

**Gabriela Ambrósio Zanoni**

**Associação entre os sintomas depressivos e o perfil  
inflamatório em indivíduos com sobrepeso e obesidade**

Dissertação de mestrado  
apresentada no Programa de Pós-  
Graduação em Bioquímica da  
Universidade Federal de Santa  
Catarina para obtenção do título de  
Mestre em Bioquímica  
Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Manuella  
Pinto Kaster

**Florianópolis  
2018**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Zanoni, Gabriela

Associação entre os sintomas depressivos e o perfil inflamatório em indivíduos com sobrepeso e obesidade / Gabriela Zanoni ; orientador, Manuella Pinto Kaster, 2018.

98 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Bioquímica, Florianópolis, 2018.

Inclui referências.

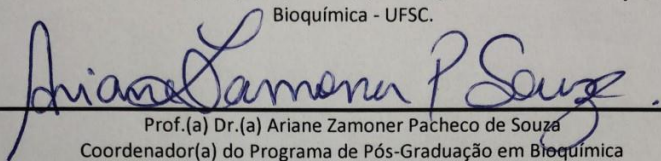
1. Bioquímica. 2. depressão, inflamação, obesidade, sobrepeso.. I. Pinto Kaster, Manuella . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Bioquímica. III. Título.

**"Associação entre os sistemas depressivos e o perfil inflamatório em indivíduos com sobrepeso e obesidade"**

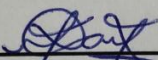
Por

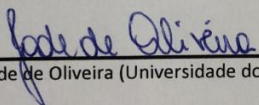
**Gabriela Ambrósio Zandoni**


Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelos membros titulares da Banca Examinadora (006/2018/PPGBQA) do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica - UFSC.

  
Prof.(a) Dr.(a) Ariane Zamoner Pacheco de Souza  
Coordenador(a) do Programa de Pós-Graduação em Bioquímica

Banca examinadora:

  
Dr.(a) Manuella Pinto Kaster (Universidade Federal de Santa Catarina)  
Orientadora

  
Dr.(a) Jade de Oliveira (Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC)

  
Dr.(a) Débora Kurrle Rieger Venske (Universidade Federal de Santa Catarina)

Florianópolis, 27 de março de 2018.



Este trabalho é dedicado aos meus queridos pais Telma e Eurides. Amo vocês.



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado à permissão de chegar até aqui, e por toda a força concedida para concretização de mais esta etapa acadêmica. Além disso, agradeço por todas as pessoas que fizeram parte da realização deste sonho e que estão aqui citadas, todas muitíssimo especiais.

À professora Doutora Manuella Pinto Kaster, agradeço primeiramente por ter me aceito como orientanda e por ter acreditado em mim desde o começo, por todos os ensinamentos, pela confiança, pelos conselhos, pela amizade, enfim, por toda sua dedicação à pesquisa e ainda por me deixar fazer parte dela.

Aos meus pais, Telma e Eurides, os grandes responsáveis por tudo isso simplesmente agradeço por terem me dado a vida, por tudo o que sou, por cada oração, por terem me proporcionado educação e muito amor aos estudos, por serem meus maiores incentivadores e por sempre me estimularem a continuar me aperfeiçoando.

Ao meu amor, Marcelo, meu equilíbrio e minha coragem, agradeço pela incansável parceria e compreensão aos muitos momentos de ausência, compartilhando dos meus sonhos e incentivando-me a prosseguir, insistindo para que eu avançasse cada vez mais. Enfim, por estar incessantemente ao meu lado me apoiando em todos os momentos. Amo você!

Aos meus irmãos, Felippi, Fernando e Gisele, que com muita compreensão, carinho e apoio não mediram esforços para que eu atingisse mais esta etapa.

Aos meus avós, José e Cândida, por serem meu exemplo de vida, de perseverança, garra, companheirismo e amor.

