



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA

RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO

**BIOMARCADORES ENTRE PACIENTES DEPRESSIVOS E SUAS
CORRELAÇÕES COM O FUNCIONAMENTO FAMILIAR E O RISCO DE SUICÍDIO**

Recife
2020

RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO

**BIOMARCADORES ENTRE PACIENTES DEPRESSIVOS E SUAS
CORRELAÇÕES COM O FUNCIONAMENTO FAMILIAR E O RISCO DE SUICÍDIO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Área de concentração:
Neuropsicopatologia

Orientador: Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

Coorientadora: Prof. Dr^a Tatiana de Paula Santana da Silva

Recife
2020

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

L437b Leão, Rita de Cássia Hoffmann.
Biomarcadores entre pacientes depressivos e suas correlações com o funcionamento familiar e o risco de suicídio / Rita de Cássia Hoffmann Leão. – 2020.
90 f.: il.; quad.; 30 cm.

Orientador: Everton Botelho Sougey.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Recife, 2020.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Biomarcadores. 2. Suicídio. 3. Depressão. 4. Família. I. Sougey, Everton Botelho (Orientador). II. Título.

612.665 CDD (20.ed.) UFPE (CCS2021-057)

RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO

**BIOMARCADORES ENTRE PACIENTES DEPRESSIVOS E SUAS
CORRELAÇÕES COM O FUNCIONAMENTO FAMILIAR E O RISCO DE SUICÍDIO**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento.

Aprovada em: 18 / 12 / 2020

BANCA EXAMINADORA

Professor Dr. Everton Botelho Sougey-UFPE

Professora Dr^a. Tatiana de Paula Santana da Silva-UFPE

Professora Dr^a Anália Nusya Medeiros Garcia-Faculdade Tiradentes

Professora Dr^a Marília Suzi Pereira dos Santos-FMUSP

Professora Dr^a Selene Cordeiro Vasconcelos-UFPb

Dedico às pessoas mais importantes da minha vida: meus pais e meu esposo. Sônia Hoffmann Leão e Luiz Gonzaga Ferreira Leão, pelo amor e incentivo dedicados à minha formação e a José Fernando Gomes da Silva pela motivação e força nessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir a realização de mais um projeto!

A minha família que sempre me apoia, incentiva, inspira e contribui em meus projetos, muito presente ao longo deste Doutorado.

Ao Professor Dr. Everton Botelho Sougey, pela orientação, aprendizado e incentivo, sempre presente, na condução desta pesquisa.

À Professora Dra. Tatiana de Paula Santana da Silva, pela co-orientação, aprendizado, incentivo, apoio, dedicação ao projeto e grande colaboração nesta pesquisa.

À Coordenadora do curso, Professora Doutora Sandra Lopes, pelo acolhimento, apoio e incentivo.

À Professora Doutora Selene Vaxconcelos, pelas valiosas contribuições, ensinamentos e sugestões pertinentes para o melhoramento desse trabalho.

Aos docentes da Pósneuro, pelos conhecimentos adquiridos nas diversas áreas.

Aos 243 entrevistados, pela grande contribuição neste estudo.

À minha querida prima Professora Doutora Maria de Fátima Galdino da Silveira, cujo amor e entusiasmo pela ciência, me serviram de exemplo e contribuíram para minha chegada até aqui.

À querida amiga Catarina Magalhães Porto, por toda a trajetória de companheirismo e incentivo anterior a nossa inserção na Posneuro.

Aos Agentes Comunitários de Saúde Sonia Maria Batista de Oliveira, Karla Maria Lopes da Silva, Hérime Assis e Sandra Pereira César pela colaboração, aprendizado e trabalho árduo durante todo o período desta pesquisa.

Aos meus alunos de Medicina: Leonardo Alef Xavier da Silva, Juliana Paiva Ribeiro Moura, Filipe Stenio de Carvalho Pereira da Silva, Mírian Thereza Alves Soares Guilherme e Diego Fellippe Pessoa Reis, pela colaboração.

Aos administrativos da Posneuro, pela colaboração nos diversos requerimentos acadêmicos.

A todos que de forma direta ou indireta contribuíram e torceram pelo sucesso deste estudo, muito obrigada!

RESUMO

Recentemente foi relatado que as anormalidades do sistema imunológico contribuem na fisiopatologia da Depressão. Entretanto as evidências sobre quais seriam os biomarcadores inflamatórios e lipídicos mais sensíveis ao Transtorno Depressivo (TD), conseqüentemente se existem variações destes em função da presença de outros comportamentos e situações de risco como o comportamento suicida e o desajuste familiar, ainda não estão bem documentadas. O objetivo deste estudo foi avaliar a associação do TD com os níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios, risco de suicídio e risco familiar. estudo observacional de desfecho comparativo, com amostra representativa de 243 indivíduos. Foram incluídos 81 pacientes com TD de acordo com os critérios do DSM-V, que compareceram ao serviço ambulatorial de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – Brasil, e 162 controles. Os critérios de exclusão no grupo controle foram: ausência de transtornos psiquiátricos ou histórico familiar de distúrbios psiquiátricos, doenças do sistema imunológico e/ou quaisquer outras doenças crônicas. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética (parecer nº 2.532.263). Todas as entrevistas foram conduzidas por um médico. As informações sobre o risco de suicídio e do risco familiar foram coletadas a partir de instrumentos validados. A coleta de biomarcadores, foi realizada seguindo protocolos internacionais de segurança e análise. A margem de erro utilizada foi de 5%. Os intervalos para OR foram obtidos com 95,0% de confiança. Foi criado um modelo de regressão, sendo consideradas significativas apenas as variáveis com nível de 5%. A amostra total foi predominantemente feminina (77,8%) com idade de 50 anos (43,6%), renda per capita acima da média nacional (68,7%) e mais de oito anos de estudo (49,4%). O risco de suicídio foi extremamente elevado na amostra (40,3%). Houve predomínio da coesão do tipo Separada 46,9% e flexibilidade Caótica 42,6%. O risco familiar esteve presente em 71,6%. Houve associação positiva do TD com o indicador antropométrico Índice de Massa Corpórea (IMC), relacionado ao excesso de peso ($p= 0,018$). O biomarcador lipídico mais sensível ao TD foi o Triglicerídeo (TG). Na amostra, o nível sérico de TG foi quase duas vezes mais elevado entre os pacientes do grupo caso, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Também houve associação positiva do TD com o risco de suicídio ($p= 0,001$) e risco familiar $p= 0,001$. Na regressão a probabilidade de um indivíduo da população apresentar risco de suicídio foi de até

79,3% se ele for do grupo dos casos (TDM) e tiver o colesterol total elevado ($p < 0001$). Considera-se então que os indicadores e biomarcadores podem ter um impacto profundo no diagnóstico e tratamento de transtornos psiquiátricos, como o TD, contribuindo na identificação de grupos de pacientes que se beneficiarão mais com um tratamento específico que inclua o manejo de seus perfis lipídicos e inflamatórios. Além disso, podem complementar a avaliação clínica, onde a partir da análise de mudanças nos padrões séricos, os médicos possam efetuar ajustes na terapia mais rapidamente levando a seleção de tratamentos mais eficazes e tolerados na prática clínica.

Palavras-chave: Biomarcadores. Suicídio. Depressão. Família.

ABSTRACT

It has recently been reported that abnormalities of the immune system contribute to the pathophysiology of depression. However, the evidence about which inflammatory and lipid biomarkers would be most sensitive to Depressive Disorder (DD), and consequently if there are variations of these due to the presence of other risk behaviors and situations such as suicidal behavior and family maladjustment, are not yet well documented. To evaluate the association of DD with serum levels of lipid and inflammatory biomarkers, risk of suicide and family risk. This is a comparative observational study, with a representative sample of 243 individuals. We included 81 patients with DD according to the DSM-V criteria, who attended the outpatient psychiatry service at Hospital das Clínicas, Federal University of Pernambuco - Brazil, and 162 controls. Exclusion criteria in the control group were: absence of psychiatric disorders or family history of psychiatric disorders, diseases of the immune system and/or any other chronic diseases. The project was approved by the Ethics Committee (opinion No. 2,532,263). All interviews were conducted by a doctor. Information on suicide risk and family risk was collected using validated instruments. The collection of biomarkers was carried out following international safety and analysis protocols. The margin of error used was 5%. OR intervals were obtained with 95.0% confidence. A regression model was elaborated, where only 5% level variables were considered significant. The total sample was predominantly female (77.8%), aged 50 years (43.6%), per capita income above the national average (68.7%) and more than eight years of education (49.4 %). The risk of suicide was extremely high in the sample (40.3%). There was cohesion predominance of the types Separated 46.9% and Chaotic Flexibility 42.6%. Family risk was present in 71.6%. There was a positive association between DD and the anthropometric indicator Body Mass Index (BMI), related to excess weight ($p = 0.018$). The lipid biomarker most sensitive to DD was the Triglyceride (TG). In the sample, the serum TG level was almost twice as high among the patients in the case group, this difference being statistically significant. There was also a positive association between DD and suicide risk ($p = 0.001$) and family risk $p = 0.001$. In the regression, the probability of an individual in the population to present risk of suicide was of up to 79.3% if he/she was in the group of cases (DD) and had high total cholesterol ($p < 0.001$). The study suggests therefore that the indicators and

biomarkers can have a profound impact on the diagnosis and treatment of psychiatric disorders, such as DD, which contributes to the identification of groups of patients who will benefit more with a specific treatment that includes the management of their lipid and inflammatory profiles. In addition, the clinical evaluation can be complemented, where from the analysis of changes in serum patterns doctors can make adjustments in the therapy more quickly, leading to the selection of more effective and tolerated treatments in clinical practice.

Keywords: Biomarkers. Suicide. Depression. Family.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1-	Síntese das populações e amostras para o estudo.....	23
Quadro 2-	Classificação e valores normativos do FACES III para coesão e flexibilidade familiar	26
Quadro 3-	Classificação do risco e do tipo familiar (OLSON, SPRENKLE, RUSSELL, 1979).....	27
Figura 1-	Representação esquemática dos 16 tipos familiares observados por Olson, Sprenkle e Russel (1979).....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CT	Colesterol Total
DSM V	Manual Of Mental Disorders
HDL	High Density Lipoprotein
imc	Índice De Massa Corporal
LDL	Low Density Lipoprotein
OMS	Organização Mundial De Saúde
OR	Odds Ratio
PCR	Proteína C Reativa
TD	Transtorno Depressivo
TG	Triglicerídeos
VLDL	Very Low-Density Lipoprotein
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3	HIPÓTESE.....	19
4	OBJETIVOS.....	20
4.1	OBJETIVO GERAL.....	20
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	20
5	MATERIAL E MÉTODOS.....	21
5.1	DESENHO DO ESTUDO.....	21
5.2	LOCAL DO ESTUDO.....	21
5.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO E PERÍODO DE REFERÊNCIA.....	21
5.4	CÁLCULO AMOSTRAL.....	21
5.4.1	Critérios para criação do grupo controle e pareamento da amostra.....	22
5.5	PROJETO PILOTO.....	23
5.6	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
5.7	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	24
5.8	INSTRUMENTOS UTILIZADOS.....	24
5.8.1	Questionário de dados Sócio demográficos (Apêndice D).....	24
5.8.2	Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. - Versão brasileira 5.0.0) – Módulo C para o comportamento e risco de suicídio (Anexo D)	24
5.8.3	Escala de Avaliação do Funcionamento Familiar (Anexo E).....	25
5.9	COLETA DE DADOS DOS INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS E BIOMARCADORES.....	28
5.9.1	Coleta do indicador antropométrico.....	28

5.9.2	Coleta dos biomarcadores.....	29
5.10	ASPECTOS ÉTICOS.....	29
5.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	30
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
7	CONCLUSÃO.....	33
	REFERÊNCIAS.....	35
	APÊNDICE A- ARTIGO - BIOMARCADORES ENTRE PACIENTES DEPRESSIVOS E SUAS CORRELAÇÕES COM O RISCO.....	38
	APÊNDICE B- ARTIGO “ANTHROPOMETRIC INDICATOR AND ITS ASSOCIATIONS WITH SUICIDE RISK IN DEPRESSED PATIENTS”	56
	APÊNDICE C- FAMILY RISK IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AND ITS ASSOCIATIONS WITH LIPID AND INFLAMMATORY BIOMARKERS”	65
	APÊNDICE D- QUESTIONÁRIO DE DADOS BIOPSISSOCIAIS	74
	APÊNDICE E- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	75
	ANEXO A- ARTIGO - BEHAVIOR OF SELF-INFLICTED VIOLENCE IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER:A SYSTEMATIC REVIEW PROTOCOL, PUBLICADO NA REVISTA <i>MEDICINE BALTIMORE</i>.....	78
	ANEXO B- COMPROVANTE DE ENVIO PARA REVISTA <i>GENERAL HOSPITAL PSYCHIATRY</i>	82
	ANEXO C- COMPROVANTE DE ENVIO PARA REVISTA <i>DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL</i>.....	83
	ANEXO D- MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (M.I.N.I. - VERSÃO BRASILEIRA 5.0.0) – MÓDULO C PARA O COMPORTAMENTO E RISCO DE SUICÍDIO.....	84
	ANEXO E- ESCALA DE ANÁLISE DO FUNCIONAMENTO FAMILIAR (FACES III)	85
	ANEXO F- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	87

1 INTRODUÇÃO

Esta Tese de doutorado em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) apresenta os resultados alcançados pela doutoranda Rita de Cássia Hoffmann Leão em pesquisa intitulada “biomarcadores entre pacientes depressivos e suas correlações com o funcionamento familiar e o risco de suicídio”, sob a orientação do Prof. Dr. Everton Botelho Sougey e Co orientação da Profa. Dra. Tatiana de Paula Santana da Silva.

A pesquisa está inserida no grupo de Núcleo de Assistência, Ensino e Pesquisa dos Transtornos Afetivos, pertencente à UFPE e cadastrado no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

O primeiro capítulo referente ao marco teórico traz, em seu conteúdo, um artigo de protocolo de revisão desenvolvido pela referida aluna, intitulado Behavior of self-inflicted violence in patients with bipolar disorder: a systematic review protocol, publicado na revista *Medicine Baltimore* (Anexo A).

O segundo capítulo destina-se à descrição das hipóteses de pesquisa que fundamentaram a realização do estudo.

O terceiro capítulo refere-se aos objetivos elencados pela aluna diante das hipóteses da pesquisa.

O quarto capítulo destina-se ao detalhamento dos métodos que foram utilizados para a elaboração deste estudo. Inclui o desenho do estudo, área do estudo, população de referência e amostra, projeto piloto, critérios de inclusão e exclusão, instrumentos utilizados, dinâmica de trabalho, aspectos éticos e análise estatística.

O quinto capítulo refere-se aos resultados, representado por três artigos originais sendo o primeiro intitulado “Biomarcadores entre pacientes depressivos e suas correlações com o risco de suicídio”, cuja proposição foi determinar as alterações

nos níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios em pacientes depressivos, e a relação destes sobre o risco de suicídio, que será encaminhado para a revista *Journal of Epidemiology and Community Health* (Apêndice A).

O segundo artigo original intitulado “Anthropometric indicator and its associations with suicide risk in depressed patients” teve por objetivo verificar a associação entre um indicador antropométrico e o risco de suicídio em uma amostra clínica de pacientes depressivos. (Apêndice B) e foi encaminhado a revista *General Hospital Psychiatry* (Anexo B).

O artigo terceiro artigo intitulado “Family risk in patients with Major Depressive Disorder and its associations with lipid and inflammatory biomarkers.” cuja proposição foi avaliar a prevalência de risco familiar em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (DTM) e suas associações com biomarcadores lipídicos e inflamatórios (Apêndice C) e foi encaminhado para a revista *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* (Anexo C).

O sexto e último capítulo à corresponde a conclusão geral da tese e sintetiza todos os resultados obtidos ao final da pesquisa, respondendo aos objetivos propostos ao longo do doutoramento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

O referencial teórico deste estudo é representado pelo artigo “Behavior of self-inflicted violence in patients with bipolar disorder: a systematic review protocol” (Anexo A), que teve por objetivo identificar e classificar os principais comportamentos de violência em pacientes com diagnóstico de transtorno afetivo bipolar. O artigo foi devidamente registrado no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob protocolo: CRD42018086837 e publicado na revista *Medicine Baltimore* (Fator de Impacto: 2,133).

Em todo o mundo, uma pessoa morre a cada 40 segundos por suicídio (IJAZ et al., 2018). Estima-se que 804.000 mortes por suicídio ocorreram em 2012, representando uma padronização anual de taxa de suicídio de 11,4 por 100.000 habitantes (WHO, 2014). No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde (2018), entre 2007 e 2016, foram registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) 106.374 óbitos por suicídio. Em 2016, a taxa chegou a 5,8 por 100 mil habitantes, com a notificação de 11.433 mortes por essa causa.

O suicídio é um fenômeno complexo e multifacetado, que pode afetar indivíduos de diferentes origens, classes sociais, idades, orientações sexuais e identidades de gênero (BRASIL, 2018). Embora as mulheres tenham uma taxa mais baixa de conclusão do suicídio do que os homens (devido em parte aos métodos menos violentos usados), elas têm uma taxa maior de tentativas de suicídio (CARRASCO-BARRIOS et al., 2020).

Múltiplos fatores aumentam o risco de suicídio, variando de fatos como abuso infantil, morte dos pais, uso indevido de substâncias e experiências traumáticas de vida a questões como isolamento social e preocupações relacionadas à saúde (BACHAMANN, 2018). Ainda de acordo com Pires et al (2015), foram considerados também indicadores de risco, estar em dependência financeira de terceiros, histórico de transtorno mental na família, possuir algum transtorno mental e, principalmente, comorbidade(s) psiquiátrica(s). O processo de avaliação do comportamento suicida é uma tarefa complexa e pode ser influenciado pelos diversos fatores de risco que englobam o fenômeno (SILVA, SOUGEY, 2016).

A ideação suicida pode levar à auto-mutilação deliberada que aumenta o risco de morte por suicídio. Globalmente, a principal causa da autoflagelação deliberada é

a Depressão (MUNETSI et al, 2018). Segundo Wang et al (2019), entre todos os fatores de risco associados à ideação suicida, os fatores familiares devem ser a principal preocupação na sua prevenção, e as intervenções que visam os sintomas da Depressão são fundamentais para reduzir a referida ideação.

O Transtorno Depressivo é a longo prazo, recidivante condição associada a altos níveis de incapacidade e mortalidade. Tem base neurobiológica e está associada a anormalidades funcionais e estruturais do cérebro (RIBEIRO et al., 2018). Estes são fenômenos complexos que não dependem de uma única causa, mas sim o resultado final de múltiplas interações entre fatores genéticos, biológicos, psiquiátricos, psicológicos, sociais e culturais (CARDOSO, 2016). A Investigação dos mecanismos moleculares mediadores do gene e interação ambiental é uma área de pesquisa em crescimento e potencialmente frutífera da neurobiologia da depressão (MALHI, MANN, 2018; PANDEY et al., 2018).

