

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**Citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α e gravidade de sintomas de
Depressão Maior**

NATÁLIA ROMAN

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

NATÁLIA ROMAN

Citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α e gravidade de sintomas de Depressão Maior

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio grande do Sul
como requisito à obtenção do título de grau
de Farmacêutico.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Pio de Almeida Fleck

Coorientador: Prof. Dr. Marco Antonio Knob Caldieraro

Porto Alegre, 2022

A Victor, companheiro de caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Marcelo Pio de Almeida Fleck, pelos ensinamentos e pela orientação neste trabalho e durante os anos de iniciação científica.

Ao professor Marco Antonio Caldieraro, pela orientação, direcionamentos e conhecimento compartilhado.

Ao Jacson Feiten, pela disponibilidade e auxílio com as análises estatísticas.

À Gabriela Possebon, pela realização das dosagens e compartilhamento do banco de dados.

Também agradeço pelas amizades feitas ao longo do período da graduação que tornaram a trajetória mais leve e alegre. Em especial Vanessa, Bruna, Carol e Eduarda pela partilha.

Aos meus pais, Norberto e Carmen, pela dedicação, apoio e amor durante minha formação profissional e pessoal.

A Gregório, Ivone e Ândria, pela acolhida, incentivo e torcida.

Por fim, agradeço ao Victor, meu noivo, pelo companheirismo, amor e incentivo constante para a concretização deste objetivo. Juntos, conquistaremos os próximos.

APRESENTAÇÃO

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da Revista de Saúde Pública, apresentadas em anexo.

Citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α e gravidade de sintomas de Depressão Maior

Biomarcadores e gravidade de sintomas de DM

Natália Roman^a, Marco Antonio Caldieraro^{bc}, Jacson Gabriel Feiten^b, Gabriela Possebon^b, Marcelo Pio de Almeida Fleck^{bc}

Resumo

Introdução: Depressão Maior é um transtorno heterogêneo e de curso crônico. Estudos indicam a existência de um perfil inflamatório em pacientes com depressão grave. A Escala de Hamilton de 17 itens (HAM-D17) é a mais utilizada para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos, sendo como a maioria das escalas, multidimensional. Porém escalas unidimensionais são mais válidas, pois as variações nos seus escores refletem mais fidedignamente as da gravidade da síndrome. Procura-se analisar e correlacionar níveis séricos das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α com a gravidade de sintomas de pacientes em episódio depressivo maior agudo medido pela HAM-D17 e por 3 subescalas, a HAM-D6 uma delas, unidimensional. **Métodos:** Incluiu-se 254 pacientes, encaminhados para o PROTHUM-HCPA, diagnosticados com DM. Os participantes foram avaliados no baseline e após 6 meses de tratamento, sendo avaliados os sintomas e coletadas amostras de sangue para dosagem dos biomarcadores nestes dois momentos. **Resultados:** Em média, os pacientes apresentaram quadro de depressão grave a muito grave, com média da HAM-D17 igual a $20,05 \pm 5,38$. Obteve-se correlação estatisticamente significativa entre a gravidade de depressão e a IL-6, observando-se apenas para a HAM-D6 ($r= 0,320$; $p= 0,0335$), mas não para a HAM-D17 ($r= -0,0110$; $p= 0,943$), no momento de inclusão do estudo. As variações da IL-6 e HAM-D6 entre o baseline e a reavaliação após 6 meses apresentaram uma correlação positiva ($r= -0,27$; $p=0,0146$). Não foi observada correlação de biomarcadores com as subescalas HAM-D9 e HAM-D2. Além disso, os escores das escalas e os níveis dos biomarcadores não apresentaram correlação na avaliação após seis meses de acompanhamento. **Conclusões:** A HAM-D6 correlaciona-se mais com os biomarcadores, sobretudo com IL-6, quando

^a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculdade de Farmácia. Porto Alegre, Brasil.

^b Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Departamento de Psiquiatria. Porto Alegre, Brasil

^c Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal. Porto Alegre, Brasil

comparada com o total da HAM-D17. Escalas unidimensionais em estudos futuros podem ampliar a elucidação dos mecanismos biológicos da DM.

Descritores em Ciência da Saúde: Biomarcadores; Interleucina-6; Transtorno Depressivo Maior; Psiquiatria.

INTRODUÇÃO

A Depressão Maior (DM) caracteriza-se por episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração envolvendo alterações nítidas no afeto, na cognição e em funções neurovegetativas e remissões interepisódicas¹. Esta condição, de acordo com a 5ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), é caracterizada pela presença de ao menos cinco sintomas descritos a seguir, sendo ao menos um deles, humor deprimido ou perda de interesse e prazer, pelo período de duas semanas. Os outros sintomas que podem estar presentes no quadro de DM são: alterações significativas de peso ou apetite, insônia ou hipersônia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade de concentração ou de decisão diminuída, além de pensamentos recorrentes de morte ou ideação suicida.

A depressão é uma condição frequente, em geral recorrente e de curso crônico, associada com níveis altos de incapacitação funcional². Sendo um problema de saúde pública associado também com alta morbidade e mortalidade³. No Brasil, a morbidade da depressão se mostrou comum entre adultos, sendo que um em cada sete adultos têm sintomas depressivos e que um em cada doze adultos têm Transtorno Depressivo Maior (TDM), em um estudo de 12 meses. Além disso, a prevalência de sintomas depressivos foi duas vezes maior em mulheres do que a prevalência observada em homens³.