Aos membros da banca, Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Lúcia S. Rodrigues, Prof<sup>a</sup> Dra. Débora Rieger Venske, Prof<sup>a</sup> Dra. Jade de Oliveira e o Prof<sup>o</sup> Dr. Francis Leonardo Pazini, agradeço por reservarem parte do seu tempo para lerem e avaliarem meu trabalho.

As professoras, Ana Lúcia S. Rodrigues e Débora Rieger Venske e as colegas Fernanda N. Kaufmann, Luana M. Manosso, Nicolle Platt e Gabriele Ghisleni, agradeço pela imensa contribuição na elaboração do artigo de revisão "*Depression and peripheral inflammatory profile of patients with obesity*" aprovado, revisado e publicado na revista Psychoneuroendocrinology.

As colegas, incentivadoras e professoras Dra. Ana Paula Costa e Dra. Heloisa Ghizoni, agradeço por todas as trocas de experiências, pelas conversas, por todo apoio nos dias difíceis e pelos diversos momentos juntas desde que nos conhecemos.

Aos meus colegas de pós-graduação, Tomás Bohn Pessati, Ana Paula Nascimento, Laura Freitas e Vitória Hayduck, agradeço por todas as conversas, por todas as horas de estudos seja na sala de aula ou fora dela, pela companhia nos nossos deliciosos e confortantes cafés, momentos onde buscávamos apoio um ao outro para continuarmos seguindo na realização do nosso propósito.

Por fim, agradeço à toda equipe de professores da pós graduação do laboratório de bioquímica e neurociências, e a todos os colegas que de forma direta ou indireta estiveram presentes na realização deste sonho, seja através das aulas, seja através da troca de experiências ou também pelas conversas de apoio. O meu muito obrigada!



## RESUMO

No presente trabalho avaliamos a relação entre inflamação periférica, sintomas depressivos e sobrepeso/obesidade por meio de uma amostra de 36 indivíduos atendidos em um consultório de nutrição da cidade de Garopaba, SC e também pela elaboração de uma revisão de literatura. A revisão incluí dados clínicos de 16 estudos transversais e 6 estudos longitudinais. Entre os estudos transversais, 7 estudos (total de 9.421 indivíduos), apontaram o índice de massa corporal (IMC) como o principal fator associado à inflamação. No entanto, em 4 estudos (total de 16.837 indivíduos), os níveis de proteína-C-reativa (PCR) permaneceram associados aos sintomas de depressão após a correção pelo IMC. Além disso, outros 5 estudos (total de 5.569 indivíduos), não encontraram associação entre depressão e inflamação periférica. Nos estudos longitudinais, as alterações no IMC foram associadas a uma redução nos sintomas depressivos após cirurgia bariátrica ou dieta. Em 4 estudos longitudinais, níveis elevados de PCR foram associados aos sintomas depressivos mesmo após ajuste pelo IMC e perda de peso. Com relação ao nosso trabalho, a amostra foi composta por 36 indivíduos, 14 eutróficos (38,8%) e 22 com sobrepeso/obesidade ( $IMC \geq 25$ , 61,2%). Quando comparados aos eutróficos, os indivíduos com sobrepeso/obesidade apresentaram menores níveis de cortisol matinal ( $19,65 \pm 6,44$  vs  $14,73 \pm 5,92$   $p=0,025$ ), maiores níveis de PCR ( $1,25 \pm 1,85$  vs  $3,50 \pm 5,26$   $p=0,022$ ), insulina ( $4,99 \pm 2,41$  vs  $8,55 \pm 3,31$   $p=0,001$ ) e maiores índices HOMA IR ( $0,63 \pm 0,29$  vs  $1,09 \pm 0,41$   $p=0,001$ ) e HOMA B ( $39,07 \pm 34,49$  vs  $112,56 \pm 33,67$   $p=0,005$ ). O IMC foi diretamente correlacionado com os níveis de PCR ( $r=0,322$ ,  $p=0,05$ ) e inversamente correlacionado com os níveis de cortisol ( $r=-0,335$ ,  $p=0,046$ ). Contudo, não encontramos diferenças entre os escores do Inventário Beck de Depressão (BDI) entre indivíduos eutróficos e com sobrepeso/obesidade ( $9,21 \pm 6,47$  vs  $10,09 \pm 5,17$   $p=0,650$ ) e não observamos correlação entre IMC e os escores de depressão ( $r=0,206$ ,  $p=0,227$ ). Apesar dos baixos escores na escala BDI (média da população de  $9,65 \pm 5,63$ , sendo escores maiores de 13 indicativos de depressão), observamos uma correlação positiva entre os sintomas depressivos e níveis de PCR ( $r=0,370$ ,  $p=0,026$ ). Além disso, quando analisamos a razão cortisol/PCR, uma correlação inversa foi observada com os