A compreensão da fisiopatologia dos transtornos de humor vem apresentando avanços relevantes nos últimos anos. Existe uma longa necessidade de ferramentas adequadas não clínicas para o diagnóstico, seleção de tratamento e acompanhamento desses pacientes, e na última década, a comunidade científica demonstrou um grande interesse no desenvolvimento de biomarcadores (TEIXEIRA et al, 2016). Com tamanha relevância, o uso dos biomarcadores medidos objetivamente seria vantajosos também em casos investigação de ideação suicida, pois a mesma é difícil de prever e avaliar (MULLINS, 2014). Dentre os que parecem promissores para avaliar o risco de suicídio em ambientes clínicos incluem índices de função serotoninérgica, inflamação, plasticidade neural e lipídeos (SUDOL e MANN, 2017).

O desenvolvimento de suas formas mais quantitativas e objetivas para prever e rastrear estados suicidas teria aplicações práticas imediatas e implicações sociais positivas (OSIMO et al., 2019) e os biomarcadores têm um papel potencialmente relevante na previsão do suicídio, como um complemento, em vez de um substituto para a prática clínica atual (BLASCO-FONTECILIA e OQUENDO, 2016).

O transtorno depressivo maior (TDM) está associado ao suicídio e de acordo com estudo de BAEK et al (2014), os baixos níveis séricos de Triglicerídeos e altos níveis de Colesterol HDL e VLDL estão associados a recente tentativa de suicídio ou estado recente de suicídio em pacientes com TDM. De um modo geral, o suicídio

pode ser sublinhado, pelo menos em parte, por mecanismos biológicos relacionados ao estresse, inflamação e apoptose (MULLINS et al, 2014). Evidências recentes sugerem que os estados pró-inflamatórios podem estar independentemente associados ao risco de suicídio, acima e além da depressão (BERGMANS et al, 2019).

A prevenção da ideação suicida desempenha um papel fundamental na redução das taxas de suicídio (WANG et al, 2019). O cuidar da saúde dessa população não se reduz apenas às ações assistencialistas com foco na doença (FAIAL et al, 2016). Neste cenário, este estudo tem como objetivo verificar a associação entre o risco de suicídio em indivíduos depressivos com baixo funcionamento familiar e alterações nos níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios.

Espera-se compreender melhor os indicadores biopsicosociais envolvidos no histórico de pessoas com Transtorno Depressivo, que possam ajudar a identificar as pessoas que estão em risco e contribuir com o desenvolvimento de intervenções preventivas direcionadas e aconselhamento a esta população, para possível redução de morbidade e mortalidade associadas.

3 HIPÓTESE

H₀: O risco de suicídio em indivíduos depressivos não está associado ao funcionamento familiar, aos indicadores antropométricos e aos níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios.

H₁: O risco de suicídio em indivíduos depressivos está associado ao funcionamento familiar, aos indicadores antropométricos e aos níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a associação entre o risco de suicídio em indivíduos depressivos o funcionamento familiar, os indicadores antropométricos e os níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Determinar a prevalência de comportamento suicida na população estudada;
- b) Caracterizar o funcionamento familiar entre os grupos;
- c) Descrever a prevalência de excesso de peso na população estudada;
- d) Descrever as médias séricas dos biomarcadores lipídicos e inflamatórios entre os grupos;
- e) Estimar o risco de suicídio de acordo com a variáveis independentes (sociodemográficas, funcionamento familiar, os indicadores antropométricos e os níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios);
- f) Verificar se existe associação entre o risco de suicídio em indivíduos depressivos com o funcionamento familiar, os indicadores antropométricos e os níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo observacional comparativo de corte transversal. Entre as vantagens desse tipo de estudo estão o baixo custo, a facilidade de realização, a rapidez e a objetividade na coleta dos dados. Como fatores limitantes do estudo estão a dificuldade para investigar condições de baixa prevalência, o fato de não inferir causalidade, não determinar o risco absoluto e nem duração da doença (SITTA, 2010).

5.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi desenvolvido nas dependências do Hospital das Clínicas (HC), vinculado a Universidade Federal de Pernambuco. O HC é um hospital público universitário de referência nacional. Atende em média 21.000 consultas por mês em diversas especialidades Médicas, de Enfermagem, Nutrição, Fonoaudiologia, Fisioterapia, Psicologia, entre outras, e conta com atividades acadêmicas da Graduação e Residência Multiprofissional.

5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E PERÍODO DE REFERÊNCIA

A população estudada compreendeu pacientes adultos diagnosticados com Depressão (grupo caso), ingressos para acompanhamento no Ambulatório de Psiquiatria no Hospital das Clínicas. E grupo controle (pacientes saudáveis), com idade a partir de 18 anos, de ambos os sexos.

5.4 CÁLCULO AMOSTRAL

Foi utilizado o programa EPI-INFO versão 6.04 para DOS para determinar o tamanho da amostra em cada grupo de pesquisa, utilizando erro de 5,0%, confiabilidade de 95,0% e proporção esperada de:

- 5,0 % de prevalência de tentativa de suicídio em brasileiros com idade superior a 14 anos (BOTEGA et al., 2009);

Fórmula para o cálculo da amostra:

$$m = \frac{z^2 p_e (1 - p_e)}{e^2}$$

$$n = \frac{m}{1 + \frac{m-1}{N}}$$

Onde:

m = Tamanho amostral

z = Valor da curva normal relativa à confiabilidade de 95,% (1,96);

p_e = Proporção esperada igual para cada grupo de pesquisa;

e = erro de 5,0% (0,05);

N = tamanho populacional para cada grupo de pesquisa.

n= amostra

Ao final do cálculo obteve-se o número final da amostra totalizando 73 pacientes. A esse valor foi acrescido um fator de 10% para cobrir eventuais perdas evitando o comprometimento da representatividade da amostra.

5.4.1 Critérios para criação do grupo controle e pareamento da amostra

Os critérios de criação do grupo controle seguiram as diretrizes de Pereira (2003) que aconselha a seguinte proporção: Para cada caso, pelo menos dois controles.

Já os critérios de pareamento nesse estudo incluíram:

Gênero;

Idade;

Índice de massa Corporal;

Sendo assim, foram totalizadas as seguintes amostras para cada grupo de pesquisa conforme descrito no Quadro 1. A esses valores foram acrescidos um fator de 10% para cobrir eventuais perdas evitando o comprometimento da representatividade da amostra.

Grupo 1 CASOS - composto por 81 pacientes com diagnóstico de Depressão atendidos nas dependências do Hospital das Clínicas com histórico de comportamento suicida e baixos escores na avaliação do suporte familiar.

Grupo 2 CONTROLES - Composto por 162 indivíduos (acompanhantes de pacientes) com diagnóstico negativo para transtorno depressivo e outros transtornos psiquiátricos e sem história de comportamento suicida e escores considerados adequados para o suporte familiar.

Quadro 1- Síntese das populações e amostras para o estudo

Grupos	Amostra	Amostra com acréscimo de 10%
Grupo 1 Casos	73 Pacientes	81pacientes
Grupo 2 Controles	146 indivíduos	162 indivíduos
Total	219	243

Fonte: Elaborado pela autora

5.5 PROJETO PILOTO

O estudo constou de uma fase piloto para realização do cálculo amostral com finalidade de testar, avaliar, revisar e aprimorar os instrumentos e procedimentos de pesquisa, sobretudo para descobrir pontos fracos e problemas em potencial, que fossem resolvidos antes da implementação da pesquisa (BAILER, TOMITCH, D'ELY, 2011). Essa fase foi realizada com aproximadamente 10% da amostra total de cada grupo e desprezada da amostra final.

5.6 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade mínima de 18 anos;
- Diagnóstico de depressão pelo psiquiatra, com base nos critérios da Classificação Internacional de Doenças-10 (<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F32>).

5.7 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Indivíduos menores de 18 anos;
- Indivíduos incapazes de compreender e responder aos questionários;
- Indivíduos que estivessem em tratamento para doenças consideradas crônicas e/ou degenerativas;
 - Indivíduos que apresentassem diagnósticos clínicos compatíveis com alterações séricas crônicas para biomarcadores lipídicos e inflamatórios, indivíduos que apresentem comprometimento cognitivo;
 - Pacientes com doença renal crônica, hipercalcemia, neoplasias e mulheres gestantes ou em amamentação.

5.8 INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Os dados referentes às informações sócio demográficas, econômicas de cada participante da pesquisa, assim como os dados referentes aos sintomas de transtornos mentais comuns, risco de suicídio, funcionamento e risco familiar foram obtidos pela pesquisadora através da utilização de questionários específicos:

- Questionário de Dados Sócio demográficos (Apêndice D);
- Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. - Versão brasileira 5.0.0) – Módulo C para o comportamento e risco de suicídio (ANEXO D)
- Escala de análise do Funcionamento Familiar (FACES III) (ANEXO E);

5.8.1 Questionário de dados Sócio demográficos (Apêndice D)

O questionário foi aplicado em forma de entrevista com os pacientes, sendo o mesmo preenchido pela pesquisadora. Sobre os pacientes foram registrados os seguintes dados: idade, sexo, composição familiar em sua residência, humor autopercebido.

5.8.2 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. - Versão brasileira 5.0.0) -Módulo C para o comportamento e risco de suicídio (ANEXO D)

O M.I.N.I. corresponde a uma entrevista de curta duração – 15 a 30 minutos -, destinada à utilização na prática clínica e de pesquisa (AMORIM 2000), que visa à classificação diagnóstica de forma compatível com os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4ª edição (DSM-IV), compreendida de 19 módulos que avaliam 17 transtornos do eixo I do DSM-IV, risco de suicídio e transtorno de personalidade antissocial. No estudo, estão sendo incluídos todos os indivíduos que no grupo controle apresentam diagnóstico negativo em todas as sessões do instrumento.

5.8.3 Escala de Avaliação do Funcionamento familiar (ANEXO E)

A escala *Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales* (FACES III), criada por Olson e colaboradores (1989) e validada no Brasil por Falseto e colaboradores (2000) avalia o risco mental, a coesão e a adaptabilidade familiar. A escala FACES III é composta por 20 perguntas auto-aplicadas. Cada pergunta admite cinco respostas: quase nunca, raramente, às vezes, frequentemente e quase sempre, as quais correspondem a valores de 0 a 5, respectivamente.

A soma dos valores correspondentes às respostas das questões ímpares representa a coesão familiar; já a soma dos valores que correspondem às questões de números pares representa a flexibilidade familiar. O valor total para cada parâmetro será comparado aos valores normativos apresentados no quadro 2. A classificação de coesão e flexibilidade familiar será dada segundo os valores adultos.

Quadro 2- Classificação e valores normativos do FACES III para coesão e flexibilidade familiar

CLASSIFICAÇÃO	Valores (com filhos adultos)	Valores (com filhos adolescentes)	Valores (casais jovens)
COESÃO	Valores	Valores	Valores
Desligada	10-34	10-31	10-36
Separada	35-40	32-37	37-42
Conectada	41-45	38-43	43-46
Aglutinada	46-50	44-50	47-50
FLEXIBILIDADE			
Rígida	10-19	10-19	10-21
Estruturada	20-24	20-24	22-26
Flexível	25-28	25-29	27-30
Caótica	29-50	30-50	31-50

Fonte: OLSON, SPRENKLE, RUSSELL, 1979.

O risco e o tipo familiar foram avaliados utilizando-se a combinação das classificações de coesão e flexibilidade familiar, compondo três grupos de risco (balanceada, médio risco e alto risco), cada um com 4 a 8 tipos familiares, ou seja, com combinações diferentes de coesão + flexibilidade familiar. As classificações do risco e do tipo familiar estão apresentadas no quadro 3.

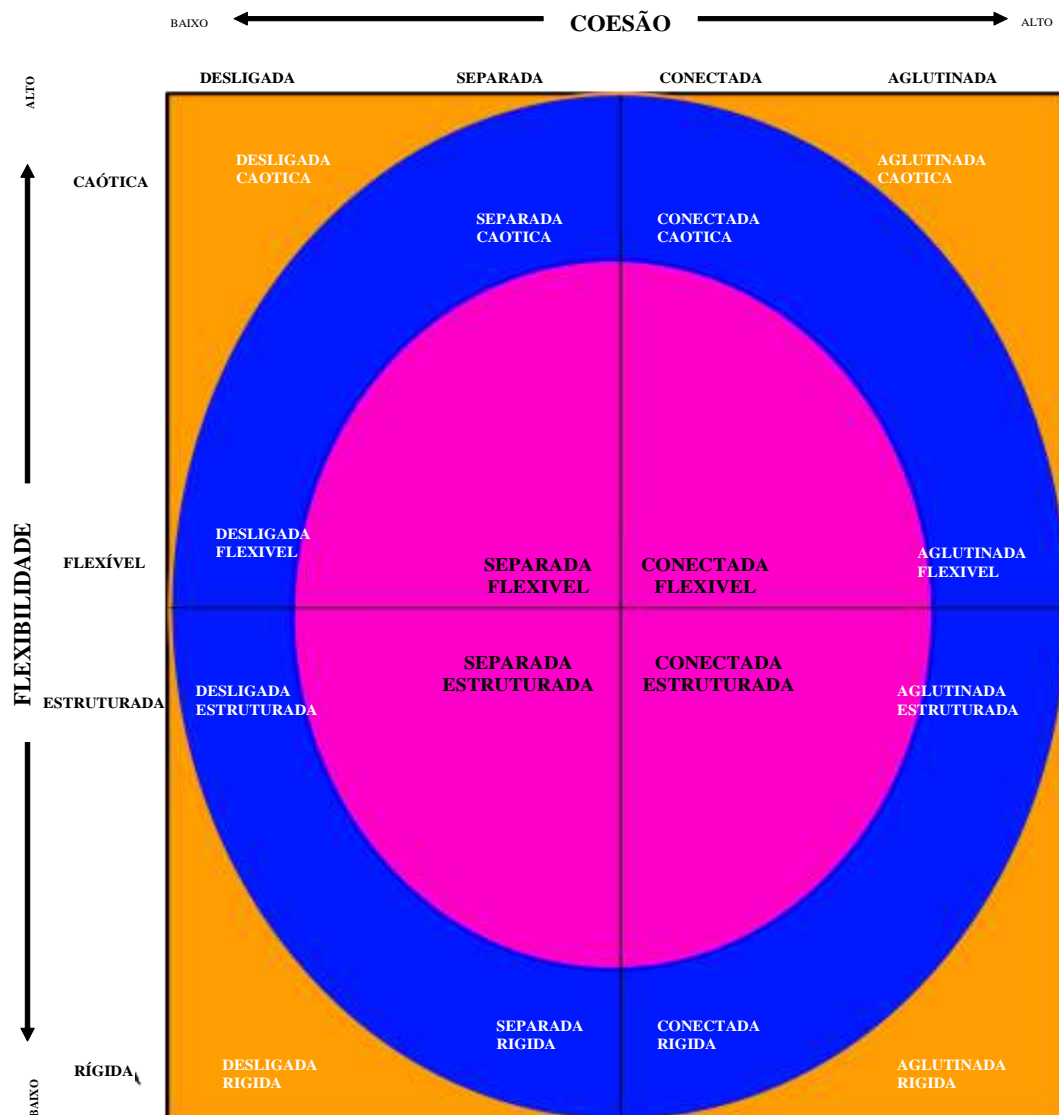
Quadro 3- Classificação do risco e do tipo familiar(OLSON, SPRENKLE, RUSSELL, 1979)

RISCO	FAMÍLIAS BALANCEADAS	FAMÍLIAS DE MÉDIO RISCO	FAMÍLIAS DE ALTO RISCO
	1. separada + estruturada	1. separada + rígida	1. desligada + rígida
	2. separada + flexível	2. separada + caótica	2. desligada + caótica
	3. conectada + estruturada	3. conectada + rígida	3. aglutinada + rígida
FLEXIBILIDAD E	4. conectada + flexível	4. conectada + caótica	4. aglutinada + caótica
		5. estruturada + aglutinada	
		6. estruturada + desligada	
		7. flexível + desligada	
		8. flexível + aglutinada	

Fonte: OLSON, SPRENKLE, RUSSELL, 1979.

O enquadramento da família pode ser observado em uma escala que permite a observação do funcionamento da família que seria o Modelo Circumplexo (Figura 1). Segundo o Modelo, as famílias balanceadas são as mais próximas da média (porção central da figura), seguidas das famílias de risco médio e nas extremidades estão as de alto risco. Desta forma, ao se avaliar uma família saudável, pressupõe-se encontrar níveis balanceados de coesão e flexibilidade (FALCETO, BUSNELLO, BOZETTI, 2000).

Figura 1- Representação esquemática dos 16 tipos familiares observados por Olson, Sprenkle e Russel (1979)



Fonte: Olson, Sprenkle, Russel, 1979.

No Estudo a escala foi aplicada em forma de entrevista com os pacientes, sendo o mesmo preenchido pela pesquisadora.

5.9 COLETA DOS INDICADORES ANTROPOMÉTRICOS E BIOMARCADORES

5.9.1 Coleta do Indicador antropométrico

O indicador antropométrico utilizado neste estudo foi o Índice de Massa Corpórea – IMC, que foi calculado com base nos dados de peso e altura obtidos, com

o objetivo de avaliar o estado nutricional da população estudada. Este índice foi calculado dividindo-se o peso pela altura ao quadrado. Os dados encontrados foram classificados de acordo com dois diferentes pontos de corte. O primeiro da WHO que classifica indivíduos com IMC < 18,5kg/m² como baixo-peso; eutrofia, IMC entre 18,5kg/m² e 24,9 kg/m²; sobrepeso, IMC entre 25kg/m² e 29,9kg/m²; obesidade grau I, IMC entre 30kg/m² e 34,9kg/m²; obesidade grau II, IMC entre 35kg/m² e 39,9kg/m²; e obesidade grau III, IMC > 40kg/m².

5.9.2 Coleta dos biomarcadores

A coleta de biomarcadores no sangue dos participantes (grupos caso e controle) para análise, foram realizadas por Técnico de Enfermagem devidamente habilitado e nas dependências do laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas da UFPE. Foram seguidas todas as normas de biossegurança individual e coletiva, determinadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, e o protocolo do estudo de MULLINS et al (2014), a saber:

- Foi solicitada durante o atendimento.
- Os biomarcadores lipídicos incluem: triglicerídeos (TGs), Colesterol Total (CT), colesterol HDL(HDL-C), colesterol LDL (LDL-C);
- Os biomarcadores inflamatórios incluem: Proteína C-Reativa (PCR), e Hemograma.
- IMC calculado durante o exame físico, durante a consulta.

5.10 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi iniciada após a análise e a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPE – CAAE nº 2.532.263 (Anexo F). Destaca-se que o referido projeto foi criado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos, atendendo a resolução número 466/12, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde – Brasília – DF.