Nas últimas duas décadas, o acúmulo de evidências indicou que o estresse severo ou prolongado (crônico) resulta em aumento do risco de danos físicos e transtornos psiquiátricos, que é chamado de doença relacionada ao estresse. O estresse é o fator de risco comum entre 75% e 90% de doenças em geral, incluindo as que causam maior morbidade e mortalidade⁴. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema simpático adrenomedular são os componentes neuroendócrinos e neuronais primários da resposta ao estresse⁵. Sendo assim, a resposta ao estresse está intimamente relacionada ao sistema imune, que pode modular o funcionamento cerebral e os processos comportamentais através de vias de comunicação do sistema imune periférico para o cérebro, bem como por sinais produzidos por processos envolvendo comunicação neuroglial dentro do cérebro⁶.

O grande volume de pesquisa em DM reflete sua relevância para a saúde global, tendo avanços significativos ocorridos nas últimas décadas⁷. Nesse contexto, a pesquisa de marcadores biológicos mostrou associação do transtorno com alterações

em fatores de crescimento neuronal^{7,8}, marcadores inflamatórios^{7,9} além das já bem estabelecidas alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal^{7,10}.

Em geral, os estudos mostram aumento dos marcadores pró e redução dos marcadores anti-inflamatórios nos pacientes deprimidos. Porém, a exemplo do que acontece com o BDNF, a utilidade clínica destes marcadores na DM ainda não está estabelecida⁷. Citocinas como IL-1 β , IL-6 e TNF- α apresentam-se elevadas em quadros psiquiátricos, e, especialmente, no TDM^{11,12}. Entretanto, não se tem um perfil inflamatório específico na literatura, o que pode se dever ao fato de a DM ser um transtorno altamente heterogêneo, além da falta de padronização metodológica entre os estudos¹¹.

As escalas de sintomas são o método mais utilizado tanto na clínica quanto na pesquisa para avaliar a gravidade da depressão. A Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), produzida em 1960, segue sendo a mais utilizada para avaliar a intensidade dos sintomas depressivos⁷. Entretanto, o fato de ser uma escala multidimensional é apontado como um fator limitante para a HAM-17, o que prejudica a interpretação dos resultados de ensaios clínicos¹³. Frente a isso, estabeleceu-se¹⁴ uma subescala unidimensional da HAM-D17 composta de 6 itens: a HAM-D6. Esta subescala abarca os sintomas tidos como nucleares do Transtorno Depressivo Maior: humor deprimido, culpa, trabalho e interesses, retardo psicomotor, ansiedade psíquica e sintomas somáticos gerais. Os demais itens contidos inicialmente na HAM-D17 são alocados em outras subescalas: a HAM-D9, que abrange sintomas não específicos de excitação fisiológica (ou seja, três itens de insônia, agitação psicomotora, ansiedade somática, sintomas gastrointestinais, distúrbios sexuais, hipocondria e perda de peso); e, a HAM-D2, composta por pensamentos suicidas e insight¹⁵.

Estudos recentes confirmam a estrutura unidimensional da HAM-D6, e indicam que ela é mais adequada do que o escore total da HAM-D para avaliar a gravidade da depressão e a resposta a antidepressivos^{7,14,16} e sugerem que ela tenha validade biológica^{7,17}.

A presença de uma correlação entre alterações nos marcadores inflamatórios e a gravidade dos sintomas depressivos indicaria uma maior utilidade clínica destes biomarcadores. Entretanto, os estudos publicados até o momento não conseguem demonstrar de forma consistente essa correlação. É possível que os resultados negativos de estudos já realizados tenham sido influenciados por limitações nas escalas de sintomas clínicos utilizadas, pois a maioria das escalas disponíveis apresenta a limitação de serem multidimensionais. Sendo assim, o objetivo deste

estudo é avaliar a correlação entre os biomarcadores IL-1beta, IL-6, IL-10 e TNF-alfa com a escala unidimensional HAM-D6 e compará-la à correlação destas citocinas com a Escala de Hamilton de 17 itens (HAM-D17), e as subescalas de Hamilton: de 2 itens (HAM-2) e a de 9 itens (HAM-9), no momento de inclusão do paciente no estudo (baseline), após 6 meses de acompanhamento (*follow-up*). Também foi avaliada a correlação entre as variações nos escores destas escalas (entre *baseline* e *follow-up*) e a variação nos níveis séricos destes biomarcadores.

METODOLOGIA

Delineamento e amostragem

Foram incluídos pacientes diagnosticados com Depressão Maior por psiquiatras treinados, no momento do primeiro atendimento no PROTHUM - Programa de Transtornos de Humor do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Os dados para este estudo foram coletados no período de 2013 a 2020, sendo utilizado para os resultados os dados obtidos no momento de inclusão no estudo (*baseline*) e após seis meses de acompanhamento (*follow-up*). Os critérios de inclusão do estudo foram: paciente com idade superior a 18 anos e diagnóstico de DM por psiquiatras treinados através da aplicação *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). Os critérios para exclusão dos participantes foram: episódio de mania atual, presença de alguma doença atual com potencial de impactar nos níveis dos biomarcadores analisados, como doenças autoimunes, infecções crônicas, doenças inflamatórias ou qualquer doença sistêmica grave ou em uso de terapia imunossupressora, além de dificuldades de cognição que impactassem o entendimento e, conseqüentemente, resposta dos questionários.

Considerações éticas

Este estudo faz parte do projeto “Caracterização de subgrupos de pacientes com depressão maior baseado no curso, sintomatologia, biomarcadores e resposta ao tratamento” aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (CAAE nº 55164015.2.0000.5327). Todos os participantes só foram incluídos após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Procedimentos e coleta de dados

Os potenciais participantes foram inicialmente abordados por alunos de Iniciação Científica e convidados a participarem da pesquisa. Após a concordância por parte dos pacientes, foi apresentado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(TCLE) cuja assinatura se deu em duas vias, uma destinada ao paciente em questão e, outra, para os pesquisadores.

