental em Canela, RS, na forma de **PÔSTER e TEMA LIVRE (8 min)**.

Canela RS, 01 de setembro de 2018




Dra. Simone Hauck
Presidente


Dra. Patrícia Fabrício Lago
Diretora Científica