Os indivíduos maiores de 18 anos ou emancipados expressaram sua autorização para participar da pesquisa através da leitura compreensão e assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Para Maiores de 18 anos ou emancipados (Apêndice E), que foi ofertado na forma de convite sendo o documento elaborado com base nos dados fornecidos pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco – CEP CCS, de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos, atendendo a resolução número 466/12, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde – Brasília – DF.

Os riscos da pesquisa diretos estavam ligados a algum constrangimento que o voluntário pudesse ter para responder aos questionários e para realizar a coleta de sangue, sendo essa possibilidade pequena e amenizada pelo fato de as perguntas terem sido feitas em local reservado e o procedimento de coleta ter sido realizado em ambiente clínico, por profissionais especializados e com vasta experiência no procedimento, sem que outras pessoas pudessem ver ou ouvir suas respostas ou ver a coleta de seu sangue.

Os benefícios diretos do estudo constam da identificação de sinais de tristeza e angústias que podem levar a desejos de morte, e uma vez que isso fosse detectado, o voluntário receberia orientações da pesquisadora responsável e seria orientado e encaminhado ao serviço de saúde pública mais próximo de sua residência.

Ainda como benefícios diretos, a referida pesquisa proporcionou ao participante realizar uma reflexão direta sobre desejos de morte e diante disto fazer com que o mesmo minimizasse estes pensamentos ao refletir sobre este tema.

Os benefícios indiretos correspondem ao fornecimento de dados que possibilitem futuramente a criação de estratégias e medidas para tentar ajudar os pacientes a reduzir seus pensamentos sobre morte.

5.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi IBM SPSS na versão 25. Na comparação entre os grupos e análise das associações significativas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas.

Para avaliar a força da associação foi obtido o Odds Ratio (OR) ou Razão das Chances (RC) e respectivo intervalo de confiança entre as variáveis no estudo bivariado. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5,0% e os intervalos foram obtidos com 95,0% de confiança.

Ressalta-se que a escolha do teste de Mann-Whitney foi devido a ausência de normalidade dos dados em pelo menos um dos grupos e a normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Com o objetivo de se verificar que variáveis influenciavam no percentual do risco de suicídio foi ajustado um modelo inicial de regressão logística múltipla com as variáveis que mostraram associação significativa ($p < 0,20$) no estudo bivariado. Por meio do processo de seleção passo para trás foram mantidas no modelo as variáveis com $p < 0,20$. Dos resultados do modelo foram estimados os valores de "OR", valores de significância (valores de p) das variáveis de uma categoria em relação à categoria de referência, aceitação do modelo, ajuste dos dados ao modelo através do teste de Lemeshow e percentual de classificação correta do risco de suicídio.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O capítulo de resultados e discussão desta tese é representado por três artigos originais que faz referência ao título da mesma, representando a sintetização da pesquisa realizada, onde buscou-se testar as hipóteses levantadas no início do trabalho.

Desta forma, o artigo intitulado “Biomarcadores entre pacientes depressivos e suas correlações com o risco de suicídio”, teve por objetivo determinar as alterações nos níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios em pacientes depressivos, e a relação destes sobre o risco de suicídio, e será encaminhado para a revista *Journal of Epidemiology and Community Health* (Apêndice A).

Este capítulo também fará menção a duas outras produções construídas no formato de comunicações breves, que também remetem a apreentação dos resultados obtidos ao final desta tese. Dessa forma, o segundo artigo original intitulado “Anthropometric indicator and its associations with suicide risk in depressed patients” teve por objetivo verificar a associação entre um indicador antropométrico e o risco de suicídio em uma amostra clínica de pacientes depressivos (Apêndice B) e foi encaminhado a revista *General Hospital Psychiatry* (Anexo B).

O terceiro artigo, intitulado “Family risk in patients with Major Depressive Disorder and its associations with lipid and inflammatory biomarkers” cuja proposição foi avaliar a prevalência de risco familiar em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (DTM) e suas associações com biomarcadores lipídicos e inflamatórios (Apêndice C), foi encaminhado à *Revista de Psiquiatria y Salud Mental* (Anexo C).

7 CONCLUSÃO

Este capítulo sintetiza os resultados alcançados nesta tese, cujas conclusões remetem ao fato de que o risco de suicídio em indivíduos depressivos esteve associado ao funcionamento familiar inadequado, ao indicador antropométrico caracterizado por excesso de peso e ao biomarcador lipídico triglicérido, com expressão elevada.

Além disso, a prevalência do comportamento suicida foi de 75,3% no grupo caso e 22,8% no grupo controle.

Já o funcionamento familiar mostrou-se de risco em 71,6% da amostra do grupo caso e 74,7% do grupo controle.

Houve prevalência de excesso de peso tanto entre os indivíduos depressivos como no grupo controle.

Os principais biomarcadores alterados no grupo de pacientes depressivos foram o IMC, triglicédeos, Colesterol total e PCR.

No modelo ajustado, verificou-se a aceitação ($p < 0001$) e observou-se que que a probabilidade de um indivíduo da população do qual a amostra foi sorteada, apresentar risco de suicídio foi de até 79,3%, se ele apresentar diagnóstico de Depressão, e exibir níveis séricos de colesterol total elevados.

Todavia, além de confirmar a hipótese do estudo, revela-se a necessidade de pontuar algumas limitações encontradas ao longo da pesquisa. Primeiramente, assevera-se que o trabalho com temáticas de grande repercussão que, de certa forma, tendem a refletir sobre desejos e anseios de morte em populações com transtornos de humor, constitui uma tarefa delicada, haja vista que a responsabilidade sobre as entrevistas e condução dos inquéritos deve ser realizado de forma cautelosa.

Adicionalmente, enfatiza-se que o trabalho no ambiente clínico exige do profissional de pesquisa uma maior flexibilidade no que diz respeito ao processo de abordagem e condução das entrevistas, onde o mesmo pode deparar-se com situações que remetem à primordialidade de uma condução mais direcionada às necessidades do paciente.

Em linhas gerais de conclusão, os resultados obtidos, além de confirmarem a hipótese da pesquisa, trazem inúmeras contribuições consideradas inéditas para o campo da Neuropsiquiatria, a saber:

- Constitui um dos primeiros esforços científicos com amostra representativa de pacientes clínicos, desenvolvido no estado de Pernambuco a investigar os fatores biológicos relacionados ao comportamento suicida;
- Analisou-se boa parte do espectro considerado envolvido na etiologia do comportamento suicida (fatores sócio demográficos, socioeconômicos e biológicos) de forma isolada e também o percentual estimado na combinação de fatores por modelo de regressão;
- Remete e confirma o fato de que, o risco de suicídio acarreta modificações biológicas importantes que podem culminar em mais desfechos clínicos no paciente depressivo;

Assim, no campo da Neuropsiquiatria, essas afirmativas são de extrema relevância, pois permitem, com base nos fatores identificados, que o profissional atue de forma a ampliar seu olhar sobre o indivíduo em sofrimento e com pensamentos de morte. Além disso podem representar uma relação biologicamente plausível, podendo ser incorporadas na rotina clínica do paciente em tratamento para Depressão, ou adicionado como parâmetro clínico preventivo

Conclui-se que há muito por se realizar no campo da suicidologia, principalmente em populações consideradas de maior vulnerabilidade. Porém as conclusões obtidas no estudo podem fomentar novas discussões, ampliando o olhar do pesquisador para o entendimento de que, o comportamento suicida, corresponde não apenas a um ponto específico, mas à somatória de um complexo de questões.

REFERÊNCIAS

- AMORIM, Patrícia. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 106-115, 2000.
- BACHMANN, Silke. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective. **International journal of environmental research and public health**, v. 15, n. 7, p. 1425, 2018.
- BAEK, Ji Hyun et al. Serum lipids, recent suicide attempt and recent suicide status in patients with major depressive disorder. **Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry**, v. 51, p. 113-118, 2014.
- BAILER, Cyntia; TOMITCH, Lêda Maria Braga; D'ELY, Raquel Carolina Souza Ferraz. O planejamento como processo dinâmico: a importância do estudo piloto para uma pesquisa experimental em linguística aplicada. **Intercâmbio. Revista do Programa de Estudos Pós-Graduados em Linguística Aplicada e Estudos da Linguagem**. v. 24, 2011.
- BLASCO-FONTECILLA, Hilario et al. Predicting suicidal behavior: are we really that far along? Comment on "Discovery and validation of blood biomarkers for suicidality". **Current psychiatry reports**, v. 15, n. 12, p. 424, 2013.
- BOTEGA, Neury José et al. Prevalências de ideação, plano e tentativa de suicídio: um inquérito de base populacional em Campinas, São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, p. 2632-2638, 2009.
- CARDOSO, Gabriela Tenreiro. **Comportamentos autolesivos e ideação suicida nos jovens**. 2016. Dissertação de Mestrado.
- CARRASCO-BARRIOS, María Teresa et al. Determinants of Suicidality in the European General Population: A Systematic Review and Meta Analysis. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 11, p. 4115, 2020.
- FAIAL, Lúcia FAIAL, Lúcia Cordeiro Matos et al. A escola como campo de promoção à saúde na adolescência: revisão literária. **Rev Pró-Uni**, v. 7, n. 2, 2016.
- EUTENEUER, Frank et al. Der Einfluss von kognitiver Verhaltenstherapie auf biologische Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen bei der Major Depression: Eine systematische Übersichtsarbeit. **Verhaltenstherapie**, v. 30, n. 1, p. 44-56, 2020.
- FALCETO, Olga G.; BUSNELLO, Ellis D.; BOZZETTI, Mary C. Validação de escalas diagnósticas do funcionamento familiar para utilização em serviços de atenção primária à saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 7, p. 255-263, 2000.

MEZUK, Briana. Inflammation as a unique marker of suicide ideation distinct from depression syndrome among US adults. **Journal of Affective Disorders**, 2018.

MALHI, Gin S.; MANN, J. John. Seminar Depression. 2018.

MULLINS, Niamh et al. Investigation of blood mRNA biomarkers for suicidality in an independent sample. **Translational psychiatry**, v. 4, n. 10, p. e474-e474, 2014.

MUNETSI, Epiphany et al. Trained lay health workers reduce common mental disorder symptoms of adults with suicidal ideation in Zimbabwe: a cohort study. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 227, 2018.

NOVOS DADOS REFORÇAM A IMPORTÂNCIA DA PREVENÇÃO DO SUICÍDIO.

Canal saúde, 2018. Disponível em:

<https://www.canalsaude.fiocruz.br/noticias/noticiaAberta/novos-dados-reforcam-a-importancia-da-prevencao-do-suicidio-2018-09-20>. Acesso em 14 de abr. de 2019.

OLSON, David HL; RUSSELL, Candyce Smith; SPRENKLE, Douglas H. **Circumplex model: Systemic assessment and treatment of families**. Psychology Press, 1989.

PANDEY, Ghanshyam N. et al. Abnormal protein and mRNA expression of inflammatory cytokines in the prefrontal cortex of depressed individuals who died by suicide. **Journal of psychiatry & neuroscience: JPN**, v. 43, n. 6, p. 376, 2018.

PIRES, Maria Cláudia da Cruz. Indicadores de risco para tentativa de suicídio por envenenamento: um estudo de caso-controle. 2014.

RIBEIRO, Jessica D. et al. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. **The British Journal of Psychiatry**, v. 212, n. 5, p. 279-286, 2018.

REATÓRIO MUNDIAL SOBRE SAÚDE E VIOLÊNCIA. **OMS**, 2002. Disponível em:

<http://www.opas.org.br/cedoc/hpp/ml03/0329.pdf>. Acesso em: 20 jun. de 2019.

SILVA, Tatiana de Paula Santana; SOUGEY, Everton Botelho. Escalas de avaliação do comportamento suicida em adolescentes da população geral. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, v. 18, n. 3, p. 144-154, 2016.

SITTA, Érica Ibelli et al. A contribuição de estudos transversais na área da linguagem com enfoque em afasia. **Revista CEFAC**, v. 12, n. 6, p. 1059-1066, 2010.

SUDOL, Katherin; MANN, J. John. Biomarkers of suicide attempt behavior: towards a biological model of risk. **Current psychiatry reports**, v. 19, n. 6, p. 31, 2017.

STATUS, WHO Physical. The use and interpretation of anthropometry. **WHO technical report series**, v. 854, n. 9, 1995.

TEIXEIRA, Antonio L. et al. Update on bipolar disorder biomarker candidates. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 16, n. 11, p. 1209-1220, 2016.

WANG, Mohan et al. Prevalence and correlates of suicidal ideation among college students: A mental health survey in Jilin Province, China. **Journal of affective disorders**, v. 246, p. 166-173, 2019.

WILES, Nicola et al. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. **The Cochrane Library**, 2013.

APÊNDICE A - ARTIGO - BIOMARCADORES ENTRE PACIENTES DEPRESSIVOS E SUAS CORRELAÇÕES COM O RISCO DE SUICÍDIO

Biomarcadores entre pacientes depressivos e suas correlações com o risco de suicídio

Título resumido: biomarcadores entre pacientes depressivos

Rita de Cássia Hoffmann Leão^{1*} Tatiana de Paula Santana da Silva² Everton Botelho Sougey³

¹Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. **ritachl@yahoo.com.br**

² Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil **tatianapss2@gmail.com**

³ Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. evertonbs@yahoo.com

Tables: 4

Figures: 0

Supplementary files: 0

Article text word length: 3115

* Corresponding author: Rita de Cássia Hoffmann Leão

Address: Avenida Bernardo Vieira de Melo, 3660, Piedade, Jaboatão dos Guararapes – PE. CEP 54.420-010+55(81) 9 8558 7829/ 3096 2626/– E-mail: **ritachl@yahoo.com.br**

Objetivo: determinar as alterações nos níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios em pacientes depressivos, e a relação destes sobre o risco de suicídio. Método: Estudo caso e controle com amostra representativa de 243 indivíduos, 81 com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e 162 controles. As entrevistas foram realizadas por um médico e conduzida a partir de protocolos e instrumentos validados. Os níveis séricos foram obtidos seguindo protocolos internacionais de coleta e análise. Foi conduzido um modelo de regressão para examinar a associação e estimar as

probabilidades. Resultados: A amostra foi constituída prioritariamente por mulheres 77,8% na faixa etária de 50 anos. O grupo caso apresentou níveis séricos de Triglicerídeos (TG) mais elevados que os controles ($p= 0,001$). Os demais biomarcadores não apresentaram diferença significativa. A ideação, a tentativa e o risco de suicídio foram mais elevados entre os pacientes do grupo caso ($p= 0,001$). No modelo a probabilidade de um indivíduo da população apresentar risco de suicídio foi de até 79,3%, se ele tivesse depressão e colesterol total elevado ($p < 0001$). Conclusão: O TG foi o único biomarcador associado a depressão Triglicerídeo. Além disso considera-se que as medidas de TG podem ser utilizadas na triagem em indivíduos com depressão e conseqüentemente comportamento suicida, contribuindo assim para monitoramento e redução dos comportamentos de risco.

Palavras-chave: Biomarcadores, Sérico, Suicídio, Transtornos do Humor

Introdução

O comportamento suicida, tem sido frequentemente associado a presença de transtornos de humor, em particular, o TDM que, desponta como um dos maiores preditores de suicídio no mundo^{1,2,3}. Nesses casos, estima-se que a presença da Depressão seja responsável por aumentar em mais de 20 vezes as chances de tentativa de suicídio⁴.

Além de altamente prevalente e oneroso, o TDM está associado também a reduções na expectativa de vida e à presença de outras comorbidades significativas, que o impulsiona como um dos mais graves problemas de saúde pública em todo o mundo. Nesse sentido, as estimativas revelam que até 2030 o TDM deve se tornar a mais frequente causa de deficiências neuropsiquiátricas complexas em todo o mundo⁵.

Recentemente foi relatado que as anormalidades do sistema imunológico contribuem significativamente para a fisiopatologia da Depressão^{6,7,8}. Com base nas evidências existentes, acredita-se que os mediadores inflamatórios e o estresse oxidativo que levam à excitotoxicidade, podem desempenhar um papel crítico, principalmente na exacerbação dos sintomas de ansiedade e estresse que predis põem a Depressão⁹.

Dados recentes apoiam essa teoria, onde foi possível observar concentrações elevadas de granulócitos, monócitos e proteína C reativa (PCR) em pacientes com TDM^{10,11,12}. Assim, a desregulação nas vias imunológicas central e periférica são propostas

como importantes biomarcadores inflamatórios que sustentam a fisiopatologia da depressão e outros comportamentos de risco.

Adicionalmente, o interesse na relação entre a composição lipídica plasmática e a presença de quadros patológicos aumentou rapidamente nos últimos anos. Evidências têm apontado que o Colesterol Total (CT), a lipoproteína de baixa densidade (LDL), de alta densidade (HDL) e os triglicerídeos (TG) constituem parâmetros lipídicos importantes em pacientes com sintomatologia de desordem de humor¹³⁻¹⁵.

Apesar desses achados, a literatura atual, que estabelece as associações entre a depressão e os níveis de lipídios no sangue são contraditórias. Como exemplo, vários estudos anteriores encontraram uma associação entre o colesterol total mais baixo e a depressão¹³⁻¹⁷. Porém os mesmos resultados diferem na análise do LDL e HDL¹⁸. Esses desfechos mistos refletem a complexidade das possíveis associações entre transtornos depressivos e biomarcadores lipídicos.

Achados discrepantes, no entanto, podem ser explicados por um amplo espectro de diferentes desenhos de estudo e variações metodológicas (ou seja, faixa etária restrita, tamanho pontual da amostra e ausência de grupos de comparação)¹⁸. Por esta razão, a comparabilidade dos estudos e a generalização dos resultados é limitada¹⁹.

Nesse sentido, apesar dos resultados iniciais, pode-se dizer que a literatura sobre biomarcadores lipídicos e inflamatórios que possam ser preditivos e comórbidos à Depressão e outros comportamentos de risco como o comportamento suicida, ainda não está bem documentada, e assim, levanta-se a questão: O risco de suicídio poderia estar associado um marcador lipídico e/ou inflamatório plasmático alterado entre pacientes com Depressão?

Na tentativa de abordar as limitações acima mencionadas de pesquisas anteriores, o presente trabalho foi realizado com objetivo de determinar as alterações nos níveis séricos de biomarcadores lipídicos (TG, CT, LDL e HDL) e inflamatórios (PCR e leucócitos), investigando a relação destes sobre a probabilidade para o risco de suicídio em uma amostra representativa de pacientes bem caracterizados, incluindo homens e mulheres em uma ampla faixa etária subgrupada pela presença ou ausência de depressão, cuidadosamente avaliados e livres de quaisquer outras comorbidades psiquiátricas.

2. Métodos

2.1 Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle. O programa EPI-INFO versão 6.04 para DOS foi utilizado para determinar o tamanho da amostra em cada grupo, utilizando erro de 5,0%, confiabilidade de 95,0% e proporção esperada de 5,0 % de prevalência de tentativa de suicídio em brasileiros²¹. Ao final do cálculo obteve-se o número final da amostra totalizando 73 pacientes. A esse valor foi acrescido um fator de 10% para cobrir eventuais perdas evitando o comprometimento da representatividade da amostra.