A aplicação da Escala de Hamilton e a coleta do material biológico dos pacientes foram feitos em dois momentos: 1) na admissão no estudo; e, 2) no acompanhamento (*follow-up*) após 6 (seis) meses. Após a coleta e finalização dos questionários da pesquisa, os pacientes foram encaminhados para a consulta psiquiátrica, momento em que se deu a aplicação do MINI, uma vez que esta entrevista é considerada o diagnóstico padronizado com base nos critérios elencados no Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5). Posteriormente, foi realizada a aplicação de questionários como a Escala de Hamilton, a versão de 17 itens (HAM-D17), cuja importância para este trabalho diz respeito a mensurar a gravidade do quadro clínico de DM, além de obter as 3 subescala analisadas: HAM-D6, com os itens 1, 2, 7, 8, 10 e 13 que avalia os sintomas centrais, HAM-D9, com os itens 4, 5, 6, 9, 11, 12, 14, 15 e 16, cujos sintomas estão relacionados à excitação gerada pelo estresse e, por fim, HAM-D2, que aborda os itens restantes, 3 e 17, relacionados a ideação suicida e consciência da doença.

Coleta e processamento do material biológico

No momento de inclusão (*baseline*) e após 6 meses de acompanhamento (*follow-up*), foi realizada a coleta de sangue de cada paciente admitido no estudo. Sendo coletadas por punção venosa, com tubos de coleta a vácuo livres de anticoagulante, identificados com os dados de cada paciente em questão. O soro foi armazenado na temperatura de -80°C até a realização das análises. Para obtenção de níveis das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α , foi utilizado o imunoenensaio multiplex através do kit comercial ProcartaPlex™ Multiplex Immunoassay - Human Custom HS ProcartaPlex 4-plex (PPXS-04-MXEPTJ4 - Invitrogen, Austria).

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram conduzidas no software estatístico R versão 4.2.0 com o auxílio da interface RStudio versão 2022.02.2. Os valores de todas as citocinas foram normalizados utilizando o pacote *bestNormalize* versão 1.8.2. A correlação de Spearman foi utilizada para encontrar diferenças na média dos valores das citocinas entre os participantes que responderam diferentes para o escore da HAM-D17, HAM-D6, HAM-D9 e HAM-D2. A correlação de Spearman também foi utilizada para avaliar a relação entre o delta das citocinas e o delta do escore HAM-D17, HAM-D6, HAM-D9 e HAM-D2, sendo que delta é a diferença entre o valor do seguimento e o valor encontrado no *baseline* (seguimento - *baseline*).

RESULTADOS

Foram incluídos para este estudo um total de 254 pacientes. Na Tabela 1 estão apresentadas informações demográficas e clínicas sobre a amostra. A média de idade dos pacientes foi de $50 \pm 11,5$, sendo mulheres a maior parte da amostra observada (74,41%). Em termos de ocupação, 17,32% dos pacientes encontram-se sem atividade remunerada, enquanto 14,57% estão sob regime de atividade remunerada, percentual este que também foi encontrado para pacientes que se enquadram na ocupação “do lar”, seguida pelas demais categorias elencadas na tabela abaixo. Além disso, em relação aos parâmetros clínicos, observou-se as seguintes pontuações na Escala de Hamilton, com média da HAM-D17 igual a $20,05 \pm 5,38$, seguida da HAM-D6 igual a $9,38 \pm 2,82$, HAM-D9 igual a $8,78 \pm 3,28$ e, HAM-D2 com valor igual a $1,85 \pm 1,18$. Nesse sentido, a maioria dos pacientes apresentou DM de intensidade grave a muito grave, tendo em vista o valor obtido pela HAM-D17.

Uma correlação estatisticamente significativa entre a gravidade de depressão e a IL-6 foi observada apenas para a HAM-D6 ($r= 0,320$; $p= 0,0335$), mas não para a HAM-D17 ($r= -0,0110$; $p= 0,943$), no momento de inclusão do estudo, *baseline* (Tabela 2 e 3).

Análises com as demais subescalas de Hamilton (HAM-D9 e HAM-D2) foram realizadas, porém não foi observada correlação entre elas e os níveis das citocinas. Além disso, não se obteve correlação significativa entre as variáveis após seis meses de acompanhamento, *follow up*. Por fim, através da Correlação de Spearman, observou-se a correlação entre a variação da IL-6 durante o período de acompanhamento dos pacientes com a variação da HAM-D6 neste mesmo período, isto é, o delta de IL-6 e delta da HAM-D6 ($r= -0,27$; $p=0,0146$).

DISCUSSÃO

Este estudo visa avaliar a relação entre os biomarcadores IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α e gravidade de depressão mensurada pela Escala de Hamilton total (HAM-D17) e suas subescalas HAM-D6, HAM-D9 e HAM-D2. Através das análises, observamos uma correlação modesta entre os níveis séricos de IL-6 e a HAM-D6, enquanto que, a HAM-D17 total e demais subescalas não foram correlacionadas com os níveis deste biomarcador. Também não foi observada correlação das escalas clínicas com os níveis das demais citocinas analisadas.

Estudos anteriores testaram a hipótese de correlação de biomarcadores apenas com a HAM-D17, cujos resultados não se mostraram significativos. Pressupõe-se que

isso se deva ao fato de a escala ser multidimensional, isto é, abarcando sintomas além dos considerados centrais, o que dificultaria a avaliação de sua validade em estudos, sobretudo frente a uma amostra de pacientes mais graves. Por esta razão, testamos a mesma correlação utilizando a HAM-D6, uma escala unidimensional.