escores do BDI ( $r=-0,035$ ,  $p=0,026$ ), e com o IMC ( $r=-0,063$ ,  $p=0,006$ ), mesmo depois do ajuste pelas variáveis confundidoras. Não observamos diferenças nos indivíduos eutróficos e com sobrepeso/obesidade nos escores de ansiedade avaliados pela escala IDATE estado ( $42,00\pm 8,33$  vs  $38,95\pm 8,37$   $p=0,294$ ) e IDATE traço ( $40,14\pm 6,78$  vs  $41,09\pm 8,15$   $p=0,720$ ) ou uma correlação entre os escores de ansiedade e os níveis de cortisol, PCR e razão cortisol/PCR. Assim, podemos concluir que existe uma associação entre inflamação periférica, IMC e sintomas depressivos. Na literatura existe uma grande heterogeneidade entre os estudos clínicos, o que evidencia a necessidade de padronização das escalas para avaliação comportamental, utilização de medidas como a composição corporal e avaliação de um perfil inflamatório mais completo. No presente estudo, apesar do IMC não ter sido correlacionado com os sintomas de depressão, tanto o IMC quanto os escores do BDI foram associados com níveis maiores de PCR e com uma redução da razão cortisol/PCR, sugerindo que a razão cortisol/PCR pode ser uma abordagem alternativa para avaliar a desregulação endócrina e imune em indivíduos com depressão e obesidade ou sobrepeso.

**Palavras-chave:** depressão, inflamação, obesidade, sobrepeso.

## ABSTRACT

The present study evaluated the relationship between peripheral inflammation, symptoms of depression and overweight/obesity in sample of 36 individuals which attended a nutrition clinic in the city of Garopaba, SC and in a review of the literature. Clinical data from 16 cross-sectional studies and 6 longitudinal studies were included. Among the cross-sectional studies, 7 (total of 9,421 individuals) reported body mass index (BMI) as the main factor associated with inflammation. However, in 4 studies (total of 16,837 individuals), C-reactive protein (CRP) levels remained associated with depressive symptoms after correction for BMI. In addition, 5 other studies (total of 5,569 individuals) found no association between depression and peripheral inflammation. In longitudinal studies, changes in BMI were associated with a reduction in depressive symptoms after bariatric surgery or diet. In 4 longitudinal studies, elevated CRP levels were associated with depressive symptoms even after adjustment for BMI and weight loss. Our epidemiologic data consisted in a sample of 36 individuals, 14 eutrophic (38.8%) and 22 overweight/obese (BMI  $\geq 25$ , 61.2%). When compared to eutrophic individuals, overweight/obese individuals had lower levels of morning cortisol ( $19.65 \pm 6.44$  vs  $14.73 \pm 5.92$   $p = 0.025$ ), higher levels of CRP ( $1.25 \pm 1.85$  vs  $3.50 \pm 5.26$   $p = 0.022$ ), insulin ( $4.99 \pm 2.41$  vs  $8.55 \pm 3.31$   $p = 0.001$ ) and higher HOMA IR ( $0.63 \pm 0.29$  vs  $1.09 \pm 0.41$   $p = 0.001$ ) and HOMA B index ( $39.07 \pm 34.49$  vs.  $112.56 \pm 33.67$   $p = 0.005$ ). BMI was directly correlated with CRP levels ( $r = 0.322$ ,  $p = 0.05$ ) and inversely correlated with cortisol levels ( $r = -0.335$ ,  $p = 0.046$ ). However, no differences were found in Beck Depression Inventory (BDI) scores between eutrophic and overweight/obese subjects ( $9.21 \pm 6.47$  vs  $10.09 \pm 5.17$   $p = 0.650$ ) and no correlation was observed between BMI and BDI scores ( $r = 0.206$ ,  $p = 0.227$ ). Despite the low BDI scores in our population (mean  $9.65 \pm 5.63$ , with scores higher than 13 being indicative of depression), we observed a positive correlation with between BDI scores and CRP levels ( $r = 0.370$ ,  $p = 0.026$ ). In addition, the cortisol/CRP ratio was inversely correlated with BDI scores ( $r = -0.035$ ,  $p = 0.026$ ), and with BMI ( $r = -0.063$ ,  $p = 0.006$ ), even after adjustment by confounding variables. No differences were found in the eutrophic and overweight/obese individuals in the anxiety