O grupo caso foi composto por 81 indivíduos que compareceram ao serviço ambulatorial de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – Pernambuco – Brasil, entre o período de Setembro de 2019 a Janeiro de 2020, para triagem e que receberam diagnóstico psiquiátrico de Transtorno Depressivo Maior (TDM) com base nos critérios da Classificação Internacional de Doenças-10 (<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F32>).

Já o grupo controle foi constituído de 162 indivíduos sadios, escolhidos aleatoriamente na comunidade a partir do exame físico e clínico padrão do Hospital das Clínicas, recrutados através de convites realizados pela triagem do hospital. Os critérios de inclusão para o grupo controle foram: (1) aqueles sem transtornos psiquiátricos ou histórico familiar de distúrbios psiquiátricos²², trauma cerebral, doenças do sistema nervoso central e acidente vascular cerebral; (2) aqueles sem tumores, Diabetes, doenças do sistema imunológico, qualquer outro doenças crônicas diagnosticadas; (3) aqueles sem experiência de grandes mudanças familiares nos últimos seis meses.

Foram excluídos os participantes que: 1- tivessem alguma história de traumatismo craniano grave ou doenças neuropsiquiátricas, incluindo Doença de Parkinson, doença de Alzheimer ou Esquizofrenia. 2- tivessem qualquer outro distúrbio neurológico ou psiquiátrico clinicamente relevante, 3- apresentassem inflamação aguda, 4- tivessem doença renal ou cardíaca, 5- tivessem tumor neuroendócrino inespecífico (NET), 6- estivessem tomando inibidores da bomba de prótons (IBP), e medicamentos relacionados²³.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco (parecer nº 2.532.263), e todos os sujeitos forneceram consentimento informado por escrito.

2.2. Coleta de dados

2.2.1 História clínica e características sociodemográficas

Além dos dados sociodemográficos, as informações do histórico médico anterior foram coletados de todos os pacientes, e incluiu a pesquisa sobre quaisquer

transtornos depressivos que eles experimentaram em sua vida, história de Depressão no período anterior duas gerações (pais, avós), presença de eventos traumáticos pregressos, fatores de estilo de vida (tabagismo diário, consumo de álcool e padrão habitual de sono).

2.2.2 -Risco de Suicídio

O Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I. consiste em uma entrevista diagnóstica padronizada breve, compatível com os critérios diagnósticos do DSM-IV e da CID 10²². Sua aplicabilidade é direcionada principalmente ao uso em cuidados primários e em casos clínicos. Foi considerada uma ferramenta útil por médicos residentes do Programa de Saúde da Família e apresentou acurácia variando entre 0,88 a 0,98²⁴. No presente estudo foi aplicado somente o Módulo “C- Risco de Suicídio”, constituído de 6 questões dicotômicas, cuja resposta varia entre “sim e não”, sendo considerado “Sem risco de suicídio” - sem comportamento suicida: 0 ponto e “Com risco de suicídio” - com comportamento suicida: Maior ou igual a 1 ponto.

2.2.4 Amostragem e análise de sangue

A coleta de biomarcadores no sangue dos participantes (grupos caso e controle) para análise, foram realizadas por Técnico de Enfermagem devidamente habilitado e nas dependências do laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas da UFPE. Foram seguidas todas as normas de biossegurança individual e coletiva, determinadas pelo Ministério da Saúde do Brasil, e o protocolo do estudo de Mullins e colaboradores²⁵.

As amostras de sangue foram obtidas de indivíduos usando técnicas de punção venosa padrão entre 8 e 9 da manhã após jejum de pelo menos 8 horas. As amostras de soro foram obtidas por centrifugação por 10 min a 3000g, distribuídos em tubos de 2 mL e armazenados a -80°C até a análise. Os níveis no soro foram avaliados usando um kit comercial CgA ELISA humano²⁶ com uma sensibilidade de 1,56 ng / mL, e o coeficiente de variação (CV) inter e intraensaio de CV <10% e CV <8%.

O valor médio foi calculado após três repetições. O soro foi posteriormente analisado usando um Advia 2400 automático analisador bioquímico (Siemens,

Erlangen, Alemanha) para determinar os níveis de TG, LDL, HDL-C, PCR e leucócitos.

2.4. Análise estatística

Os dados foram digitados na planilha EXCEL e o programa utilizado para obtenção dos cálculos estatísticos foi IBM SPSS na versão 25. Na comparação entre os grupos e análise das associações significativas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson para as variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney para as variáveis numéricas.

Para avaliar a força da associação foi obtido o Odds Ratio (OR) ou Razão das Chances (RC) e respectivo intervalo de confiança entre as variáveis no estudo bivariado. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5% e os intervalos foram obtidos com 95,0% de confiança.

Ressalta-se que a escolha do teste de Mann-Whitney foi devido a ausência de normalidade dos dados em pelo menos um dos grupos e a normalidade foi verificada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Com o objetivo de se verificar que variáveis influenciavam no percentual do risco de suicídio foi ajustado um modelo inicial de regressão logística múltipla com as variáveis que mostraram associação significativa ($p < 0,20$) no estudo bivariado. Por meio do processo de seleção passo para trás foram mantidas no modelo as variáveis com $p < 0,20$. Dos resultados do modelo foram estimados os valores de "OR", valores de significância (valores de p) das variáveis de uma categoria em relação à categoria de referência, aceitação do modelo, ajuste dos dados ao modelo através do teste de Lemeshow e percentual de classificação correta do risco de suicídio.

Resultados

A amostra foi constituída prioritariamente por mulheres 77,8% na faixa etária de 50 anos. Dos dados sociodemográficos, percebe-se diferenças significativas entre os pacientes do grupo caso e controle com relação ao gênero feminino ($p=0,003$), faixa etária de 50 anos ou mais ($p=0,018$) e renda Per capita ($p=0,001$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos resultados relacionados ao perfil sociodemográfico, segundo o grupo.

Variável	Grupo				Grupo total		OR (95%)	Valor p
	Casos		Controle					
	n	%	n	%	n	%		
Total	81	100,0	162	100,0	243	100,0		
Sexo								p ⁽¹⁾ = 0,003*
Masculino	9	11,1	45	27,8	54	22,2	1,00	
Feminino	72	88,9	117	72,2	189	77,8	3,07 (1,42 a 6,67)	
Faixa etária								p ⁽¹⁾ = 0,018*
19 a 39	20	24,7	70	43,2	90	37,0	1,00	
40 a 49	18	22,2	29	17,9	47	19,3	2,17 (1,01 a 4,69)	
50 ou mais	43	53,1	63	38,9	106	43,6	2,39 (1,27 a 4,49)	
Estado civil								p ⁽¹⁾ = 0,188
Solteiro	36	44,4	86	53,4	122	50,4	1,00	
Casado/ união estável	45	55,6	75	46,6	120	49,6	1,43 (0,84 a 2,45)	
Escolaridade								p ⁽¹⁾ = 0,313
Até ensino fundamental	24	29,6	34	21,0	58	23,9	1,48 (0,71 a 3,09)	
Ensino Médio	36	44,4	84	51,9	120	49,4	0,89 (0,47 a 1,72)	
Superior	21	25,9	44	27,2	65	26,7	1,00	
Renda Per Capita								p ⁽¹⁾ < 0,001*
Abaixo da média	-	-	76	46,9	76	31,3	**	
Acima da média	81	100,0	86	53,1	167	68,7		

(*) Associação significativa a 5%

(**) Não foi calculada devido à ocorrência de frequência reduzida

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson.

Pacientes com TDM apresentaram níveis séricos de TG mais elevados do que os voluntários saudáveis. O tamanho do efeito foi = 2,62 (1,47 a 4,63) $p= 0,001$. Não foram observadas diferenças significativas entre os demais biomarcadores lipídicos. Particularmente ambos os grupos apresentaram concentrações normais de Colesterol total, LDL e HDL (Tabela 2).

A análise dos marcadores inflamatórios não apresentou diferenças significativas. Apesar disso, verificou-se índice elevado de PCR em ambos os grupos (Tabela 2).

O comportamento suicida foi considerado extremamente elevado na nossa amostra, sobretudo entre os pacientes depressivos. Assim aproximadamente um terço destes estava com risco de suicídio.

Na amostra ainda foi possível perceber que a ideação, a tentativa e o risco de suicídio foram bem mais elevados entre os pacientes do grupo caso, sendo ambos significativos ($p= 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos resultados relacionados aos indicadores antropométricos, biomarcadores lipídicos e inflamatórios e risco de suicídio, segundo o grupo.

Variável	Grupo				Grupo total		OR (95%)	Valor p
	Casos		Controle					
	n	%	n	%	n	%		
Total	81	100,0	162	100,0	243	100,0		
Triglicerídeo								$p^{(1)} = 0,001^*$
Normal	24	29,6	85	52,5	109	44,9	1,00	
Elevado	57	70,4	77	47,5	134	55,1	2,62 (1,47 a 4,63)	
Colesterol total								$p^{(1)} = 0,748$
Normal (Até 190)	18	22,2	39	24,1	57	23,5	1,00	
Elevado	63	77,8	123	75,9	186	76,5	1,11 (0,60 a 2,10)	
HDL								$p^{(1)} = 0,366$
Normal	62	76,5	132	81,5	194	79,8		
Baixo	19	23,5	30	18,5	49	20,2		
LDL								$p^{(1)} = 0,317$
Normal	61	75,3	112	69,1	173	71,2	1,36 (0,74 a 2,49)	
Elevado	20	24,7	50	30,9	70	28,8	1,00	

PCR								$p^{(1)} = 0,472$
Baixo risco	12	14,8	30	18,5	42	17,3	1,00	
Alto risco	69	85,2	132	81,5	201	82,7	1,31 (0,63 a 2,71)	
Leucócitos								$p^{(1)} = 0,090$
Baixo	8	9,9	7	4,3	15	6,2	**	
Normal	73	90,1	155	95,7	228	93,8		
Ideação suicida								$p^{(1)} < 0,001^*$
Sim	41	50,6	20	12,3	61	25,1	7,28 (3,84 a 13,79)	
Não	40	49,4	142	87,7	182	74,9	1,00	
Tentativa de suicídio								$p^{(1)} < 0,001^*$
Sim	25	30,9	18	11,1	43	17,7	3,57 (1,81 a 7,05)	
Não	56	69,1	144	88,9	200	82,3	1,00	
Risco de suicídio								$p^{(1)} < 0,001^*$
Presente	61	75,3	37	22,8	98	40,3	10,30 (5,52 a 19,24)	
Ausente	20	24,7	125	77,2	145	59,7	1,00	

(*) Associação significativa a 5%

(**) Não foi calculada devido à ocorrência de frequência reduzida

(1) Pelo teste Qui-quadrado de Pearson.

Na regressão cinco variáveis apresentaram $p < 0,20$ no estudo bivariado e foram incluídas no modelo inicial: grupo, triglicerídeo, colesterol, LDL e PCR. Por meio do processo de seleção passo para trás (Backward) duas variáveis continuaram com $p < 0,20$ e foram mantidas: grupo e colesterol total, sendo todas significativas a 5,0% (Tabela 3).

Assim, pelos valores dos OR se estima que a probabilidade de um indivíduo da população do qual a amostra foi sorteada apresentar risco de suicídio é de até 79,3% (segundo o teste de Lemeshow ($p = 0,118$), se ele for do grupo dos casos (TDM), tiver o colesterol total elevado ($p < 0001$) (Tabela 4).

Ressalta que a variável renda per capita não foi incluída porque no grupo dos casos todos tinham renda acima da média e Depressão porque todos no grupo dos casos eram portadores desta doença.

Tabela 3 – Resultados da regressão logística para a prevalência do risco de suicídio.

Variável	Bivariada		Ajustada	
	OR e IC de 95.0%	Valor p	OR e IC de 95.0%	Valor p
Grupo		< 0,001*		< 0,001*
Casos	10,30 (5,52 a 19,23)		10,88 (5,73 a 20,65)	
Controles	1,00		1,00	
Colesterol total		0,031*		0,023*
Normal	1,00		1,00	
Elevado	2,02 (1,06 a 3,86)		2,42 (1,13 a 5,16)	

(*): Significativa a 5,0%.

Tabela 4 – Probabilidades estimadas do risco de suicídio segundo as combinações das três variáveis significativas

Grupo	Colesterol total	Amostra combinada	Probabilidade estimada (%)
Casos	Normal	18	61,3
Casos	Elevado	63	79,3
Controles	Normal	39	12,7
Controles	Elevado	123	26,0

Discussão

Este estudo demonstrou que o diagnóstico da Depressão foi relativamente superior entre as mulheres com maior escolaridade. Tais achados podem ser resultado de uma dissonância cognitiva entre uma aspiração otimista de emprego profissional e a dura realidade das limitadas oportunidades de emprego do país.

Neste estudo descobrimos que o biomarcador lipídico mais sensível à Depressão foi o TG. Na amostra, o nível sérico de TG foi quase duas vezes mais elevado entre os pacientes do grupo caso, sendo esta diferença estatisticamente significativa. Essas descobertas estão de acordo com três estudos publicados recentemente que encontraram níveis mais elevados de TG e colesterol total, em indivíduos com TDM versus controles saudáveis^{13,27,28}.

O mecanismo que pode ligar os lipídios séricos ao suicídio ainda não está claro. É possível que o colesterol periférico baixo em indivíduos com transtornos

psiquiátricos como a Depressão, acompanhe (por um mecanismo regulatório comum) as alterações do colesterol que podem ocorrer em janelas lipídicas sinápticas específicas, o que poderia causar a hipoatividade da comunicação serotoninérgica e, por sua vez, levar à impulsividade e presença de comportamentos de violência auto infligida, como o comportamento suicida^{29,30}, ou ainda que a baixa concentração de colesterol e o suicídio estão ligados à interleucina-2, uma citocina produzida pelas células T que causa uma diminuição no colesterol sérico e um aumento no nível de TG sérico³⁰.

Além disso, algumas evidências apontam que os padrões lipídicos adversos no TDM estão associados a fatores relacionados ao estilo de vida, e nesse sentido, pode-se considerar que indivíduos com Depressão possuem forte tendência a comer mais frequentemente alimentos com alta densidade energética em comparação com controles saudáveis, sendo esse padrão uma possível razão para associações positivas entre os níveis de lipídios plasmáticos e Depressão encontradas neste estudo^{13,31,32}.

Estudos recentes demonstram que a Depressão tem um papel fundamental também sobre as doenças cardiometabólicas, evidenciadas pelas elevadas concentrações de TG. Tal influencia se deve ao fato de que a Depressão é conhecida por estar associada a um aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, onde a alteração nas concentrações de cortisol, aumentam os níveis séricos de ácidos graxos livres circulantes, que por sua vez estimulam a síntese de lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) no fígado, resultando em concentrações elevadas de TG³³⁻³⁶. Assim, níveis elevados de TG são indicativos de altas concentrações de colesterol remanescente, levando à inflamação de baixo grau da íntima e acúmulo de células espumosas e placas ateroscleróticas¹³.

O papel dos marcadores inflamatórios na gênese fisiopatológica da Depressão se confirma em nossos resultados. Apesar de não apresentarem diferença significativa, verificou-se que o marcador PCR se apresentou de alto risco em ambos os grupos com frequência estimada de 85,2% no grupo caso e de 81,5% no grupo controle.

Dados do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 2009–2010 corroboram com nossos achados e indicam que os participantes do estudo com Depressão tinham concentrações mais altas de PCR; ou seja, 47,01% da

população do estudo com Depressão tinha níveis de PCR $\geq 3,0$ mg /l, e 29,06% tinha níveis de PCR $\geq 5,0$ mg /l³⁷.

Assim, pode-se reafirmar o que algumas pesquisas têm revelado, sobre a relação entre o processo inflamatório e a patogênese do TDM. Embora o mecanismo específico não tenha sido ainda esclarecido, acredita-se que as citocinas periféricas possam acessar o cérebro e ativar redes inflamatórias do sistema nervoso central, local para produzir alterações na função dos neurotransmissores podendo levar ao desenvolvimento da Depressão^{38,39}.

Evidências consistentes também indicam a associação entre marcadores inflamatórios e comportamento suicida. É importante notar que níveis anormalmente elevados de citocinas pró-inflamatórias estão relacionados ao comportamento suicida, mas não se sabe em que medida, anormalidades de citocinas inflamatórias específicas podem contribuir para a nossa compreensão da complexa fisiopatologia do suicídio.

Dados iniciais sugeriram que pessoas que tentaram suicídio relataram níveis periféricos mais elevados de citocinas inflamatórias e PCR, do que indivíduos deprimidos que não tentaram suicídio, independentemente do intervalo de tempo entre comportamento suicida e quantificação de citocinas⁴⁰.

Esses resultados apoiaram a suposição de que determinar o perfil de marcadores inflamatórios de pacientes suicidas pode ser crucial para melhor prever comportamentos suicidas e identificar novas estratégias terapêuticas.

Da análise dos comportamentos de risco, evidenciamos resultados preocupantes. Apesar dos índices de ideação, tentativa e risco de suicídio serem mais elevados entre os pacientes do grupo caso, o grupo controle apresentou taxas consideráveis em todo o espectro do comportamento.

Todos os anos, cerca de um milhão de pessoas cometem suicídio, afetando os contextos aos quais pertenciam e sobreviventes. Por isso, o estudo do suicídio é especialmente relevante, pois sua prevenção diminui o risco de suicídio consumado³.

Particularmente sabe-se da correlação bem estabelecida entre TDM e risco de suicídio, porém estudos importantes têm demonstrado que mesmo em indivíduos sem diagnóstico psiquiátrico o comportamento suicida tem se tornado um importante ponto de análise, sobretudo em parcelas mais jovens da população^{1,2,3,4}.

Nosso modelo de regressão apresenta dados valiosos sobre o risco de suicídio. Particularmente observamos que há uma tendência forte e mais comum do que se

possa imaginar. Assim destacamos que a probabilidade de um indivíduo da população do qual a amostra foi sorteada, apresentar risco de suicídio foi de até 79,3%, se ele apresentar diagnóstico de TDM, e exibir níveis séricos de colesterol total elevados.

Dados de uma metanálise recente sobre os Níveis de lipídios séricos e suicídio³⁰, reportaram resultados divergentes de nossos achados. No estudo em comparação com os pacientes não suicidas, os pacientes suicidas tinham colesterol total sérico significativamente mais baixo (diferença de média ponderada [WMD] -22,35, intervalo de confiança de 95% [IC] -27,95 a -16,75), em comparação com os controles saudáveis. O colesterol total sérico mais baixo foi associado a uma elevação do risco de suicídio de 112% (IC 95% 40% -220%), porém pacientes depressivos que realizaram tentativas de suicídio mais violentas quando comparados a controles saudáveis, apresentaram tiveram diferenças de nível sérico médio de colesterol total muito maiores do que aqueles com tentativas de suicídio não violenta (WMD -51,54, 95% CI -67,45 a -35,63 v. WMD -18,13, 95% CI -27,22 a -9,0430).