Frente a esta análise, obtivemos o resultado condizente com a hipótese, pois encontramos o coeficiente de correlação significativo entre a IL-6 e a HAM-D6 no baseline, além de uma correlação entre a variação na gravidade dos sintomas e a variação nos níveis da IL-6. Entretanto, não foi possível comparar este resultado com demais achados, pois não encontramos estudos que levantassem a mesma hipótese.

Ademais, o estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. Os níveis de citocinas podem ser afetados por um grande número de fatores como idade, sexo, status socioeconômico, exercícios agudos, IMC, tabagismo, uso de álcool, medicamentos, comorbidades médicas, bem como fatores genéticos e epigenéticos que influenciam na reatividade individual para os estímulos inflamatórios^{11,18,19}. Tendo em vista essa predisposição a alterações relacionadas a diversos fatores, a avaliação de biomarcadores torna-se difícil frente ao manejo de confundidores.

Outra limitação se dá devido ao fato de que para este trabalho não se teve um grupo controle de pacientes saudáveis, o que impossibilita a proposição de um grau de inflamação e de gravidade de depressão em pacientes deprimidos graves. Sendo assim, reforça-se a importância de estudos que avaliem a relação entre citocinas e grau de depressão.

O nosso estudo reforça que a HAM-D6 está mais correlacionada com os biomarcadores, sobretudo com a IL-6. Sugerimos a existência de um perfil inflamatório em pacientes deprimidos graves tendo-se confirmada a relação deste perfil com a subescala de Hamilton de 6 itens, uma escala unidimensional. No entanto, mais estudos são necessários para análises acerca da associação do quadro clínico de depressão com a inflamação, por se tratar de um transtorno altamente heterogêneo.

Nosso estudo aborda biomarcadores encontrados no quadro inflamatório da DM, sugerindo a necessidade de uma certa homogeneidade metodológica entre os estudos ao avaliar citocinas e Depressão Maior. Neste estudo, foi encontrada a correlação da HAM-D6 apenas com a IL-6, não sendo observada tal correlação com outros biomarcadores analisados, bem como não foi encontrada a correlação de biomarcadores com a HAM-D17, HAM-D9 e HAM-D2. Além disso, não foi encontrado resultado significativo após 6 meses de acompanhamento, *follow-up*. Por esta razão,

estudos acerca de escalas e que abordem biomarcadores são necessários para que se dê continuidade na pesquisa científica sobre este tema.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5. 5. ed. [Washington]: American Psychiatric Association Publishing, 2013.
2. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, et al. Revisão Das Diretrizes Da Associação Médica Brasileira Para o Tratamento Da Depressão (Versão Integral) Revision of the Guidelines of the Brazilian Medical Association for the Treatment of Depression (Complete Version). *Braz. J. Psychiatry* 31 (suppl 1) • Maio 2009 • <https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000500003>
3. Silva MT, Galvao TF, Martins SS, et al. Prevalence of Depression Morbidity among Brazilian Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2014;36(3):262-270; doi: 10.1590/1516-4446-2013-1294.
4. Liu YZ, Wang YX, Jiang CL. Inflammation: The Common Pathway of Stress-Related Diseases. *Front Hum Neurosci* 2017;11; doi: 10.3389/fnhum.2017.00316.
5. Marques-Deak A, Sternberg E. Psiconeuroimunologia: a relação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2004;26(3):143-144; doi: 10.1590/S1516-44462004000300002.
6. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun* 2011;25(2):181-213; doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.015.
7. Caldieraro MA. Heterogeneidade da Depressão Maior e sua associação com marcadores biológicos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria (Tese de Doutorado). Porto Alegre, 2015.
8. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets. *Science* (1979) 2012;338(6103):68-72; doi: 10.1126/science.1222939.
9. Anisman H, Hayley S. Inflammatory Factors Contribute to Depression and Its Comorbid Conditions. *Sci Signal* 2012;5(244); doi: 10.1126/scisignal.2003579.
10. Karlović D, Serretti A, Vrkic N, et al. Serum concentrations of CRP, IL-6, TNF- α and cortisol in major depressive disorder with melancholic or atypical features. *Psychiatry Res* 2012;198(1):74-80; doi: 10.1016/j.psychres.2011.12.007.
11. Possebon G. Avaliação de citocinas IL-1 BETA, IL-6, IL-10 E TNF-ALFA como potenciais biomarcadores de ideação suicida em pacientes diagnosticados com Depressão Maior. Universidade do Vale do Rio dos Sinos, (Artigo apresentado como

requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina). São Leopoldo, 2021.