scores in the IDATE state ( $42.00 \pm 8.33$  vs  $38.95 \pm 8.37$   $p=0.294$ ) and IDATE trait instruments ( $40.14 \pm 6.78$  vs  $41.09 \pm 8.15$   $p=0.720$ ). Additionally, no correlation was found between anxiety scores and cortisol levels, CRP levels or cortisol/CRP ratio. Thus, despite the high heterogeneity among clinical studies, we can conclude that there is an association between peripheral inflammation, BMI and depressive symptoms. In the present study, although BMI was not correlated with the symptoms of depression, both BMI and BDI scores were associated with higher CRP levels and a reduction in the cortisol/CRP ratio. These results suggest that the cortisol/CRP ratio might be an alternative approach to evaluate endocrine and immune dysregulation in individuals with depression and obesity or overweight.

**Keywords:** depression, inflammation, obesity, overweight.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ativação da resposta inflamatória induzida por fatores estressores.....	29
Figura 2. Ciclo depressão-obesidade-inflamação.....	74



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Informações sócio-demográfica e clínicas de acordo com o índice de massa corporal (IMC) dos pacientes.....	45
Tabela 2. Pontuação nas escalas de avaliação dos sintomas depressivos e ansiedade de acordo com o índice de massa corporal (IMC).....	46
Tabela 3. Correlação entre a razão cortisol/PCR e o IMC, sintomas de depressão e de ansiedade.....	47
Tabela 4. Estudos transversais avaliando o IMC, sintomas depressivos e marcadores inflamatórios.....	49
Tabela 5. Estudos longitudinais avaliando o IMC, sintomas depressivos e marcadores inflamatórios.....	59





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

15-GDS	Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens
30-GDS	Escala de Depressão Geriátrica de 30 itens
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BHE	Barreira Hemato-Encefálica
CA	Circunferência Abdominal
CB	Circunferência do Braço
CC	Composição Corporal
CC	Circunferência da Cintura
CED-S	Centro de Estudos Epidemiológicos Escala de Depressão
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados 10ª Revisão
Cort	Cortisol Matinal
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
CQ	Circunferência do Quadril
DCA	Dobra Cutânea Abdominal
DCAM	Dobra Cutânea Axilar-Média

DCB	Dobra Cutânea do Bíceps
DCC	Dobra Cutânea da Coxa
DCP	Dobra Cutânea Peitoral
DCP	Dobra Cutânea Panturrilha
DCSE	Dobra Cutânea Subescapular
DCSI	Dobra Cutânea Supra-Ilíaca
DCT	Dobra Cutânea Tricipital
DISH	Entrevista de Depressão e Hamilton Estruturado
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatístico para Distúrbios Mentais IV
DSM-V	Manual de Diagnóstico e Estatístico para Distúrbios Mentais V
DEXA	Absorptiometria de Raios-x de Dupla Energia
ESR	Taxa de Sedimentação de Eritrócitos
GDS	Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens
GM-CSF	Fator Estimulante de Colônias de Macrófagos de Granulócitos
HAMD-17	Escala de Avaliação de Hamilton de 185 Itens para Depressão
HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>