Nesse sentido pode-se levar em consideração uma importante limitação de nosso estudo: não investigamos o perfil das tentativas de suicídio na nossa amostra e isso pode refletir os resultados divergentes de outras publicações³⁰.

Finalmente apresentamos dados extremamente importantes e inovadores sobre o TDM, biomarcadores e risco de suicídio. Revelamos que as associações entre elevações nos níveis séricos de TG estão fortemente relacionadas a TDM entre pacientes depressivos, além disso podem representar uma relação biologicamente plausível, podendo ser incorporadas na rotina clínica do paciente em tratamento para depressão, ou adicionado como parâmetro clínico preventivo

No presente estudo, descobrimos ainda que, em comparação com voluntários saudáveis, pacientes com TDM apresentam nível sérico de triglicerídeos extremamente mais elevados.

No entanto, nosso estudo tem algumas limitações: 1) Não medimos alguns pontos que podem ser considerados como fatores de confusão como dieta alimentar⁴¹, exercícios e atividades físicas⁴², que poderiam afetar na expressão dos biomarcadores e conseqüentemente influenciar as associações relatadas⁴³; 2) Não investigamos o perfil das tentativas de suicídio em nossa amostra, uma vez os níveis séricos podem apresentar concentrações diferentes para tentativas violentas e não violentas³⁰; 3) Podemos ter apresentado um viés de seleção amostral, uma vez que os pacientes e controles foram recrutados de um único local.

Apesar disso concluímos que os biomarcadores podem ter um impacto profundo no diagnóstico e tratamento de transtornos psiquiátricos, como o TDM e que podem contribuir na identificação de perfis e conjuntos homogêneos de pacientes que se beneficiarão mais com um tratamento específico que inclua o manejo de seus perfis lipídicos e inflamatórios.

Além disso, os biomarcadores também podem complementar a avaliação clínica, onde a partir da análise de mudanças nos padrões séricos, os médicos podem efetuar ajustes na terapia mais rapidamente⁴⁴. Finalmente, os biomarcadores podem eventualmente levar à seleção de tratamentos mais eficazes e tolerados na prática clínica.

Rerefências

1 Ijaz S, Davies P, Williams CJ, Kessler D, Lewis G, Wiles N. Psychological therapies for treatment-resistant depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 14;5(5):CD010558. doi: 10.1002/14651858.CD010558. pub2. PMID: 29761488; PMCID: PMC6494651.

2 Ribeiro JD, Huang X, Fox KR, Franklin JC. Depression and hopelessness as risk factors for suicide ideation, attempts and death: meta-analysis of longitudinal studies. *Br J Psychiatry*. 2018 May;212(5):279-286. doi: 10.1192/bjp.2018.27. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29587888.

3 Carrasco-Barrios MT, Huertas P, Martín P, Martín C, Castillejos MC, Petkari E, Moreno-Küstner B. Determinants of Suicidality in the European General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 9;17(11):4115. doi: 10.3390/ijerph17114115. PMID: 32526975; PMCID: PMC7312422.

4 Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15:1425. doi: 10.3390/ijerph15071425.

5 Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.

6 Pandey GN, Rizavi HS, Zhang H, Bhaumik R, Ren X. Abnormal protein and mRNA expression of inflammatory cytokines in the prefrontal cortex of depressed individuals who died by suicide. *J Psychiatry Neurosci*. 2018 Nov 1;43(6):376-385. doi: 10.1503/jpn.170192. PMID: 30371993; PMCID: PMC6203549.

7 Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Dec;17(8):564-586. doi: 10.3109/15622975.2015.1054879. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26223957.

- 8 Black C., Miller B.J. Meta-análise de citocinas e quimiocinas no suicídio: Distinguindo pacientes suicidas versus não-suicidas. *Biol. Psiquiatria*. 2015; 78:28-37. doi: 10.1016/j.biopsia.2014.10.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[GoogleScholar](#)]
- 9 Serafini G., Pompili M., Seretti E.M., Stefani H., Palermo M., Coryell W., Girardi P. The role of inflammatory cytokines in suicidal behavior: A systematic review. *Neuropsicofarmacol*. 2013; 23:1672-1686. doi:10.1016/j.euroneuro. 2013.06.002.
- 10 Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med*. 2019 Sep;49(12):1958-1970. doi: 10.1017/S0033291719001454. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31258105; PMCID: PMC6712955.
- 11 Horn SR, Long MM, Nelson BW, Allen NB, Fisher PA, Byrne ML. Replication and reproducibility issues in the relationship between C-reactive protein and depression: A systematic review and focused meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2018 Oct;73:85-114. doi: 10.1016/j.bbi.2018.06.016. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29928963; PMCID: PMC6800199.
- 12 Kappelmann N, Arloth J, Georgakis MK, Czamara D, Rost N, Ligthart S, Khandaker GM, Binder EB. Dissecting the Association Between Inflammation, Metabolic Dysregulation, and Specific Depressive Symptoms: A Genetic Correlation and 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JAMA Psychiatry*. 2020 Oct 20:e203436. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3436. Epub ahead of print. PMID: 33079133; PMCID: PMC7577200.
- 13 Enko D, Brandmayr W, Halwachs-Baumann G, Schnedl WJ, Meinitzer A, Kriegshäuser G. Prospective plasma lipid profiling in individuals with and without depression. *Lipids Health Dis*. 2018 Jun 26;17(1):149. doi: 10.1186/s12944-018-0796-3. PMID: 29945617; PMCID: PMC6020392.
- 14 Ong KL, Morris MJ, McClelland RL, Maniam J, Allison MA, Rye KA. Lipids, lipoprotein distribution and depressive symptoms: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Transl Psychiatry*. 2016 Nov 29;6(11):e962. doi: 10.1038/tp.2016.232. PMID: 27898070; PMCID: PMC5290355.
- 15 Tedders SH, Fokong KD, McKenzie LE, Wesley C, Yu L, Zhang J. Low cholesterol is associated with depression among US household population. *J Affect Disord*. 2011 Dec;135(1-3):115-21. doi: 10.1016/j.jad.2011.06.045. Epub 2011 Jul 29. PMID: 21802743.
- 16 Maes M, Smith R, Christophe A, Vandoolaeghe E, Van Gastel A, Neels H, Demedts P, Wauters A, Meltzer HY. Lower serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in major depression and in depressed men with serious suicidal attempts: relationship with immune-inflammatory markers. *Acta Psychiatr Scand*. 1997 Mar;95(3):212-21. doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb09622.x. PMID: 9111854.

17 Olusi SO, Fido AA. Serum lipid concentrations in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 1996 Dec 1;40(11):1128-31. doi: 10.1016/S0006-3223(95)00599-4. PMID: 8931915.

18 van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BW. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *J Clin Psychiatry*. 2010 Jun;71(6):729-36. doi: 10.4088/JCP.08m04865blu. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20021996.

19 Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. Dimensions of the Beck Depression Inventory-II in clinically depressed outpatients. *J Clin Psychol*. 1999 Jan;55(1):117-28. doi: 10.1002/(sici)1097-4679(199901)55:1<117::aid-jclp12>3.0.co;2-a. PMID: 10100838.

20 van Reedt Dortland AK, Giltay EJ, van Veen T, van Pelt J, Zitman FG, Penninx BW. Associations between serum lipids and major depressive disorder: results from the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA) *J Clin Psychiatry*. 2010;71:729–736. doi: 10.4088/JCP.08m04865blu = A REF 18

21 PIRES et a., 2016 = não consegui encontrar. Vi no texto da tese, coloquei no google, mas não encontrei. Como faço com essa?

22 Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A, et al. Effect of protonpump inhibitor therapy on serum chromogranin A level. *Digestion* 2011;84(1):22–8

23 Amorim, P. (2000). Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 22(3), 106-115. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>.

24 Azevedo Marques JM, Zuardi AW. Validity and applicability of the Mini International Neuropsychiatric Interview administered by family medicine residents in primary health care in Brazil. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 Jul-Aug;30(4):303-10. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2008.02.001. PMID: 18585532.

25 Mullins, N., Hodgson, K., Tansey, K. *et al*. Investigation of blood mRNA biomarkers for suicidality in an independent sample. *Transl Psychiatry* 4, e474 (2014). <https://doi.org/10.1038/tp.2014.112>.

26 Glinicki P, Kapuścińska R, Jeske W. The differences in chromogranin A (CgA) concentrations measured in serum and in plasma by IRMA and ELISA methods. *Endokrynol Pol*. 2010 Jul-Aug;61(4):346-50. PMID: 20806177.

27 Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Magalhães PVDS, Kapczinski F, Souza LDM, da Silva RA, Oses JP, Wiener CD. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode:

Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *J Psychiatr Res.* 2017 Sep;92:119-123. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.03.025. Epub 2017 Apr 2. PMID: 28433948.

28 Nunes SO, Piccoli de Melo LG, Pizzo de Castro MR, Barbosa DS, Vargas HO, Berk M, Maes M. Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder. *J Affect Disord.* 2015 Feb 1;172:55-62. doi: 10.1016/j.jad.2014.09.038. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25451396.

29 Cantarelli MG, Tramontina AC, Leite MC, Gonçalves CA. Potential neurochemical links between cholesterol and suicidal behavior. *Psychiatry Res.* 2014 Dec 30;220(3):745-51. doi: 10.1016/j.psychres.2014.10.017. PMID: 25457283.

30 Wu S, Ding Y, Wu F, Xie G, Hou J, Mao P. Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatry Neurosci.* 2016 Jan;41(1):56-69. doi: 10.1503/jpn.150079. PMID: 26505144; PMCID: PMC4688029.

31 Gohar SM, Dieset I, Steen NE, Mørch RH, Iversen TS, Steen VM, Andreassen OA, Melle I. Association between serum lipid levels, osteoprotegerin and depressive symptomatology in psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Oct;269(7):795-802. doi: 10.1007/s00406-018-0897-z. Epub 2018 May 2. PMID: 29721726; PMCID: PMC6739273.

32 Su M, Li E, Tang C, Zhao Y, Liu R, Gao K. Comparison of blood lipid profile/thyroid function markers between unipolar and bipolar depressed patients and in depressed patients with anhedonia or suicidal thoughts. *Mol Med.* 2019 Nov 20;25(1):51. doi: 10.1186/s10020-019-0119-9. PMID: 31747876; PMCID: PMC6865003.

33. Atlantis E, Lange K, Goldney RD, Martin S, Haren MT, Taylor A, O'Loughlin PD, Marshall V, Tilley W, Wittert GA. Specific medical conditions associated with clinically significant depressive symptoms in men. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2011 Dec;46(12):1303-12. doi: 10.1007/s00127-010-0302-3. Epub 2010 Oct 26. PMID: 20976591.

34. Lemche AV, Chaban OS, Lemche E. Depression contributing to dyslipidemic cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2017 May;40(5):539-546. doi: 10.1007/s40618-016-0601-y. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28012071; PMCID: PMC5390000.

35. Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: a review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev.* 2008 Feb;28(2):288-306. doi: 10.1016/j.cpr.2007.05.005. Epub 2007 May 25. PMID: 17601644.

36. Xu C, He J, Jiang H, Zu L, Zhai W, Pu S, Xu G. Direct effect of glucocorticoids on lipolysis in adipocytes. *Mol Endocrinol.* 2009 Aug;23(8):1161-70. doi: 10.1210/me.2008-0464. Epub 2009 May 14. PMID: 19443609; PMCID: PMC5419195.

- 37 Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Psychiatry*. 2014 Dec;75(12):e1428-32. doi: 10.4088/JCP.14m09009. PMID: 25551239; PMCID: PMC4309548.
38. Felger JC, Lotrich FE Inflammatory cytokines in depression: Neurobiological mecanismos andapeutic implicações. *Neuroscience*. 2013; 246 : 199–229. doi: 10.1016 / j.neuroscience.2013.04.060.
- 39 Shin D, Shivappa N, Hébert JR, Lee KW. Examining Regional Differences of Dietary Inflammatory Index and Its Association with Depression and Depressive Symptoms in Korean Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 May 5;17(9):3205. doi: 10.3390/ijerph17093205. PMID: 32380710; PMCID: PMC7246643.
- 40 Courtet P., Giner L., Seneque M., Guillaume S., Olie E., Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J. Biol. Psychiatry*. 2016;17:564–586. doi: 10.3109/15622975.2015.1054879 = à Ref 7
- 41 Pedersen L, Nybo M. Preanalytical factors of importance for measurement of Chromogranin A. *Clin Chim Acta*. 2014 Sep 25;436:41-4. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.026. Epub 2014 May 5. PMID: 24804936.
- 42 Nickel T, Vogeser M, Emslander I, David R, Heilmeyer B, Op den Winkel M, Schmidt-Trucksäss A, et al. Extreme exercise enhances chromogranin A levels correlating with stress levels but not with cardiac burden. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):219-22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.036. Epub 2011 Oct 1. PMID: 22035982.
- 43 Yao Q, Tong Y, Peng R, Liu Z, Li Y. Associations of serum chromogranin A with depressive symptoms in men with unipolar depressive disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Sep-Oct;66:120-124. doi: 10.1016/j.genhosppsy. 2020.08.003. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32829062.
- 44 Carboni L, McCarthy DJ, Delafont B, Filosi M, Ivanchenko E, Ratti E, Learned SM, Alexander R, Domenici E. Biomarkers for response in major depression: comparing paroxetine and venlafaxine from two randomised placebo-controlled clinical studies. *Transl Psychiatry*. 2019 Aug 2;9(1):182. doi: 10.1038/s41398-019-0521-7. PMID: 31375659; PMCID: PMC6677721.

APÊNDICE B - ARTIGO ANTHROPOMETRIC INDICATOR AND ITS ASSOCIATIONS WITH SUICIDE RISK IN DEPRESSED PATIENTS

Anthropometric indicator and its associations with suicide risk in depressed patients

Running title: Anthropometric indicator in depressed patients

Rita de Cássia Hoffmann Leão^{1*} Tatiana de Paula Santana da Silva² Everton Botelho Sougey³

¹Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. **ritachl@yahoo.com.br**

² Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil **tatianapss2@gmail.com**

³ Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil. **evertonbs@yahoo.com**

Tables: 1

Figures: 1

Supplementary files: 0

Article text word length: 969

Resume text word length: 172

* Corresponding author: Rita de Cássia Hoffmann Leão

Address: Avenida Bernardo Vieira de Melo, 3660, Piedade, Jaboatão dos Guararapes – PE. CEP 54.420-010+55(81) 9 8558 7829/ 3096 2626/– E-mail: **ritachl@yahoo.com.br**

Abstract: Objective: This study explored the association between an anthropometric indicator and the risk of suicide in a clinical sample of depressed patients. Method: A total of 81 psychiatric outpatients recruited to start treatment for Major Depression Disorder (MDD) were included. The Body Mass Index (BMI), sociodemographic variables and the assessment of suicidal behavior were obtained by validated protocols and instruments and performed by a properly trained physician. Results: The predictors of suicide (suicidal ideation and attempted suicide) were extremely high in the sample, especially among women, in the age group of 50 years with more than eight years of study. Excess weight was significantly associated with the presence of suicide risk ($p = 0.005$). Conclusion: The risk of suicide was associated with being

overweight in patients diagnosed with Depression recently admitted to the Psychiatric outpatient clinic. Suicidal behavior was shown to be a strong predictor of suicide risk in the sample. Additional investigations into the relationship between other anthropometric indicators in depressed patients who are at risk for suicide are needed.

Keywords: Body Mass Index, Suicidal behavior , Suicidal ideation, Suicide Attempted, Depression

Introduction

Substantial evidence supports the association between lifestyle and increased risk of mental health problems^{1,2,3,4}. Despite indicating an association between being overweight and increased risk of mental health problems, these relationships are complex^{5,6}. Some studies have found weak evidence for the association between obesity and chronic MDD^{7,8}. Others suggest that obesity increases the risk of Depression and suicide^{9,10}. More recent research using Mendelian randomization suggests that a higher BMI may be causally related to the development of Depression, while Depression may not increase the risk of gaining weight^{11,12}. In this sense, the evaluation of anthropometric indicators in the initial phase of treatment for MDD can contribute to elucidate such questions, making the patient's initial anthropometric profile clearer. In addition, our objective also includes the analysis of the association between BMI and the active risk of suicide in patients with MDD.

Methods

The study's population consisted of 81 participants who entered the Psychiatry outpatient clinic of the Hospital das Clínicas - Recife - Pernambuco - Brazil, from September 2019 to January 2020, diagnosed with MDD based on the criteria of the International Classification of Diseases- 10. The study excluded patients with: 1- history of severe head trauma or neuropsychiatric diseases, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease or Schizophrenia, 2- history of any other clinically relevant neurological or psychiatric disorder, 3- acute inflammation, 4- kidney or heart disease, 5- unspecific neuroendocrine tumor (NET), 6- use of proton pump inhibitors (PPIs) and related drugs¹³. The research project was approved by the Ethics Committee for Research with Human Beings at the Federal University of Pernambuco (opinion No. 2.532.263), and all subjects provided written informed consent. The BMI was calculated based on weight and height data obtained, in order to assess the nutritional status of the studied population. This index was calculated by dividing weight

by height squared. The data found was classified according to two different cutoff points. The first is that of the WHO¹⁴, which classifies eutrophic individuals with BMI between 18.5 kg/m² and 24.9 kg/m², overweight with BMI between 25kg/m² and 29.9kg/m² and obesity with BMI starting at 30kg/m². This study considered excess weight individuals who were overweight and obese. The Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I. was used to assess the risk of suicide¹⁵. In the comparison between groups and analysis of significant associations, the Pearson's Chi-square test was used for categorical variables and the Mann-Whitney test for numerical variables. To assess the strength of the association, the Odds Ratio (OR) and respective confidence interval were obtained. The level of significance used in the decisions of the statistical tests was 5% and the intervals were obtained with 95% confidence.

Results

The predictors of suicide (suicidal ideation and attempted suicide) were extremely high in the sample, especially among women, in the age group of 50 years with more than eight years of education (Table 1). In the sample more than half presented active suicidal ideation and at least 25 had already attempted suicide (Figure 1). Overweight was positively associated with the presence of suicide risk ($p = 0.005$).

Discussion

This study sought to explore the association between an anthropometric indicator and the risk of suicide in a clinical sample of depressed patients. We found a high number of suicide predictors in the sample. In addition, nearly a third of patients had carried out a suicide attempt.

Our findings are extremely significant, as the study presents a thorough analysis of the sample profile, where a considerable degree of Depression can be observed, since predictors of life risk present themselves as comorbidities of depression^{16,17,18}. Additionally, we take into account that our sample includes relatively young people, with a socioeconomic level above the national average and with a relatively high school level compared to the national average. Regarding the analysis of BMI, important results were observed. The study showed that patients in the initial course of diagnosis and treatment are already overweight and that this variable was significantly associated with the presence of suicide risk. In this sense, our results corroborate with

other studies that correlate excess weight and/or obesity with the presence of MDD^{19,20,21} and risk of suicide^{22,23,24}.