12. Furtado M, Katzman MA. Examining the Role of Neuroinflammation in Major Depression. *Psychiatry Res* 2015;229(1-2):27-36; doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.009.
13. Isacsson G, Adler M. Randomized clinical trials underestimate the efficacy of antidepressants in less severe depression. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125(6):453-459; doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01815.x.
14. Bech P, Fava M, Trivedi MH, et al. Factor structure and dimensionality of the two depression scales in STAR*D using level 1 datasets. *J Affect Disord* 2011;132(3):396-400; doi: 10.1016/j.jad.2011.03.011.
15. Caldieraro MA, Vares EA, Souza LH, et al. Illness severity and biomarkers in depression: Using a unidimensional rating scale to examine BDNF. *Compr Psychiatry* 2017;75:46-52; doi: 10.1016/j.comppsy.2017.02.014.
16. Østergaard SD, Bech P, Miskowiak KW. Fewer study participants needed to demonstrate superior antidepressant efficacy when using the Hamilton melancholia subscale (HAM-D6) as outcome measure. *J Affect Disord* 2016;190:842-845; doi: 10.1016/j.jad.2014.10.047.
17. Østergaard SD, Bech P, Trivedi MH, et al. Brief, unidimensional melancholia rating scales are highly sensitive to the effect of citalopram and may have biological validity: Implications for the Research Domain Criteria (RDoC). *J Affect Disord* 2014;163:18-24; doi: 10.1016/j.jad.2014.03.049.
18. O'Connor M-F, Bower JE, Cho HJ, et al. To assess, to control, to exclude: Effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain Behav Immun* 2009;23(7):887-897; doi: 10.1016/j.bbi.2009.04.005.
19. Ganança L, Oquendo MA, Tyrka AR, et al. The role of cytokines in the pathophysiology of suicidal behavior. *Psychoneuroendocrinology* 2016;63:296-310; doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.008.

TABELAS

Tabela 1 Características da amostra

Amostra (n = 254)	
Sexo	
Feminino	189 (74,41%)
Masculino	65 (25,59%)
Idade	
	50 ± 11,5
Ocupação	
Com atividade remunerada	37 (14,57%)
Sem atividade remunerada	44 (17,32%)
Em auxílio doença	26 (10,23%)
Aposentado por tempo de serviço	18 (7,09%)
Aposentado por invalidez	11 (4,33%)
Do lar	37 (14,57%)
Estudante	35 (13,78%)
Anos de escolaridade	
	7,5 ± 4,32
HAM-D17	20,05 ± 5,38
HAM- D6	9,38 ± 2,82
HAM-D9	8,78 ± 3,28
HAM-D2	1,85 ± 1,18

Fonte: Elaborado pelos autores (2022)

Tabela 2 Correlação de biomarcadores com HAM-D17 - *baseline*

	COR	P-valor	Intervalo de Confiança Baixo	Intervalo de Confiança Alto
IL- 1β	0,0810	0,369	-0,09562	0,25199
IL-6	-0,0110	0,943	-0,30692	0,28673
IL-10	0,0034	0,958	-0,12247	0,12928
TNF- α	-0,055	0,459	-0,19699	0,08991

Fonte: Elaborado pelos autores (2022)

Tabela 3 Correlação de biomarcadores com HAM-D6 - *baseline*

	COR	P-valor	Intervalo de Confiança Baixo	Intervalo de Confiança Alto
IL- 1β	0,012	0,894	-0,16323	0,18652
IL-6	0,32	0,0335	0,026889	0,56427
IL-10	-0,17	0,711	-0,81924	0,66708
TNF- α	-0,055	0,396	-0,18008	0,071892

Fonte: Elaborado pelos autores (2022)

ANEXO A – NORMAS – REVISTA DE SAÚDE PÚBLICA

1. Informações gerais

São aceitos manuscritos nos idiomas: português, espanhol e inglês. Artigos submetidos em português ou espanhol são traduzidos para o inglês e publicados nesses dois idiomas. Para artigos submetidos em inglês, não há tradução para o português ou espanhol.

O texto de manuscrito de pesquisa original deve seguir a estrutura conhecida como IMRD: Introdução, Métodos, Resultados e Discussão (Estrutura do Texto). Manuscritos baseados em pesquisa qualitativa podem ter outros formatos, admitindo-se Resultados e Discussão em uma mesma seção e Considerações Finais ou Conclusões. Outras categorias de manuscritos (revisões, comentários etc.) seguem os formatos de texto a elas apropriados.

Os estudos devem ser apresentados de forma que qualquer pesquisador interessado possa reproduzir os resultados. Para isso estimulamos o uso das seguintes recomendações, de acordo com a categoria do manuscrito submetido:

- CONSORT - checklist e fluxograma para ensaios controlados e randomizados;
- STARD - checklist e fluxograma para estudos de acurácia diagnóstica;
- MOOSE – checklist e fluxograma para metanálises e revisões sistemáticas de estudos observacionais;
- PRISMA - checklist e fluxograma para revisões sistemáticas e metanálises;
- STROBE - checklist para estudos observacionais em epidemiologia;
- RATS - checklist para estudos qualitativos.

Pormenores sobre os itens exigidos para apresentação do manuscrito estão descritos de acordo com a categoria de artigos.

Como forma de avaliação da ocorrência de plágio, todos os manuscritos recebidos são submetidos à programa de detecção de similaridade entre textos.

O ORCID do primeiro autor e de todos os coautores deverá ser informado no momento da submissão dos manuscritos, na carta de apresentação.

Resolução de conflitos de interesse e violações éticas

Os editores tomarão as medidas necessárias para identificar e prevenir a publicação de artigos onde ocorra má conduta de pesquisa ou violações éticas, incluindo plágio, manipulação de citações e falsificação / fabricação de dados, ausência de autorizações pertinentes, discriminação, entre outros. As situações e alegações que chegarem ao conhecimento de editores e avaliadores serão levadas ao Comitê Editorial, que tomará as providências cabíveis, incluindo o encaminhamento a instâncias superiores da Universidade, se necessário.

2. Categorias de artigos

a) Artigos Originais

Incluem estudos observacionais, estudos experimentais ou quase-experimentais, avaliação de programas, análises de custo-efetividade, análises de decisão e estudos sobre avaliação de desempenho de testes diagnósticos para triagem populacional. Cada artigo deve conter objetivos e hipóteses claras, desenho e métodos utilizados, resultados, discussão e conclusões.