HOMA B	<i>Homeostatic Model Assessment for beta cell function</i>
HOMA IR	<i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HPA	Eixo Hipófise-Pituitária-Adrenal
IDATE	Inventário de Ansiedade Traço e Estado
IDS-R	Inventário Auto-Aplicado de Sintomatologia Depressiva
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$
IL-1	Interleucina 1
IL-2	Interleucina 2
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-12p70	Interleucina 12p70
IL-13	Interleucina 13

IL-17	Interleucina 17
IL-1 $\beta$	Interleucina 1 $\beta$
IMC	Índice de Massa Corporal
LPS	Lipopolissacarídeos
MADRS	Escala de Avaliação de Depressão Montgomery-Åsberg
MCP-1	Proteína Quimiotáctica de Monócitos
MDCT	Tomografia Computadorizada Multi-Detector
MINI	Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
NEO-PI-R	Neuroticismo-Extraversão-Abertura Inventário de Personalidade
NF- $\kappa$ B	Fator Nuclear Kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PHQ-9	Questionário Auto-Administrado
RCQ	Relação Cintura Quadril
SCFA	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
SCID	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV

SIL-6R	Receptor Solúvel de Interleucina-6
SNC	Sistema Nervoso Central
SOP	Síndrome dos Ovários Policísticos
TAV	Tecido Adiposo Visceral
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TLR-4	Receptores do Tipo Toll-4
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
VIGITEL	Sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
WHO	World Health Organization



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>25</b>
1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO SOCIAL.....	25
1.2 OBESIDADE E SOBREPESO: EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO SOCIAL.....	26
1.3 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E OBESIDADE: O PAPEL DA INFLAMAÇÃO PERIFÉRICA.....	28
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>33</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
<b>4 MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E AMOSTRA .....	37
4.2 CASUÍSTICA.....	37
<b>4.2.1 Critérios de Inclusão.....</b>	<b>37</b>
<b>4.2.2 Critérios de Exclusão.....</b>	<b>37</b>
4.3 ASPECTOS ÉTICOS.....	37
4.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	38
<b>4.4.1 Avaliação Nutricional Individualizada.....</b>	<b>38</b>
<b>4.4.2 Avaliação Bioquímica.....</b>	<b>38</b>
<b>4.4.3 Avaliação Física.....</b>	<b>39</b>
4.4.3.1 Índice de Massa Corporal (IMC).....	39
4.4.3.2 Razão Cintura-Quadril (RCQ).....	40
4.4.3.3 Composição Corporal (CC).....	40
<b>4.4.4 Avaliação Psicométrica.....</b>	<b>41</b>

4.4.4.1 Inventário de Depressão de Beck (BDI).....	41
4.4.4.2 Inventário de Ansiedade Traço e Estado (IDATE).....	41
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
4.6 REVISÃO DE LITERATURA.....	42
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
5.1 ESTUDO CLÍNICO TRANSVERSAL: ASSOCIAÇÃO ENTRE IMC, MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS .....	43
5.2 REVISÃO DE LITERATURA: ESTUDOS TRANSVERSAIS.....	48
5.3 REVISÃO DE LITERATURA: ESTUDOS LONGITUDINAIS.....	58
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>63</b>
<b>7 CONCLUSÕES, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>73</b>
<b>8 REFERENCIAS .....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE A – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos UFSC.....</b>	<b>87</b>
<b>APÊNDICE B - Termo de Consentimento livre e esclarecido.....</b>	<b>89</b>
<b>APÊNDICE C - Anamnese Clínica Nutricional.....</b>	<b>91</b>
<b>APÊNDICE D - Inventário de Depressão de Beck (BDI).....</b>	<b>93</b>
<b>APÊNDICE E - Inventário de Ansiedade Traço e Estado (IDATE).....</b>	<b>97</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A presença de inflamação periférica é uma característica comum associada tanto a processos degenerativos, problemas psiquiátricos como o transtorno depressivo maior (TDM), e doenças metabólicas como o sobrepeso/obesidade, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 (MAES, 1995; MILLER et al., 2009; CAPURON et al., 2011).