In addition, we were able to contribute to elucidating the initial anthropometric profile of the depressed patient, where it was possible to show that the eating disorder precedes the diagnosis. In this sense, it is possible to consider and reaffirm the need to include health promotion measures and lifestyle changes (including diet)²⁵ and BMI adequacy, as an important part of the management protocol for depressive patients, especially those who have high risk of suicidal behavior. This because body weight is considered a modifiable factor that can be useful for the early assessment of mood and the risk of suicidal ideation. This may be considered a positive predictor of successful treatment for Depression²⁶.

The results need to be interpreted in the context of the study design. Despite the relevant findings of our research, we cannot affirm whether the identified excess weight correlated with other stressful events and other risk predictors for MDD, which is an important limitation point in this research, which can be addressed in future investigations. In conclusion, the risk of suicide was associated with being overweight in patients diagnosed with Depression, recently admitted to the Psychiatry outpatient clinic. Suicidal behavior was shown to be a strong predictor of suicide risk in the sample.

Author Contributors

RCHL - Conceptualization; Data curation; Formal analysis; Investigation; Methodology; Writing - original draft; Writing - proofreading and editing.

TPSS - Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Writing - original draft; Writing - proofreading and editing.

EBS - Conceptualization; Formal analysis; Investigation; Writing - original draft; Writing - proofreading and editing.

Acknowledgements

Not applicable

Summary of disclosures/conflicts of interest related to the manuscript

Conflicts of interest: none

Funding source

Not applicable

References

- 1- Brewis, A. A., SturtzSreetharan, C., & Wutich, A. (2018). Obesity stigma as a globalizing health challenge. *Globalization and Health*, 14(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12992-018-0337-x>.
- 2- vaHackman, J., Maupin, J., & Brewis, A. A. (2016). Weight-related stigma is a significant psychosocial stressor in developing countries: Evidence from Guatemala. *Social Science & Medicine*, 161, 55–60 <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.05.032>
- 3- Ciciurkaite, G., & Perry, B. L. (2018). Body weight, perceived weight stigma and mental health among women at the intersection of race/ethnicity and socioeconomic status: insights from the modified labelling approach. *Sociology of Health & Illness*, 40(1), 18–37. <https://doi.org/10.1111/1467-9566.12619>.
- 4- Haynes A, Kersbergen I, Sutin A, Daly M, Robinson E. Does perceived overweight increase risk of depressive symptoms and suicidality beyond objective weight status? A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2019 Nov;73:101753. doi: 10.1016/j.cpr.2019.101753. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31715442.
- 5- Haynes, A., Kersbergen, I., Sutin, A., Daly, M., & Robinson, E. (2018). A systematic review of the relationship between weight status perceptions and weight-loss attempts, strategies, behaviours, and outcomes. *Obesity Reviews*. <https://doi.org/10.1111/obr.12634>.
- 6- Mannan, M., Mamun, A., Doi, S., & Clavarino, A. (2016). Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females- A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS One*, 11(6), e0157240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157240>.
- 7- Atlantis E, Baker M. Obesity effects on depression: systematic review of epidemiological studies. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jun;32(6):881-91. doi: 10.1038/ijo.2008.54. Epub 2008 Apr 15. PMID: 18414420.
- 8- Perera S, Eisen RB, Dennis BB, Bawor M, Bhatt M, Bhatnagar N, Thabane L, de Souza R, Samaan Z. Body Mass Index Is an Important Predictor for Suicide: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Suicide Life Threat Behav*. 2016 Dec;46(6):697-736. doi: 10.1111/sltb.12244. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27094229.
- 9- Vittengl JR. Mediation of the bidirectional relations between obesity and depression among women. *Psychiatry Res*. 2018 Jun;264:254-259. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.023. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29655968.
- 10- Luo H, Li J, Zhang Q, Cao P, Ren X, Fang A, Liao H, Liu L. Obesity and the onset of depressive symptoms among middle-aged and older adults in China: evidence

from the CHARLS. *BMC Public Health*. 2018 Jul 24;18(1):909. doi: 10.1186/s12889-018-5834-6. PMID: 30041632; PMCID: PMC6057008.

11- Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, Adams MJ, Agerbo E, Air TM, et al. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nat Genet*. 2018 May;50(5):668-681. doi: 10.1038/s41588-018-0090-3. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29700475; PMCID: PMC5934326.

12- van den Broek, N., Treur, J. L., Larsen, J. K., Verhagen, M., Verweij, K. J. H., & Vink, J. M. (2018). Causal associations between body mass index and mental health: a Mendelian randomisation study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 72(8), 708. <https://doi.org/10.1136/jech-2017-210000>

13- Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A, Rácz K, Tulassay Z. Effect of proton-pump inhibitor therapy on serum chromogranin a level. *Digestion*. 2011;84(1):22-8. doi: 10.1159/000321535. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21304238.

14- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1995;854:1-452. PMID: 8594834.

15- Amorim, P. Mini international neuropsychiatric interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 106-115, Sept. 2000. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462000000300003>.

16- Carrasco-Barrios MT, Huertas P, Martín P, Martín C, Castillejos MC, Petkari E, Moreno-Küstner B. Determinants of Suicidality in the European General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jun 9;17(11):4115. doi: 10.3390/ijerph17114115. PMID: 32526975; PMCID: PMC7312422.

17- Mehta JL. Suicide, Depression, and Cardiovascular Disease. *JACC Heart Fail*. 2020 Jun;8(6):519. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.006. PMID: 32466839.

18- Hoertel N, Sabatier J, Blanco C, Olfson M, Schuster JP, Airagnes G, Peyre H, Limosin F. Contributing Factors to Heterogeneity in the Timing of the Onset of Nonfatal Suicidal Behavior: Results From a Nationally Representative Study. *J Clin Psychiatry*. 2020 Apr 7;81(3):19m13017. doi: 10.4088/JCP.19m13017. PMID: 32271505.

19- Quinn DM, Puhl RM, Reinka MA. Trying again (and again): Weight cycling and depressive symptoms in U.S. adults. *PLoS One*. 2020 Sep 11;15(9):e0239004. doi: 10.1371/journal.pone.0239004. PMID: 32915921; PMCID: PMC7485766.

20- Tyrer F, Zaccardi F, Khunti K, Morriss R. Incidence of Depression and First-Line Antidepressant Therapy in People with Obesity and Depression in Primary Care.

Obesity (Silver Spring). 2020 May;28(5):977-984. doi: 10.1002/oby.22772. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266785.

21- Gao X, Yeung DCS, Bidulescu A. Effect of Integrated Intervention on Obesity and Depression. *Am J Prev Med.* 2020 Sep;59(3):458-459. doi: 10.1016/j.amepre.2020.04.020. PMID: 32828323.

22- Koo KM, Kim K. Effects of Physical Activity on the Stress and Suicidal Ideation in Korean Adult Women with Depressive Disorder. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 17;17(10):3502. doi: 10.3390/ijerph17103502. PMID: 32429561; PMCID: PMC7277385.

23- Geulayov G, Ferrey A, Hawton K, Hermon C, Reeves GK, Green J, Beral V, Floud S; Million Women Study Collaborators. Body mass index in midlife and risk of attempted suicide and suicide: prospective study of 1 million UK women. *Psychol Med.* 2019 Oct;49(13):2279-2286. doi: 10.1017/S0033291718003239. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30488817; PMCID: PMC6754262.

24- Huang Y, Li P, Lai Z, Jia X, Xiao D, Wang T, Guo L, Lu C. Chinese Sexual Minority Male Adolescents' Suicidality and Body Mass Index. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Nov 15;15(11):2558. doi: 10.3390/ijerph15112558. PMID: 30445669; PMCID: PMC6266787.

25- Amiri S, Behnezhad S. Body mass index and risk of suicide: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018 Oct 1;238:615-625. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.028. Epub 2018 Jun 19. PMID: 29957479.

26- Guo L, Xu Y, Huang G, Gao X, Deng X, Luo M, Xi C, Zhang WH, Lu C. Association between body weight status and suicidal ideation among Chinese adolescents: the moderating role of the child's sex. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019 Jul;54(7):823-833. doi: 10.1007/s00127-019-01661-6. Epub 2019 Feb 2. PMID: 30712066.

Variable	Risk of suicide							
	With risk		Without risk		Total group		OR (95%)	P-Value
	N	%	n	%	n	%		
Total	61	100.0	20	100.0	81	100.0		

Sex

p⁽¹⁾ =
0,103

Male	9	100,0	-	-	9	100,0	**	
Female	52	72,2	20	27,8	20	100,0		
Age range								$p^{(1)} = 0,457$
19 to 39	17	85,0	3	15,0	20	100,0	2,46 (0,81 a 9,8)	
40 to 49	14	77,8	4	22,2	18	100,0	1,52 (0,42 a 5,50)	
50 or more	30	69,8	13	30,2	43	100,0	1,00	
Education								$p^{(1)} = 0,502$
Less than eight years of study	18	75,0	6	25,0	24	100,0	1,50 (0,41 a 5,43)	
Up to eight years of study	29	80,6	7	19,4	36	100,0	2,07 (0,61 a 7,06)	
Graduates	14	66,7	7	33,3	21	100,0	1,00	
Income per Capita							**	**
Below average	-	-	-	-	-	-		**
Above average	61	75,3	20	24,7	81	100,0		
BMI								$p^{(1)} = 0.005^*$
Eutrophic	8	47.1	9	52.9	17	100.0	1.00	
Excess weight (overweight or obesity)	53	82.8	11	17.2	64	100.0	5.42 (1.71 to 17.16)	

(*) Significant association at 5%

(1) Pearson's Chi-square test.

Table 1– Suicide risk assessment, according to sociodemographic data and the anthropometric indicator BMI

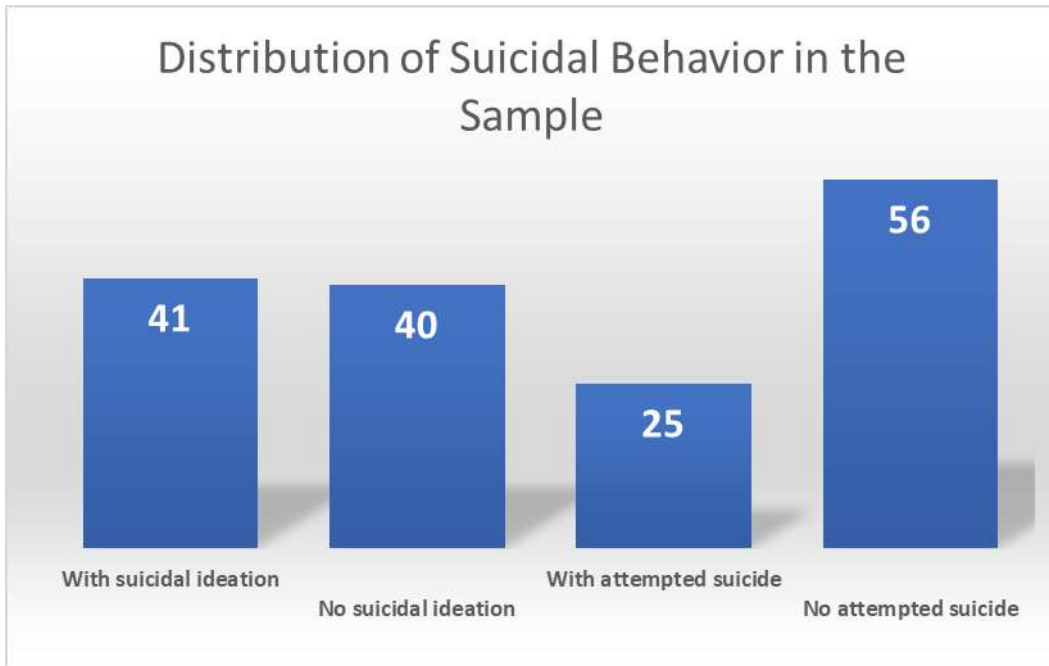


Figure 1- Distribution of Suicidal Behavior in the Sample

**APÊNDICE C - ARTIGO - FAMILY RISK IN PATIENTS WITH MAJOR
DEPRESSIVE DISORDER AND ITS ASSOCIATIONS WITH LIPID AND
INFLAMMATORY BIOMARKERS”**

**Family risk in patients with Major Depressive Disorder and its associations
with lipid and inflammatory biomarkers**

Rita de Cássia Hoffmann Leão^{1*} Tatiana de Paula Santana da Silva² Everton Botelho
Sougey³

¹Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE,
Recife, Pernambuco, Brazil. ritachi@yahoo.com.br

² Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE,
Recife, Pernambuco, Brazil tatianapss2@gmail.com

³ Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE,
Recife, Pernambuco, Brazil. evertonbs@yahoo.com

Tables: 1

Figures: 0

Supplementary files: 0

Article text word length: 1088

Resume text word length: 249

* Corresponding author: Rita de Cássia Hoffmann Leão

Address: Avenida Bernardo Vieira de Melo, 3660, Piedade, Jaboatão dos
Guararapes – PE. CEP 54.420-010+55(81) 9 8558 7829/ 3096 2626/– E-mail:
ritachl@yahoo.com.br

Abstract: Objective: This research aimed to assess the prevalence of family risk in patients with Major Depressive Disorder (TMD) and its associations with lipid and inflammatory biomarkers. Method: a descriptive study with a representative sample of 81 patients diagnosed with MDD who entered for treatment at the Psychiatry outpatient clinic. Only patients with chronic and moderate MDD chronicity, with no history of psychiatric and family comorbidities and other limiting cognitive conditions were included. The clinical interview was conducted by a doctor. The evaluation of family functioning and risk was obtained by a validated instrument and the collection of biomarkers was carried out on the Hospital's premises, following international safety and analysis protocols. Results: The sample was predominantly female, aged 50 years, per capita income above the national average and more than eight years of study. There was a predominance of type Detached cohesion and flexibility Chaotic. Family risk was present in 71.6%. None of the biomarkers evaluated was associated with family risk, but extremely high levels of triglycerides, total cholesterol and C-reactive protein were found in both groups. A valuable finding was reflected in this study: HDL cholesterol was negatively associated with family risk ($p(2) = 0.048$). Conclusion: Family risk was not associated with inflammatory or lipid biomarkers, but normal concentrations of HDL cholesterol have been shown to be protective of family risk in the sample of patients with MDD. Future research is needed to clarify the associations between biomarkers and family risk in the presence of MDD.

Keywords: Biomarkers, Lipid, Inflammatory, Family, Depression

Introduction:

Despite the existence of many studies about family structure and function and its correlation with mental health, most focus on special groups, such as children, adolescents and adult immigrants¹⁻³. An extremely small portion is aimed at adult populations. In addition, several evidences portray the mediating role of the family in mood disorders, especially in MDD, considered one of the greatest health challenges of the last century²⁻⁴.

Currently, the relationship between MDD and abnormalities of the immune system is clear^{4,5,6}. Based on existing evidence, it is believed that inflammatory mediators and oxidative stress that lead to excitotoxicity, can play a critical role,

especially in the exacerbation of anxiety and stress symptoms that predispose Depression⁷.

On the other hand, it can be inferred that the family is the basic social unit of the population in general and can have an important effect on mental health at all ages as it is also considered a modifiable risk factor. Therefore, a study that assesses family risk using biomarkers has an important practical significance, especially among depressed patients. In this sense, the present study aims to assess family risk in patients with MDD and its associations with lipid and inflammatory biomarkers.

Methods

This is a descriptive study, approved by the Research Ethics Committee (Opinion No. 2.532.263), in which all participants expressed their written informed consent.

A representative sample of 81 patients diagnosed with MDD was used, based on the criteria of the International Classification of Diseases-10 (<https://icd.who.int/browse10/2016/en#/F32>), who had been recently admitted to the outpatient service of psychiatry at the Hospital das Clínicas.

Other exclusion criteria were considered: 1- history of severe head trauma or neuropsychiatric diseases, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease or Schizophrenia, 2- carriers of any other clinically relevant neurological or psychiatric disorder, 3- Presence of acute inflammation, 4- carriers of kidney or heart disease, 5- carriers of non-specific neuroendocrine tumor (NET), 6- use of proton pump inhibitors (PPI'S), and related drugs.

In addition to the sociodemographic data, research on family functioning was carried out using the FACES III⁸ instrument, which allows families to be classified into 16 types, combining the parameters of cohesion and adaptability. In addition, the family risk parameter was obtained, and families were classified as "at risk" and "without risk".

The collection of biomarkers was performed by a qualified Nursing Technician and on the premises of the clinical analysis laboratory of the Hospital das Clínicas, UFPE. The procedures followed all individual and collective biosafety rules,

determined by the Ministry of Health of Brazil and the study protocol of Mullins et al. and collaborators⁹.

Blood samples were obtained from individuals using standard venipuncture techniques, at between 8 and 9 am, after fasting for at least 8 hours. Serum samples were obtained by centrifugation for 10 min at 3000g, distributed in 2 ml tubes and stored at -80°C until analysis. Serum levels were assessed using a commercial human CgA ELISA kit with a sensitivity of 1.56 ng/ml, and the inter and intra-assay coefficient of variation (CV) of CV $<10\%$ and CV $<8\%$. The average value was calculated after three repetitions. The serum was subsequently analyzed using an Advia 2400 automatic biochemical analyzer (Siemens, Erlangen, Germany) to determine the levels of TG, LDL, HDL-C, PCR and leukocytes¹⁰.

In the comparison among groups and analysis of significant associations, Pearson's Chi-square test was used for categorical variables and the Mann-Whitney test for numerical variables. To assess the strength of the association, the Odds Ratio (OR) and respective confidence interval were obtained. The level of significance used in the decisions of the statistical tests was of 5% and the intervals were obtained with 95% confidence.

Results

There was a predominance of females, aged 50 years, per capita income above the national average and having more than eight years of education. Regarding the family configuration, the study found that most patients had type Detached cohesion and flexibility Chaotic.

Family risk was present in 71.6% of patients. None of the biomarkers evaluated was associated with family risk, but extremely high levels of triglycerides, total cholesterol and C-reactive protein were found in both groups. A valuable finding was reflected in this study: HDL cholesterol was negatively associated with family risk ($p^{(2)} = 0.048$).

Discussion

Family risk was extremely high in our sample. In fact, families with a depressed member were more likely to decrease their family functioning and, consequently, more likely to be at risk.

Evidence reports that family commitment tends to persist even after patients' recovery. This statement indicates that reduced functioning is not only a response to acute depression, but also a potential characteristic of the confrontations arising from the management of depressed patients.

In contrast, reduced family risk can significantly contribute to remission of depressive symptoms. Additional data found that healthy family functioning was associated with a higher rate of remission of depression at 12 weeks of treatment. Feeny et al. (2009)¹¹.

This study provides important initial evidence about the role of biomarkers on family risk in a sample of depressed patients. In general, our results suggest that patients with MDD undergoing initial diagnosis have considerable disorders in lipid and inflammatory markers, and, in addition, patients who are living with families at higher risk have higher concentrations, reinforcing the current evidence that adverse lipid patterns in TDM are associated with factors related to lifestyle.

Therefore, it is possible to consider that individuals with Depression have a strong tendency to eat foods with high energy density more frequently compared to healthy controls, this pattern being a possible reason for positive associations between plasma lipid levels and Depression found in this study^{12,13}.