Incluem também ensaios teóricos (críticas e formulação de conhecimentos teóricos relevantes) e artigos dedicados à apresentação e discussão de aspectos metodológicos e técnicas utilizadas na pesquisa em saúde pública. Neste caso, o texto deve ser organizado em tópicos para guiar o leitor quanto aos elementos essenciais do argumento desenvolvido.

Instrumentos de aferição em pesquisas populacionais

Manuscritos abordando instrumentos de aferição podem incluir aspectos relativos ao desenvolvimento, a avaliação e à adaptação transcultural para uso em estudos populacionais, excluindo-se aqueles de aplicação clínica, que não se incluem no escopo da RSP.

Aos manuscritos de instrumentos de aferição, recomenda-se que seja apresentada uma apreciação detalhada do construto a ser avaliado, incluindo seu possível gradiente de intensidade e suas eventuais subdimensões. O desenvolvimento de novo instrumento deve estar amparado em revisão de literatura, que identifique explicitamente a insuficiência de propostas prévias e justifique a necessidade de novo instrumental.

Devem ser detalhados: a proposição, a seleção e a confecção dos itens e o emprego de estratégias para adequá-los às definições do construto, incluindo o uso de técnicas qualitativas de pesquisa (entrevistas em profundidade, grupos focais etc.), reuniões com painéis de especialistas, entre outras; o trajeto percorrido na definição da forma de mensuração dos itens e a realização de pré-testes com seus conjuntos preliminares; e a avaliação das validades de face, conteúdo, critério, construto ou dimensional.

Análises de confiabilidade do instrumento também devem ser apresentadas e discutidas, incluindo-se medidas de consistência interna, confiabilidade teste-reteste ou concordância inter-observador. Os autores devem expor o processo de seleção do instrumento final e situá-lo em perspectiva crítica e comparativa com outros instrumentos destinados a avaliar o mesmo construto ou construtos semelhantes.

Para os manuscritos sobre adaptação transcultural de instrumentos de aferição, além de atender, de forma geral, às recomendações supracitadas, é necessário explicitar o modelo teórico norteador do processo. Os autores devem também justificar a escolha de determinado instrumento para adaptação a um contexto sociocultural específico, com base em minuciosa

revisão de literatura. Finalmente, devem indicar explicitamente como e quais foram as etapas seguidas do modelo teórico de adaptação no trabalho submetido para publicação.

O instrumento de aferição deve ser incluído como anexo dos artigos submetidos.

Organização do manuscrito

Além das recomendações mencionadas, verificar as seguintes instruções de formatação:

a) Artigo original:

Devem conter até 3.500 palavras (excluindo resumos, tabelas, figuras e referências).

Número máximo de tabelas e figuras: 5.

Número máximo recomendado de referências: 30.

Resumos no formato estruturado com até 300 palavras.

3. Dados de identificação do manuscrito

Autoria

O conceito de autoria está baseado na contribuição substancial de cada uma das pessoas listadas como autores, no que se refere sobretudo à concepção do projeto de pesquisa, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do manuscrito. A contribuição de cada autor deve ser explicitada em declaração para esta finalidade. Não se justifica a inclusão de nome de autores cuja contribuição não se enquadre nos critérios mencionados.

Dados de identificação dos autores (cadastro)

Nome e sobrenome: O autor deve seguir o formato pelo qual já é indexado nas bases de dados e constante no ORCID.

Correspondência: Deve constar o nome e endereço do autor responsável para troca de correspondência.

Instituição: Podem ser incluídas até três hierarquias institucionais de afiliação (por exemplo: universidade, faculdade, departamento).

Coautores: Identificar os coautores do manuscrito pelo nome, sobrenome e instituição, conforme a ordem de autoria.

Financiamento da pesquisa: Se a pesquisa foi subvencionada, indicar o tipo de auxílio, o nome da agência financiadora e o respectivo número do processo.

Apresentação prévia: Tendo sido apresentado em reunião científica, indicar o nome do evento, local e ano da realização.

4. Conflito de interesses

A confiabilidade pública no processo de revisão por pares e a credibilidade de artigos publicados dependem, em parte, de como os conflitos de interesses são administrados durante a redação, revisão por pares e tomada de decisões pelos editores.

Conflitos de interesses podem surgir quando autores, revisores ou editores possuem interesses que, aparentes ou não, possam influenciar a elaboração ou avaliação de manuscritos. O conflito de interesses pode ser de natureza pessoal, comercial, política, acadêmica ou financeira.

Quando os autores submetem um manuscrito, eles são responsáveis por reconhecer e revelar conflitos financeiros ou de outra natureza que possam ter influenciado seu trabalho. Os autores devem reconhecer no manuscrito todo o apoio financeiro para o trabalho e outras conexões financeiras ou pessoais com relação à pesquisa. O relator deve revelar aos editores quaisquer conflitos de interesses que possam influir em sua opinião sobre o manuscrito e, quando couber, deve se declarar não qualificado para revisá-lo.

Se os autores não tiverem certos do que pode constituir um potencial conflito de interesses, devem contatar a secretaria editorial da RSP.