### 1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO SOCIAL

O TDM é um transtorno psiquiátrico duradouro e recorrente (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013). De acordo com a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5), o TDM é caracterizado pela presença de pelo menos um dos sintomas principais, humor deprimido e anedonia, em associação com outros sintomas como mudanças no apetite, alterações no peso e sono, ativação ou atraso psicomotor, fadiga e perda de energia, sentimentos de desesperança, falta de valor ou culpa, diminuição na capacidade de pensar e de se concentrar. Um total de cinco ou mais sintomas devem estar presentes por pelo menos duas semanas para caracterizar o diagnóstico de TDM (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 2013).

A prevalência estimada de TDM ao longo da vida é cerca de 16% (WHITEFORD et al., 2015). Em 1990, esta condição foi considerada a quarta principal causa de incapacidade e uma preocupação epidemiológica significativa. Atualmente, o TDM é considerado a principal causa de incapacidade em 56 países, a segunda causa principal em 56 países e a terceira causa em 34 países. A estimativa é que estes números cresçam e que o TDM se tornando o principal fator associado aos anos vividos com incapacidade até 2020, (WHITEFORD et al., 2015).

No Brasil 5,8% da população sofre com esse problema, que afeta um total de 11,5 milhões de brasileiros. Segundo os dados da OMS, o Brasil é o país com maior prevalência de depressão da América Latina e o segundo com maior prevalência nas Américas, ficando atrás somente dos Estados Unidos, que têm 5,9% de depressivos (WHO et al, 2017).

Nos Estados Unidos, os custos com TDM atingiram 83 bilhões de dólares no ano 2000 e em 2010 esse valor aumentou para 210,5 bilhões de dólares. O impacto econômico do TDM na sociedade é dividido em custos diretos que incluem os custos associados ao tratamento e custos indiretos que avaliam os impactos causados por este transtorno no trabalho, na produtividade e em outras atividades relacionadas (GREENBERG et al., 2015). Além do impacto econômico, os pacientes com TDM também têm um mau funcionamento social, comprometimento da comunicação e interação social que afetam atividades cotidianas (KUPFERBERG et al., 2016).

Embora a etiologia do TDM não esteja bem estabelecida, vários fatores de risco estão associados ao seu desenvolvimento e progressão, incluindo preditores genéticos, estilo de vida, disfunção endócrina, fatores ambientais como o estresse e as adversidades, bem como a presença de doenças clínicas ou de outros transtornos psiquiátricos (KRISHNAN et al., 2008). Os episódios depressivos são frequentemente associados a várias doenças inflamatórias crônicas, doenças cardiovasculares e condições clínicas com alterações endócrinas e metabólicas severas, como síndrome metabólica, diabetes e obesidade (PATTEN et al., 2016).

## 1.2 OBESIDADE E SOBREPESO: EPIDEMIOLOGIA E IMPACTO SOCIAL

A obesidade é uma doença progressiva crônica e multifatorial gerada pelo acúmulo de tecido adiposo de magnitude suficiente para produzir consequências adversas à saúde (WHO, 2016). A obesidade é clinicamente definida por medidas que estimam a adiposidade do peso corporal sendo diagnosticada com base no IMC (Índice de Massa Corporal - peso corporal total em relação à altura ao quadrado). A classificação de obesidade é considerada quando o valor do IMC apresenta-se  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , enquanto o sobrepeso é classificado com IMC entre 25 a  $29,9 \text{ kg/m}^2$  (WHO, 2016).