Additionally, we were able to present unprecedented results, such as the role of HDL cholesterol as a factor negatively associated with family risk ($p^{(2)} = 0.048$). On this point, it is believed that low peripheral cholesterol in individuals with psychiatric disorders such as MDD is explained by a common regulatory mechanism, where cholesterol changes that can occur in specific synaptic lipid windows, could cause hypoactivity of serotonergic communication and, in turn, lead to more severe depressive symptoms^{14,15}; or even that the low concentration of cholesterol would be linked to changes in the production of interleukin-2, a cytokine produced by T cells that causes a decrease in serum cholesterol.

Despite the unprecedented data, the results of the study need to be interpreted taking into account the limitations of a cross-sectional study, and the observed associations cannot be considered causal. As limitations, we believe that the findings should be examined and replicated in a study with a prospective design to examine the associations.

References

- 1 Cheng, Y., Zhang, L., Wang, F., Zhang, P., Ye, B., & Liang, Y. (2017). The effects of family structure and function on mental health during China's transition: a cross-sectional analysis. *BMC family practice*, *18*(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0630-4>
- 2 Houtepen, L. C., Heron, J., Suderman, M. J., Fraser, A., Chittleborough, C. R., & Howe, L. D. (2020). Associations of adverse childhood experiences with educational attainment and adolescent health and the role of family and socioeconomic factors: A prospective cohort study in the UK. *PLoS medicine*, *17*(3), e1003031. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003031>
- 3 Daches, S., Vine, V., Layendecker, K. M., George, C. J., & Kovacs, M. (2018). Family functioning as perceived by parents and young offspring at high and low risk for depression. *Journal of affective disorders*, *226*, 355–360. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.031>
- 4 Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.
- 5 Pandey GN, Rizavi HS, Zhang H, Bhaumik R, Ren X. Abnormal protein and mRNA expression of inflammatory cytokines in the prefrontal cortex of depressed individuals who died by suicide. *J Psychiatry Neurosci*. 2018 Nov 1;43(6):376-385. doi: 10.1503/jpn.170192. PMID: 30371993; PMCID: PMC6203549.
- 6 Courtet P, Giner L, Seneque M, Guillaume S, Olie E, Ducasse D. Neuroinflammation in suicide: Toward a comprehensive model. *World J Biol Psychiatry*. 2016 Dec;17(8):564-586. doi: 10.3109/15622975.2015.1054879. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26223957.
- 7 Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biol Psychiatry*. 2015 Jul 1;78(1):28-37. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.10.014. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25541493.
- 8 (Falceto, Busnello & Bozetti, 2000)

9 Mullins, N., Hodgson, K., Tansey, K. *et al.* Investigation of blood mRNA biomarkers for suicidality in an independent sample. *Transl Psychiatry* 4, e474 (2014). <https://doi.org/10.1038/tp.2014.112>.

10 Glinicki P, Kapuścińska R, Jeske W. The differences in chromogranin A (CgA) concentrations measured in serum and in plasma by IRMA and ELISA methods. *Endokrynol Pol.* 2010 Jul-Aug;61(4):346-50. PMID: 20806177.

11 Feeny NC, Silva SG, Reinecke MA, McNulty S, Findling RL, Rohde P, Curry JF, Ginsburg GS, Kratochvil CJ, Pathak SM, May DE, Kennard BD, Simons AD, Wells KC, Robins M, Rosenberg D, March JS. An exploratory analysis of the impact of family functioning on treatment for depression in adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2009 Nov;38(6):814-25. doi: 10.1080/15374410903297148. PMID: 20183665; PMCID: PMC3609662.

12 Enko D, Brandmayr W, Halwachs-Baumann G, Schnedl WJ, Meinitzer A, Kriegshäuser G. Prospective plasma lipid profiling in individuals with and without depression. *Lipids Health Dis.* 2018 Jun 26;17(1):149. doi: 10.1186/s12944-018-0796-3. PMID: 29945617; PMCID: PMC6020392.

13 Gohar SM, Dieset I, Steen NE, Mørch RH, Iversen TS, Steen VM, Andreassen OA, Melle I. Association between serum lipid levels, osteoprotegerin and depressive symptomatology in psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019 Oct;269(7):795-802. doi: 10.1007/s00406-018-0897-z. Epub 2018 May 2. PMID: 29721726; PMCID: PMC6739273.

14 Su M, Li E, Tang C, Zhao Y, Liu R, Gao K. Comparison of blood lipid profile/thyroid function markers between unipolar and bipolar depressed patients and in depressed patients with anhedonia or suicidal thoughts. *Mol Med.* 2019 Nov 20;25(1):51. doi: 10.1186/s10020-019-0119-9. PMID: 31747876; PMCID: PMC6865003.

15 Wu S, Ding Y, Wu F, Xie G, Hou J, Mao P. Serum lipid levels and suicidality: a meta-analysis of 65 epidemiological studies. *J Psychiatry Neurosci.* 2016 Jan;41(1):56-69. doi: 10.1503/jpn.150079. PMID: 26505144; PMCID: PMC4688029.

Table 1 - Evaluation of lipid and inflammatory biomarkers according to family risk in patients with TMD

Variável	Risco familiar				Grupo total		OR (95%)	Valor p
	Presente		Ausente					
	n	%	n	%	n	%		
Total	58	100,0	23	100,0	81	100,0		
Sex								p ⁽¹⁾ = 1,000
Male	2	8,7	7	12,1	9	11,1	1,00	
Female	21	91,3	16	87,9	72	88,9	1,52 (0,73 a 31,8)	

Age range							$p^{(2)} =$	
19 to 39	4	17,4	16	27,6	20	24,7	1,00	0,383
40 to 49	4	17,4	14	24,1	18	22,2	1,31 (0,56 a 3,09)	
50 or more	15	65,2	28	48,3	43	53,1	2,21 (1,14 a 4,29)	
Education							$p^{(2)} =$	
Less than eight years of study	6	26,1	18	31,0	24	29,6	1,00	0,351
Up to eight years of study	13	56,5	23	39,7	36	44,4	1,04 (0,51 a 2,13)	
Graduates	4	17,4	17	29,3	21	25,9	1,02 (0,45 a 2,28)	
Income per Capita							**	
Below average	-	-	-	-	-	-		**
Above average	23	100,0	58	100,0	81	100,0		**
Cohesion							$p^{(2)} <$	
Agglutinated	-	-	8	13,8	8	9,9	**	0,001*
Chaotic	8	34,8	11	19,0	19	23,5	**	
Connected	-	-	23	39,7	23	28,4	**	
Detached	15	65,2	16	27,6	31	38,3	**	
Separate								
Flexibility							$p^{(1)} <$	
Chaotic	-	-	33	56,9	33	40,7	**	0,001*
Structured	10	43,5	5	8,6	15	18,5	**	
Flexible	13	56,5	6	10,3	19	23,5	**	
Rigid	-	-	14	24,1	14	17,3	**	
Triglyceride							$p^{(2)} =$	
Normal	15	25,9	9	39,1	24	29,6	1,00	0,238
High	43	74,1	14	60,9	57	70,4	1,84 (0,66 a 5,13)	
Total cholesterol							$p^{(2)} =$	
Normal	20	34,5	8	34,8	28	34,6	1,01 (0,38 a 2,79)	0,980
High	38	65,5	15	65,2	53	65,4	1,00	
HDL							$p^{(2)} =$	
Normal	41	70,7	21	91,3	62	76,5	4,35 (0,92 a 20,65)	0,048*

low	17	29,3	2	8,7	19	23,5	1,00	
LDL								$p^{(2)} = 0,126$
Normal	41	70,7	20	87,0	61	75,3	2,76 (0,73 a 10,54)	
High	17	29,3	3	13,0	20	24,7	1,00	
PCR								$p^{(1)} = 0,733$
high risk	8	13,8	4	17,4	12	14,8	1,32 (0,35 a 4,88)	
low risk	50	86,2	19	82,6	69	85,2	1,00	
Leukocytes								$p^{(1)} = 0,573$
Normal	54	93,1	23	100,0	77	95,1	**	
low	4	6,9	-	-	4	4,9		

(*) Significant association at 5%

(1) Fisher's exact test

(2) Pearson's Chi-square test.

() It was not calculated due to the occurrence of null frequency**

APÊNDICE D - QUESTIONÁRIO DE DADOS BIOPSIKOSSOCIAIS

Nome: _____

Data de nascimento: _____ Qual a sua idade? _____

Sexo: () Masculino () Feminino

Escolaridade: _____

Estado civil: _____

Quantas pessoas moram na sua casa? _____

Quem mora com você? _____

Qual a renda média da sua família? _____

Em sua família alguém recebe benefício do governo (bolsa família etc)

() Sim () Não Qual? _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Quem você considera o chefe da sua família? _____

Até que série o chefe da sua família estudou? _____

Na maior parte do tempo, você se considera: () nervoso () triste () alegre () cansado

APÊNDICE E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS - Resolução 466/12)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “Biomarcadores entre pacientes depressivos e suas correlações com o funcionamento familiar e o risco de suicídio”, a se realizar no Hospital das Clínicas e Hospital Universitário Osvaldo Cruz, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Rita de Cássia Hoffmann Leão, endereço Rua Argemiro Galvão, 141, Areias, Recife - PE, CEP 50780-220, email ritachi@yahoo.com.br, contato (inclusive a cobrar) pelo telefone 081 997564232.

Esta pesquisa está sob a orientação do Professor Doutor Everton Botelho Sougey, contato 2126 8539 e-mail posneuro@ufpe.br, e da Professora Doutora Tatiana de Paula Santana Silva, contato 2126 8539, e-mail posneuro@ufpe.br.

Caso este Termo de Consentimento contenha informações que não lhe sejam compreensíveis, as dúvidas podem ser tiradas com a pessoa que está lhe entrevistando e apenas ao final, quando todos os esclarecimentos forem dados, caso concorde com a realização do estudo pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias, uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável. Caso não concorde, não haverá penalização, bem como será possível retirar o consentimento a qualquer momento, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- A pesquisa tem como objetivo verificar a associação entre o risco de suicídio em indivíduos depressivos o funcionamento familiar, os indicadores antropométricos e os níveis séricos de biomarcadores lipídicos e inflamatórios. A coleta de dados se dará por meio de informações registradas em prontuários, entrevistas e análise de resultados de exames coletados durante a pesquisa, e unicamente utilizado para esta finalidade.
- O período de coleta de material biológico (através de material sanguíneo, por meio de flebotomia) e de informações será de aproximadamente 06 meses, a contar da autorização do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pernambuco. Serão colhidos 05 ml de sangue – por punção de veia do braço a escolha do voluntário.
- Pode-se considerar nesta pesquisa a presença o risco de constrangimento em responder as perguntas da entrevista, de ordem biopsicossocial, que poderá ser amenizado pelo fato da entrevista ser realizada apenas com a presença da entrevistadora e do entrevistado, em local reservado para esta, sem que outras pessoas possam ouvir suas respostas. A coleta de sangue poderá apresentar algum risco por ser um procedimento invasivo, porém será realizada por um profissional Técnico de Enfermagem habilitado, que seguirá as normas de biossegurança individual e coletiva, determinadas pelo Ministério da Saúde do Brasil.

➤ Como benefício pela participação dessa pesquisa o participante poderá contribuir com o diagnóstico precoce e prevenção de indivíduos portadores de Depressão com ideações suicidas.

As informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a participação do voluntário. Os dados coletados nesta pesquisa como entrevistas, ficarão armazenados no computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora, pelo período mínimo de cinco anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extra-judicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

assinatura da pesquisadora

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO

Eu,

_____, CPF _____,

abaixo assinado, após a leitura deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com a pesquisadora responsável, concordo em participar do estudo **Funcionamento Familiar, Depressão, Biomarcadores Lipídicos e Inflamatórios no Comportamento Suicida**, como voluntário(a). Fui devidamente informado(a) e esclarecido(a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou ônus.

Recife, ____/____/____

Assinatura do participante

Impressão digital

(opcional)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. 02 testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:

Nome:

Assinatura:

Assinatura:

ANEXO A - ARTIGO - BEHAVIOR OF SELF-INFLICTED VIOLENCE IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER: A SYSTEMATIC REVIEW PROTOCOL, PUBLICADO NA REVISTA *MEDICINE BALTIMORE*

Study Protocol Systematic Review

Medicine®

OPEN

Behavior of self-inflicted violence in patients with bipolar disorder

A systematic review protocol

Rita de Cássia Hoffmann Leão, MD^{*}, Frederik L. Filho, Carolina M. Fiamoncini, Renata Alves de Sousa, Selene Cordeiro Vasconcelos, PhD, Everton Botelho Sougey, PhD, Tatiana de Paula Santana da Silva, PhD

Abstract

Background: Studies aimed at understanding the higher risk profiles for self-inflicted violence in individuals with BD become essential as a possible predictive risk measure for the presence of suicidal behavior, corroborating the expressive reduction of suicide deaths in young people who are in psychic suffering.

Methods: The protocol was constructed in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA-P) and the research question was constructed using guidelines from the Population Intervention Comparator Outcome Setting (PICOS) strategy. A third reviewer will be contacted, and two studies will be included in the selection, analysis and inclusion phases of the articles, in case of divergence, a third reviewer will be contacted. (1) methodological design studies of cohorts, case-control and cross-sectional; (2) Diagnosis of Bipolar disorder according to *Diagnostic and statistical Manual of mental disorders V*; (3) Studies with adult population and (4) Studies that consider at least one type of self-inflicted violence as a variable. The articles considered eligible will be analyzed by New Castle - Ottawa quality assessment scale/cross section studies (NOS) to evaluate the quality of the studies.

Results: The identification of the characteristics of self-harm may subsidize professionals who work in the treatment of bipolar disorder with greater attention to these practices and monitoring of possible suicidal behaviors.

Conclusion: This study may represent one of the initial measures of evaluation on these correlations, which will allow to protocol the guidelines in the field of practice and contribute to improvements in public health indexes.

Abbreviations: BD = bipolar disorder, *DSM-V* = *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition*, NOS = Newcastle-Ottawa Scale, PRISMA-P = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols.

Keywords: bipolar disorder, self-injurious behavior, self-mutilation, suicide, suicide attempt

1. Introduction

Major mood disorders, specifically bipolar disorder (BD), and major depressive disorder are some of the most prevalent but undiagnosed health problems in children and adolescents.^(1,2)

The disorder, according to *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*⁽³⁾ differs in 2 main

types: type I, in which episodes of mania occur, and type II, in which the elevation of mood is milder and brief, characterizing episodes of hypomania.⁽⁴⁾

At present, BD has been associated as one of the highest risk factors for suicidal behavior. Estimates indicate that 25% to 50% of individuals will make one or more attempts at suicide and about 15% will intentionally end their lives.⁽⁵⁾

Despite significant research efforts to understand the presence of suicidal behavior in individuals with mood disorders, the diagnosis and evaluation of other risk behaviors such as self-mutilation and other self-inflicted violence practices are still not well understood and addressed during BD treatment.^(6,7)

In this sense, studies aimed at understanding the higher risk profiles for self-inflicted violence in individuals with BD become essential as a possible predictive risk measure for the presence of suicidal behavior, corroborating the expressive reduction of suicide deaths in young people who are in psychic suffering.

Therefore, there is a need to establish what types of self-injurious behaviors are most evidenced by patients with BD. This will make it possible to protocol the guidelines in the field of practice and contribute to improvements in public health indexes.

There is still no consensus on the correlations under study. This review proposes to create this panorama through the following

Consent for publication: The authors provide consent for publication.

Availability of data and materials: As this is a systematic review protocol, there are no primary data available.

This systematic review protocol received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil.

^{*} Correspondence: Rita de Cássia Hoffmann Leão, Neuropsychiatry and Behavioral Sciences, Federal University of Pernambuco, UFPE, Recife, Pernambuco, Brazil (e-mail: rttach@yahoo.com.br)

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2019) 98:33e16851

Received: 22 July 2019 / Accepted: 24 July 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016851>

research question: What are the main behaviors of self-inflicted violence are present in patients with BD?

2. Methods

2.1. Design and registration of the study, literature search strategy, and study selection

The proposed revision was duly recorded in the International Prospective Register of Systematic Reviews under protocol: CRD42018086837 (electronic address of record example: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>). The methods of the review protocol were written according to Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P).^[8] For the systematic review article, the guidelines of the PRISMA^[9] will be followed. The PRISMA-P checklist is available online as supplemental material (additional file 1). The systematic review will be reported according to PRISMA guidelines. Figure 1 reports the flow diagram for the protocol.

The guiding question: "What are the main behaviors of self-inflicted violence present in patients with BD?" was created based on the Population Intervention Comparator Outcome Setting^[10] guidelines.

The research will be conducted in the electronic databases: CINAHL, Medline via PubMed, Web of Science, and Scopus. After the search, the snowball strategy for data recovery^[11] will be adopted. Gray literature will not be considered.

The descriptors registered in Mesh will be considered: "Bipolar disorder"; "Self-mutilation"; "Self-injurious behavior"; "Suicide"; "Suicide attempt," combined with the Boolean operators "AND" and "OR." Editorials, news, and letters will be excluded. No limits in the year or language will be applied.

2.2. Outcome measures and data extraction

The following studies that will be included will be the ones that: present methodological design studies of cohorts, case-control, and cross-sectional; diagnosed BD according to DSM-V; studies

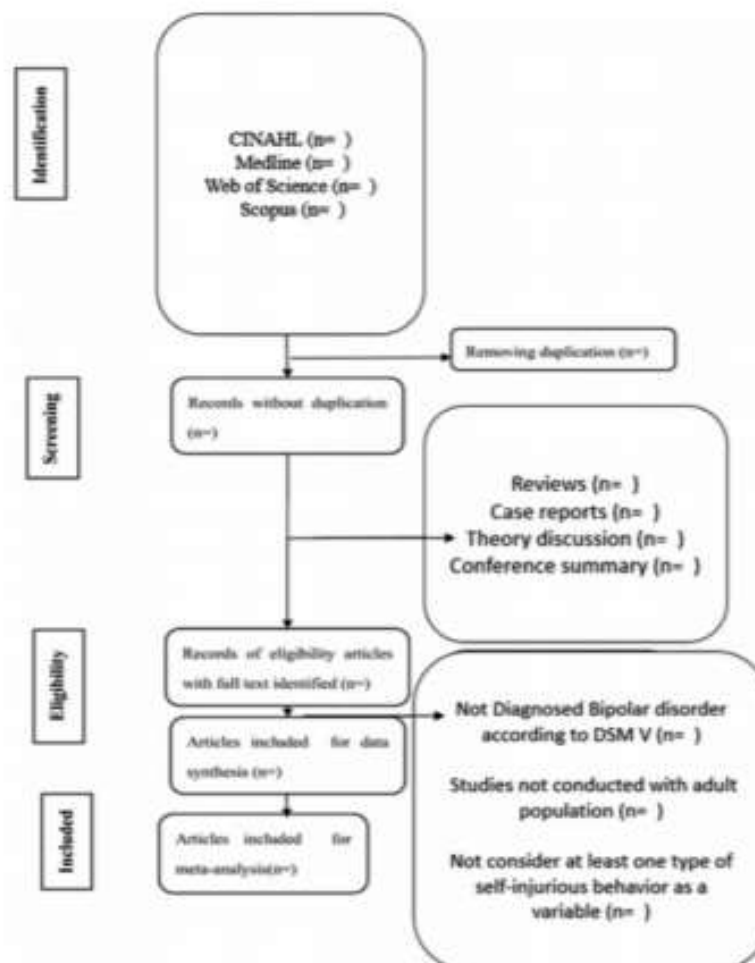


Figure 1. Flow diagram for the protocol.

conducted with adult population; consider at least 1 type of self-injurious behavior as a variable. There will be no restrictions on the sex, ethnicity of the participants, or the publication date and language of the article. Review studies and editorial notes will be excluded from the analysis.