5. Declarações e documentos

Em conformidade com as diretrizes do International Committee of Medical Journal Editors, são solicitados alguns documentos e declarações do(s) autor(es) para a avaliação de seu manuscrito. Observe a relação dos documentos abaixo e, nos casos em que se aplique, anexe o documento ao processo. O momento em que tais documentos serão solicitados é variável:

Documento	Quem assina	Quando anexar
a. Carta de Apresentação	Todos os autores ou o primeiro autor assina e insere o ORCID de todos os autores informados na carta de apresentação.	Na submissão
b. Declaração de Responsabilidade pelos Agradecimentos	Autor responsável	Após a aprovação
c. Declaração de Transferência de Direitos Autorais	Todos os autores	Após a aprovação

a) Carta de apresentação

A carta deve ser assinada por todos os autores ou, ao menos, pelo primeiro autor. O ORCID de todos os autores deverá ser informado nessa carta. A carta de apresentação deve conter:

Informações sobre os achados e as conclusões mais importantes do manuscrito e esclarecimento de seu significado para a saúde pública;

Informação sobre a novidade do estudo e porque ele deve ser publicado nesta revista;

Menção de até três artigos, se houver, publicados pelos autores na linha de pesquisa do manuscrito; Declaração de potenciais conflitos de interesses dos autores;

Atestado de exclusividade da submissão do manuscrito à RSP;

Contribuição ao manuscrito por parte de cada autor.

Segundo o critério de autoria do International Committee of Medical Journal Editors, autores devem contemplar todas as seguintes condições: (1) contribuir substancialmente para a concepção e planejamento, ou análise e interpretação dos dados; (2) contribuir significativamente na elaboração do rascunho ou na revisão crítica do conteúdo; e (3) participar da aprovação da versão final do manuscrito.

Nos casos de grupos multicêntricos ou grande número de autores terem desenvolvido o trabalho, o grupo deve identificar os indivíduos que aceitam a responsabilidade direta pelo manuscrito. Esses indivíduos devem contemplar totalmente os critérios para autoria definidos anteriormente. Nesse caso os editores solicitarão a eles as declarações exigidas na submissão de manuscritos. O autor correspondente deve indicar claramente a forma de citação preferida para o nome do grupo e identificar seus membros. Estes serão listados no final do texto do artigo.

Não justificam autoria: aqueles que realizaram apenas a aquisição de financiamento, a coleta de dados, ou supervisão geral do grupo de pesquisa.

b) Agradecimentos

Devem ser mencionados os nomes de pessoas que, embora não preencham os requisitos de autoria, prestaram colaboração ao trabalho. Será preciso explicitar o motivo do agradecimento (por exemplo, consultoria científica, revisão crítica do manuscrito, coleta de dados etc). Deve haver permissão expressa dos nomeados e o autor responsável deve anexar a Declaração de Responsabilidade pelos Agradecimentos. Também pode constar agradecimentos a instituições que prestaram apoio logístico.

c) Transferência de direitos autorais

Todos os autores devem ler, assinar e enviar documento transferindo os direitos autorais. O artigo só será liberado para publicação quando esse documento estiver de posse da RSP.

O documento de transferência de direitos autorais será solicitado após a aprovação do artigo.

MODELOS DOS DOCUMENTOS

a) CARTA DE APRESENTAÇÃO

Cidade, _[dia]__ de Mês de Ano.

Prezado Sr. Editor, Revista de Saúde Pública

Assim, submetemos à sua apreciação o trabalho “_____ [título] _____”, o qual se encaixa nas áreas de interesse da RSP. A revista foi escolhida [colocar justificativa da escolha da revista para a publicação do manuscrito].

Contribuição dos autores (exemplo): concepção, planejamento, análise, interpretação e redação do trabalho: autor 1; interpretação e redação do trabalho: autor 2. Ambos os autores aprovaram a versão final encaminhada.

Certifico que este manuscrito representa um trabalho original e que nem ele, em parte ou na íntegra, nem outro trabalho com conteúdo substancialmente similar, de minha autoria, foi publicado ou está sendo considerado para publicação em outra revista, quer seja no formato impresso ou no eletrônico.

Os autores não possuem conflitos de interesse ao presente trabalho. (Se houver conflito, especificar).

_____ nome completo do autor 1 + assinatura + ORCID

_____ nome completo do autor 2 + assinatura + ORCID

b) DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE PELOS AGRADECIMENTOS

Eu, (nome por extenso do autor responsável pela submissão), autor do manuscrito intitulado (título completo do artigo):

Certifico que todas as pessoas que tenham contribuído substancialmente à realização deste manuscrito, mas que não preencheram os critérios de autoria, estão nomeadas com suas contribuições específicas em Agradecimentos no manuscrito.

Certifico que todas as pessoas mencionadas nos Agradecimentos forneceram a respectiva permissão por escrito.

_____/_____/_____

DATA NOME COMPLETO E ASSINATURA

c) DECLARAÇÃO DE TRANSFERÊNCIA DE DIREITOS AUTORAIS

Concordo que os direitos autorais referentes ao manuscrito [TÍTULO], aprovado para publicação na Revista de Saúde Pública, serão propriedade exclusiva da Faculdade de Saúde Pública, sendo possível sua reprodução, total ou parcial, em qualquer outro meio de divulgação, impresso ou eletrônico, desde que citada a fonte, conferindo os devidos créditos à Revista de Saúde Pública.

Autores: _____

Local, data NOME COMPLETO + Assinatura

6. Preparo do manuscrito

Título no idioma original do manuscrito

O título deve ser conciso e completo, contendo informações relevantes que possibilitem a recuperação do artigo nas bases de dados. O limite é de 90 caracteres, incluindo espaços.

Título resumido

É o título que constará no cabeçalho do artigo. Deve conter a essência do assunto em até 45 caracteres.

Descritores

Para manuscritos escritos em português ou espanhol, devem ser indicados entre 3 a 10 descritores extraídos do vocabulário “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS), da BVS/Bireme, no idioma original. Para manuscritos em inglês, utilizar o Medical Subject Headings (MeSH) da National Library of Medicine (EUA). Se não forem encontrados descritores adequados para a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos livres.