Ao longo das últimas três décadas, a prevalência de sobrepeso e obesidade entre adultos aumentou substancialmente de 10% ou menos em 1990, para 20% ou mais em 2000 e 20 a 25% em 2010 (NG et al., 2014). De acordo com os dados mais recentes da Organização Mundial da Saúde

(OMS) em 2016 mais de 1,9 bilhão de adultos maiores de 18 anos tinham excesso de peso, destes, mais de 650 milhões de adultos eram obesos. Em 2016, 39% dos adultos com idade igual ou superior a 18 anos (39% dos homens e 40% das mulheres) tinham excesso de peso. No geral, cerca de 13% da população adulta mundial (11% dos homens e 15% das mulheres) eram obesas em 2016. Além disso, nos últimos quinze anos, as taxas de obesidade dobraram, representando mais de meio bilhão de adultos obesos em todo o mundo (WHO, 2016).

No Brasil, segundo os dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico - Vigitel (2016), a frequência de adultos obesos foi de 18,9%, ligeiramente maior em mulheres (19,6%) do que em homens (18,1%). Além disso, em ambos os sexos, a frequência da obesidade aumenta duas vezes quando comparamos a faixa etária entre 18 a 24 anos com a faixa etária de 25 a 34 anos de idade. A frequência de sobrepeso foi de 53,8%, sendo maior entre homens (57,7%) do que entre mulheres (50,5%). Essa condição também apresenta uma tendência a aumentar com a idade até os 64 anos (BRASIL, 2017).

A epidemia da obesidade não só aumentou em número, mas também em gravidade e cerca de 65% da população mundial vive em países onde o excesso de peso e a obesidade matam mais pessoas do que o baixo peso (NG et al., 2014). Esta condição também é muito dispendiosa, não somente do ponto de vista econômico, mas também em termos de saúde individual, social, incapacidade, redução da longevidade e do bem-estar psicológico. Além disso, existem muitas condições crônicas associadas ao sobrepeso e obesidade, como a diabetes mellitus tipo 2, as doenças cardiovasculares, hipertensão, hiperlipidemia, apnéia obstrutiva do sono, doença hepática gordurosa não alcoólica, osteoartrite e doenças psiquiátricas como o TDM (ARONNE, 2001).

A etiologia da obesidade é complexa e envolve uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Entre esses fatores, dietas altamente energéticas, estilo de vida sedentário e estresse são contribuintes importantes para o desenvolvimento desta condição (GOOSSENS et al., 2017).

### 1.3 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E OBESIDADE: O PAPEL DA INFLAMAÇÃO PERIFÉRICA

Transtornos psiquiátricos como o TDM e a obesidade são de origem multifatorial e heterogênea. Embora sua associação com inflamação seja evidente, tanto em pacientes quanto em modelos pré-clínicos, as relações causais permanecem pouco elucidadas. Além disso, existem diferenças no perfil inflamatório de acordo com a severidade e presença destas comorbidades (LANQUILLON et al., 2000).

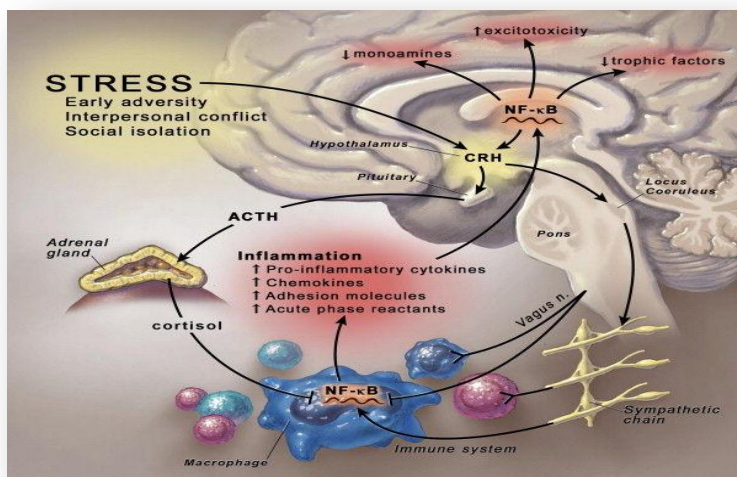
No caso do TDM, esta condição é frequentemente associada a uma exacerbação das respostas do sistema imunológico (IRWIN et al., 2011). Em 1991 foi postulada a “teoria macrofágica da depressão”, a qual trouxe a hipótese de que o TDM está acompanhado de um aumento na secreção de citocinas inflamatórias pelos macrófagos, o que levaria ao surgimento dos sintomas (SMITH, 1991). De fato, em modelos pré-clínicos de depressão foi demonstrada uma exacerbação da produção de citocinas inflamatórias (WOHLEB et al., 2014). Além disso, um aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias é frequentemente encontrado em pacientes com TDM (DOWLATI et al., 2010).