The main exposures of interest are the types of self-inflicted violence practiced by individuals with BD. Thus, studies reporting the practice of self-mutilation, suicidal behavior, self-harm, and other self-defeating behaviors will be included in the review. We intend to evaluate the following primary and secondary outcomes of interest:

1. **Primary outcomes:** Studies will be included in the review if the self-inflicted violence variable is cited as a behavior related to BD. The self-inflicted violence can be determined by conducting an interview (self-report), a validated measurement instrument, or a clinical analysis of the health professional.
2. **Secondary outcomes:** The data obtained will be condensed and organized into tables created specifically for the review that will bring the following information:
 - a. Characteristics of the study: authors, year of publication, study design, study period.
 - b. General characteristics of the sample: characteristics of the population studied (diagnosed with BD), methods of recruitment and sampling, inclusion/exclusion criteria.
 - c. Self-harming behavior violence: description of the type of behavior of self-inflicted violence carried out by the individual.

We will consider contacting the corresponding authors for any missing information using a standardized email template.

In the initial phase of screening, 2 authors will independently select the articles through the title analysis and the summary according to the eligibility criteria. These same researchers will do the critical evaluation of the full text of the articles.

To reduce the risk of bias and lack of potentially relevant studies, researchers will take a more forgiving approach at the first screening level. Both researchers will obtain full-text articles for studies that meet the inclusion criteria for the review.

The level of agreement between the 2 reviewers will be calculated, the reasons for the rejection of articles during the initial screening and in the full text evaluation process will be noted and stored in the database. Any discrepancies will be discussed and resolved by a third-party appraiser.

2.3. Risk quality assessment of bias quality assessment (in individual studies)

In the evaluation of risk of bias all the articles included will be submitted to analysis of their methodological quality, following New Castle protocol-Ottawa quality assessment scale (NOS)/cross-section studies.^[12] This tool analyzes articles according to selection (sample representativeness, sample size, subjects who did not respond, exposure/risk factors) and comparability and outcomes (evaluation of outcomes, statistical analysis). The qualitative analysis of the NOS is performed using the total classification of 10 stars, distributed in 3 domains: selection (maximum 5 stars), comparability (maximum 2 stars), and outcomes (maximum 3 stars). The strength of evidence using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation approach,^[13] data extraction and quality assessment will be performed independently by 2 authors. The information

will be examined and judged independently by a third author when necessary.

2.4. Data synthesis

The data obtained will be exported to Endnote V.7.1 and duplicate records will be removed electronically. Tracing and extraction will occur in a database created specifically for review in Microsoft Excel to ensure that all retrieved references are fully tracked.

2.5. Ethics and dissemination

This systematic review does not require ethical approval and informed consent, and the outcome will be released as a literature review and conference for the clinician.

3. Discussion

Despite the current pressure on health, legal, and social services systems, research and assistance in the field of self-inflicted violence throughout the world is still incipient, especially in the psychiatric comorbidities involved in this dynamic.

Particularly DB has been associated as one of the major risk factors for self-inflicted violence behaviors, especially suicidal behavior. Thus, it is necessary to establish which types of self-injurious behavior are most evidenced by patients with Bipolar disorder. Thus, this study may represent one of the initial measures of evaluation on these correlations, which will allow to protocol the guidelines in the field of practice and contribute to improvements in public health indexes.

4. Limitations

The main limitations of the study include

- Noninclusion of gray literature
- The investigation will provide the first evidence on the profile of self-inflicted violence practiced by bipolar patients
- By publication it will be possible to clarify which are the main behaviors of self-inflicted violence practiced by patients with BD
- The publication will use quantitative methods to evaluate the strength of the evidence found
- Study developed in a single research center

Author contributions

Conceptualization: Rita Cássia Hoffmann Leão, Renata Alves de Sousa, Selene Cordeiro Vasconcelos.

Formal analysis: Tatiana de Paula Santana da Silva.

Investigation: Rita Cássia Hoffmann Leão, Frederik Lapa Filho, Selene Cordeiro Vasconcelos, Tatiana de Paula Santana da Silva.

Methodology: Rita Cássia Hoffmann Leão, Frederik Lapa Filho, Carolina Maciel Fiamoncini, Renata Alves de Sousa, Selene Cordeiro Vasconcelos, Everton Botelho Sougey, Tatiana de Paula Santana da Silva.

Project administration: Frederik Lapa Filho, Tatiana de Paula Santana da Silva.

Supervision: Rita Cássia Hoffmann Leão, Selene Cordeiro Vasconcelos, Tatiana de Paula Santana da Silva.

Visualization: Carolina Maciel Fiamoncini, Renata Alves de Sousa.

Writing – review and editing: Rita Cássia Hoffmann Leão, Carolina Maciel Fiamoncini, Renata Alves de Sousa, Selene Cordeiro Vasconcelos, Everton Botelho Sougey, Tatiana de Paula Santana da Silva.

References

- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490–4.
- Bahia CA, Avanci JQ, Pinto LW, et al. Self-harm in all life cycles: profile of victims in emergency and capital emergency services in Brazil. *Health Care* 2017;22:2841–50.
- Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, et al. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I. History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:624–9.
- Bosaipe NB, Borges VF, Jansena MF. Bipolar disorder: a review of conceptual and clinical aspects. *Medicine (Ribeirão Preto, Online)* 2017;50:72–84.
- Félix TA, Oliveira EN, Lopes MVO, et al. Risk factors for attempted suicide: knowledge production in Brazil. *Revista Contexto Saúde* 2016;16:2176–7114.
- Kapczinski F, Quevedo J. Bipolar Disorder: Theory and Clinical. 2015; *Artmed*, p. 280–297.
- Magalhães PVS, Fries GR, Kapczinski F. Peripheral markers and the pathophysiology of bipolar disorder. *Rev Psiq Clin* 2012;39:660–7.
- Mohr D, Shamseer L, Clarke M, et al. PRISMA-P Group Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for systematic reporting and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100.
- Dissemination CFRA. Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Healthcare. York: University of York NHS Centre for Reviews & Dissemination; 2009.
- Van Weert JCM, Van Munster BC, Sanders R, et al. Decision aids to help older people make health decisions: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2016;16:45.
- Wells G, Shea B, O'Connell D. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa Hospital Research Institute. 2009. www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.
- Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.

**ANEXO B - COMPROVANTE DE ENVIO PARA REVISTA *GENERAL HOSPITAL
PSYCHIATRY***



General Hospital Psychiatry

para Eu

10 de nov 13:07

editorialmanager.com



Dear Dra de Cássia Hoffmann Leão,

Thank you for registering for the Editorial Manager online submission and peer review tracking system for General Hospital Psychiatry.

Here is your username, which you need to access Editorial Manager at <https://www.editorialmanager.com/GHP/>.

Username: ritachl@yahoo.com.br

If you do not know your confidential password, you may reset it by clicking this link:

<https://www.editorialmanager.com/ghp/l.asp?l=40368&l=BGINNODZ>

Please save this information in a safe place.

You can change your password and other personal information by logging into the General Hospital Psychiatry website and clicking on the Update My Information link on the menu.

Best regards,

General Hospital Psychiatry

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (See the following

ANEXO C - COMPROVANTE DE ENVIO PARA REVISTA *DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL*

Revista de Psiquiatría y Salud Mental: confirmación de envío / Submission confirmation

Yahoo/Entrada



Revista de Psiquiatría y Salud Mental <eml@editorialmanager.com>
Para: Rita de Cássia Hoffmann Leão Rita



ter, 10 de nov. às 17:57

Estimada Dra Rita:

Le confirmamos la recepción del artículo titulado: "Family risk in patients with Major Depressive Disorder and its associations with lipid and inflammatory biomarkers", que nos ha enviado para su posible publicación en Revista de Psiquiatría y Salud Mental.

En breve recibirá un mensaje con el número de referencia asignado y se iniciará el proceso de revisión del artículo. En caso de que sea necesario que haga algún cambio previo, también se le notificará por correo electrónico.

Tal y como se especifica en las normas de publicación de la revista, le recordamos que su manuscrito no puede ser publicado en ninguna otra revista mientras dure el proceso de revisión.

No dude en contactar con la redacción para cualquier información adicional.

Reciba un cordial saludo,

EM
Revista de Psiquiatría y Salud Mental

**ANEXO D - MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW (M.I.N.I. -
VERSÃO BRASILEIRA 5.0.0) – MÓDULO C PARA O COMPORTAMENTO E
RISCO DE SUICÍDIO**

C. RISCO DE SUICÍDIO

Durante o último mês:				Pontos
C1	Pensou que seria melhor estar morto (a) ou desejou estar morto (a) ?	NÃO	SIM	1
C2	Quis fazer mal a si mesmo (a) ?	NÃO	SIM	2
C3	Pensou em suicídio ?	NÃO	SIM	6
C4	Pensou numa maneira de se suicidar ?	NÃO	SIM	10
C5	Tentou o suicídio ?	NÃO	SIM	10
Ao longo da sua vida:				
C6	Já fez alguma tentativa de suicídio ?	NÃO	SIM	4
HÁ PELO MENOS UM "SIM" DE C1 À C6 ?				
SE SIM, SOMAR O NÚMERO TOTAL DE PONTOS DAS QUESTÕES COTADAS SIM DE C1 - C6 E ESPECIFICAR O RISCO DE SUICÍDIO ATUAL COMO SE SEGUE:				

NÃO		SIM	
RISCO DE SUICÍDIO ATUAL			
1-5	pontos	Baixo	<input type="checkbox"/>
6-9	pontos	Moderado	<input type="checkbox"/>
≥ 10	pontos	Alto	<input type="checkbox"/>

ANEXO E - ESCALA DE ANÁLISE DO FUNCIONAMENTO FAMILIAR (FACES III)

I – IDENTIFICAÇÃO DO FORMULÁRIO

NUMERO DO FORMULÁRIO: _____ DATA:
 ____/____/____

1 - Quase nunca; 2 - Raramente; 3 - Às vezes; 4 – Frequentemente; 5 - Quase sempre

DESCREVA SUA FAMÍLIA ATUALMENTE:

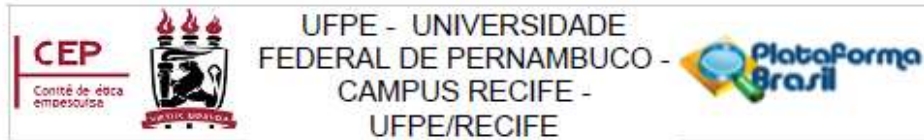
- ___ 1. Os membros da família pedem ajuda uns aos outros.
- ___ 2. Seguem-se as sugestões dos filhos na solução de problemas.
- ___ 3. Aprovamos os amigos que cada um tem.
- ___ 4. Os filhos expressam sua opinião quanto a sua disciplina.
- ___ 5. Gostamos de fazer coisas apenas com nossa família.
- ___ 6. Diferentes pessoas da família atuam nela como líderes.
- ___ 7. Os membros da família sentem-se mais próximos entre si que com pessoas estranhas à família.
- ___ 8. Em nossa família mudamos a forma de executar as tarefas domésticas.
- ___ 9. Os membros da família gostam de passar o tempo livre juntos.
- ___ 10. Pai(s) e filhos discutem juntos os castigos.
- ___ 11. Os membros da família se sentem muito próximos uns dos outros.
- ___ 12. Os filhos tomam as decisões em nossa família.
- ___ 13. Estamos todos presentes quando compartilhamos atividades em nossa família.
- ___ 14. As regras mudam em nossa família.
- ___ 15. Facilmente nos ocorrem coisas que podemos fazer juntos, em família
- ___ 16. Em nossa família fazemos rodízio das responsabilidades domésticas.
- ___ 17. Os membros da família consultam outras pessoas da família para tomarem suas decisões.

- ___ 18. É difícil identificar o(s) líder (es) em nossa família.
- ___ 19. A união familiar é muito importante.
- ___ 20. É difícil dizer quem faz cada tarefa doméstica em nossa casa.

POR FAVOR, INDIQUE SEU LUGAR NA FAMÍLIA:

MÃE ___ PAI ___ FILHO ___ (LEMBRE QUE O FILHO MAIS VELHO
CORRESPONDE AO Nº 1)

ANEXO F - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: BIOMARCADORES ENTRE PACIENTES DEPRESSIVOS E SUAS CORRELAÇÕES COM O RISCO DE SUICÍDIO

Pesquisador: RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81344017.2.0000.5208

Instituição Proponente: CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.524.141

Apresentação do Projeto:

Trata-se de Emenda para correção do título do projeto, a pedido da banca examinadora. Projeto de RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO, do Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, sob a orientação do Prof. Dr. Everton Botelho Sougey, co-orientado pela Profª Drª Tatiana de Paula Santana da Silva. Currículos anexados.

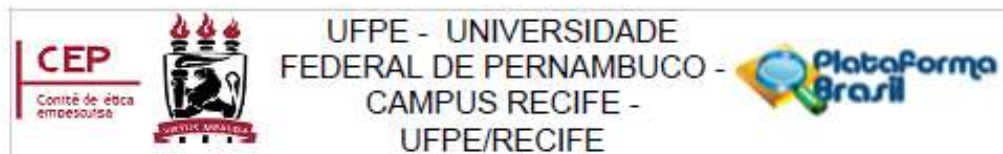
Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL: Verificar a associação entre risco cognitivo, funcionamento familiar e biomarcadores entre adolescentes com diagnóstico de Transtorno e/ou a presença de sintomas (episódios) bipolares e autolesão não suicida.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- a) Descrever as variáveis biopsicossociais relacionadas as práticas de violência auto infligida nos diferentes grupos amostrais;
- b) Investigar presença de biomarcadores correlacionados à ideação suicida em pacientes com diagnóstico de transtorno e/ou a presença de sintomas (episódios) bipolares e autolesão não suicida;
- c) Caracterizar os episódios de bipolaridade entre os indivíduos;

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.740-600
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81) 2126-8588 **E-mail:** cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.524.141

d) Descrever as taxas de autolesão não suicida entre a população; e) Verificar a associação entre as variáveis biopsicossociais, biomarcadores, episódios de bipolaridade e correlações cognitivas e familiares e autolesão não suicida entre os indivíduos da amostra.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS: descritos como constrangimento diante das perguntas da entrevista, mas garantidos cuidados na condução do experimento. Como há indicação de coleta de sangue, procedimento invasivo, será feita por um profissional Técnico de Enfermagem habilitado, que seguirá as normas de biossegurança individual e coletiva, determinadas pelo Ministério da Saúde do Brasil. **BENEFÍCIOS:** identificação de sintomas de depressão e/ou ansiedade que podem levar a ideações suicidas, que, sendo detectado o voluntário receberá orientações da pesquisadora responsável e será encaminhado ao serviço de saúde público mais próximo de sua residência.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo observacional de corte transversal que visa verificar a associação entre risco cognitivo, funcionamento familiar e biomarcadores entre adolescentes com diagnóstico de transtorno e/ou a presença de sintomas (episódios) bipolares e autolesão não suicida. Será realizado nas dependências do Núcleo de Atenção à Saúde do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco, cuja anuência foi dada. Neste local onde serão recrutados os sujeitos da pesquisa, pacientes estudantes da graduação, de ambos os sexos, com faixa etária entre 15 e 24 anos (adolescência estendida), atendidos no Núcleo de Atenção à Saúde do Adolescente da Universidade Federal de Pernambuco. Há critérios de inclusão e exclusão definidos, bem como indicados os pontos da entrevista a ser realizada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos encontram-se em conformidade com as exigências.

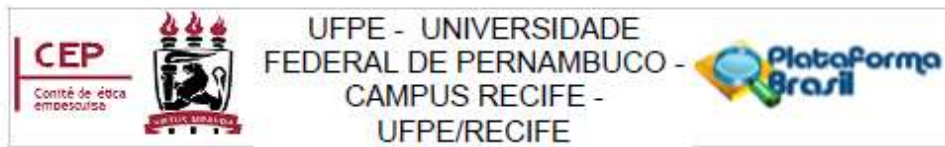
Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda Aprovada.

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.524.141

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda Aprovada.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1660985_E1.pdf	04/02/2021 07:27:19		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_nova.pdf	04/02/2021 07:28:37	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Outros	JUSTIFICATIVA_DE_EMENDA_AO_CEP.docx	20/01/2021 11:39:45	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_novo_marcado_em_amarelo.docx	20/01/2021 11:38:48	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	V3_TCLE_20171712_e_TC_20171912.docx	20/12/2017 11:23:41	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Orçamento	Orcamento171217.pdf	18/12/2017 01:02:08	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Outros	Termo_comp_e_confidencialidade.pdf	18/12/2017 00:52:54	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Outros	Matricula_posneuro.pdf	15/12/2017 02:05:49	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Outros	Lattes_Rita_de_Cassia_Hoffmann_Leao.pdf	15/12/2017 02:00:40	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Outros	Lattes_Tatiana_de_Paula_Santana_da_Silva.pdf	15/12/2017 01:57:28	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Outros	Lattes_Everton_Botelho_Sougey.pdf	15/12/2017 01:58:30	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito
Outros	CartadeAnuencia.pdf	15/12/2017 01:25:52	RITA DE CÁSSIA HOFFMANN LEÃO	Aceito

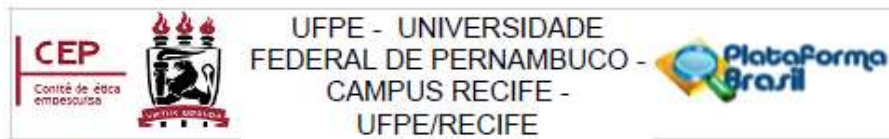
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
 Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
 UF: PE Município: RECIFE
 Telefone: (81)2126-8588 E-mail: cephumanos.ufpe@ufpe.br



Continuação do Parecer: 4.524.141

RECIFE, 04 de Fevereiro de 2021

Assinado por:
Gisele Cristina Sena da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Av. da Engenharia s/nº - 1º andar, sala 4, Prédio do Centro de Ciências da Saúde
Bairro: Cidade Universitária CEP: 50.740-600
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81) 2126-8588 E-mail: oephumanos.ufpe@ufpe.br