Resumo

O resumo deve ser escrito em seu idioma original. As especificações quanto ao tipo de resumo estão descritas em cada uma das categorias de artigos. Como regra geral, o resumo deve incluir: objetivo do estudo, principais procedimentos metodológicos (população em estudo, local e ano de realização, métodos observacionais e analíticos), principais resultados e conclusões.

Estrutura do texto

Introdução – Deve relatar o contexto e a justificativa do estudo, apoiados em referências pertinentes. O objetivo do manuscrito deve estar explícito no final da introdução.

Métodos- É imprescindível a descrição clara dos procedimentos adotados, das variáveis analisadas (com a respectiva definição, se necessário) e da hipótese a ser testada. Descrever também a população, a amostra e os instrumentos de medida, com a apresentação, se possível, de medidas de validade. É necessário que haja informações sobre a coleta e o processamento de dados. Devem ser incluídas as devidas referências para as técnicas e métodos empregados, inclusive os métodos estatísticos; é fundamental que os métodos novos ou substancialmente modificados sejam descritos, justificando-se as razões para seu uso e mencionando-se suas limitações. Os critérios éticos de pesquisa devem ser respeitados. Os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada por comitê de ética.

Resultados – É preciso que sejam apresentados em uma sequência lógica, iniciando-se com a descrição dos dados mais importantes. Tabelas e figuras devem ser restritas àquelas necessárias para argumentação e a descrição dos dados no texto deve ser restrita aos mais importantes. Os gráficos devem ser utilizados para destacar os resultados mais relevantes e resumir relações complexas. Dados em gráficos e tabelas não devem ser duplicados, nem repetidos no texto. Os resultados numéricos devem especificar os métodos estatísticos utilizados na análise.

Discussão – A partir dos dados obtidos e resultados alcançados, os aspectos novos e importantes observados devem ser interpretados à luz da literatura científica e das teorias existentes no campo. Argumentos e provas baseadas em comunicação de caráter pessoal ou divulgadas em documentos restritos não podem servir de apoio às argumentações do autor. Tanto as limitações do trabalho quanto suas implicações para futuras pesquisas precisam ser esclarecidas. É necessário incluir somente hipóteses e generalizações baseadas nos dados do trabalho. As Conclusões devem finalizar esta parte, retomando o objetivo do trabalho.

Referências

Listagem: As referências devem ser normatizadas de acordo com o estilo Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication, listadas por ordem de citação. Os títulos de periódicos devem ser referidos de forma abreviada, de acordo com o PubMed. No caso de publicações com até seis autores, todos devem ser citados; acima de seis, devem ser citados apenas os seis primeiros, seguidos da expressão latina “et al.”. Sempre que possível, incluir o DOI do documento citado.

Exemplos:

Artigo de periódicos

Brüggemann OM, Osis MJD, Parpinelli MA. Apoio no nascimento: percepções de profissionais e acompanhantes escolhidos pela mulher. Rev Saude Publica. 2007;41(1):44-52. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006005000015>

Livro

Wunsch Filho V, Koifman S. Tumores malignos relacionados com o trabalho. In: Mendes R, coordenador. Patologia do trabalho. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2003. v.2, p. 990-1040.

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer Washington: National Academy Press; 2001[citado 2003 jul 13]. Disponível em: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10149

Para outros exemplos recomendamos consultar as normas (Citing Medicine) da National Library of Medicine, disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=citmed>.

Citação no texto:

É necessário que a referência seja indicada pelo seu número na listagem, na forma de expoente (sobrescrito) antes da pontuação no texto, sem uso de parênteses, colchetes ou similares. Nos casos em que a citação do nome do autor e ano for relevante, o número da referência deve ser colocado seguido do nome do autor. Trabalhos com dois autores devem fazer referência aos dois autores ligados por “e”. Nos outros casos de autoria múltipla, apresentar apenas o primeiro autor, seguido de “et al.”

Exemplos:

A promoção da saúde da população tem como referência o artigo de Evans e Stoddart⁹, que considera a distribuição de renda, desenvolvimento social e reação individual na determinação dos processos de saúde-doença.

Segundo Lima et al.⁹ (2006), a prevalência de transtornos mentais em estudantes de medicina é maior do que na população em geral.

Tabelas

Devem ser apresentadas no final do texto, após as referências bibliográficas, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. A cada uma deve-se atribuir um título breve. Não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé das tabelas e não no cabeçalho ou no título. Se houver tabela extraída de outro trabalho publicado previamente, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que a publicou para sua reprodução.

Para composição de uma tabela legível, o número máximo é de 10 colunas, dependendo da quantidade do conteúdo de cada casela. Notas em tabelas devem ser indicadas por letras e em sobrescrito.

Quadros

Diferem das tabelas por conterem texto em vez de dados numéricos. Devem ser apresentados no final do texto, após as referências bibliográficas, numerados consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citados no texto. A cada um deve-se atribuir um título breve. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé dos quadros e não no cabeçalho ou no título. Se houver quadro extraído de trabalho publicado previamente, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que o publicou para sua reprodução.

Figuras

As ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos etc.) devem ser citadas como Figuras e numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e apresentadas após as tabelas. Elas também devem conter título e legenda apresentados em sua parte inferior. Só serão admitidas para publicação figuras suficientemente claras e com qualidade digital, preferencialmente no formato vetorial. No formato JPEG, a resolução mínima deve ser de 300 dpi. Não se aceitam gráficos apresentados com as linhas de grade, e os elementos (barras, círculos) não podem apresentar volume (3D). Se houver figura extraída de trabalho publicado previamente, os autores devem solicitar formalmente autorização da revista que a publicou para sua reprodução.