As citocinas pró-inflamatórias produzidas na periferia podem atingir o SNC por diversas rotas, incluindo a passagem direta por regiões menos restritivas da barreira hematoencefálica (BHE) ou produção por células endoteliais da BHE e extravasamento para o SNC (BRITES et al., 2015). Uma vez no parênquima encefálico, as citocinas pró-inflamatórias podem ativar células da microglia, as células imunocompetentes do SNC, gerando ou potencializando um processo de neuroinflamação (KAUFMANN et al., 2017). No SNC o aumento nos níveis de citocinas inflamatórias já foi relacionado a um aumento na recaptação de monoaminas e redução na sua disponibilidade sináptica; redução na síntese de monoaminas; redução na recaptação de glutamato, gerando excitotoxicidade; estimulação do eixo hipófise-pituitária-adrenal (HPA) e redução na neuroplasticidade hipocampal (KAUFMANN et al., 2017).

A ativação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) induzida por citocinas inflamatórias leva à liberação de cortisol pelo eixo HPA, que juntamente com as vias eferentes do sistema nervoso parassimpático (por exemplo, o nervo vago) serve para

inibir a ativação do fator nuclear kappa B (NF-κB) e diminuir a resposta inflamatória. No contexto de estresse crônico a ativação das vias inflamatórias pode se tornar menos sensível aos efeitos inibitórios do cortisol. As ações pró-inflamatórias e anti-inflamatórias dos sistemas nervoso simpático e parassimpático, respectivamente, desempenham um papel importante na regulação neural da inflamação (MILLER et al., 2009; KAUFMANN et al., 2017).

Figura 1 – Ativação da resposta inflamatória induzida por fatores estressores



Legenda: Fatores estressores ativam a liberação do CRH no hipotálamo. O CRH estimula a liberação de ACTH na pituitária, que por sua vez atua na adrenal aumentando cortisol. Abreviaturas: hormônio liberador de corticotrofina CRH; hormônio adrenocorticotrófico (ACTH); fator nuclear kappa B (NF-κB).

Todos estes processos são relevantes para as alterações comportamentais observadas em pacientes com TDM (KAUFMANN et al., 2017). Desta maneira, quando esta ativação do sistema imune torna-se crônica e/ou desregulada a resposta inflamatória resultante pode contribuir para o desenvolvimento de alterações comportamentais como fadiga e redução da atividade,

declínio cognitivo, disfunção na regulação do humor, da ansiedade e anedonia (CAPURON et al., 2011).

Evidências indicam que um estado de inflamação crônica tem um papel crucial na patogênese e progressão da disfunção metabólica relacionada à obesidade (IANTORNO et al., 2014). Desde o início da década de 1960, níveis elevados de proteínas de fase aguda foram relatados no soro de pacientes obesos (HOTAMISLIGIL et al., 2006). Na obesidade, a inflamação sistêmica é principalmente induzida por sobrecarga calórica e consumo excessivo de nutrientes. Altos níveis de glicose, ácidos graxos saturados e lipídios bioativos como a ceramida e a diacilglicerina podem induzir um processo chamado lipotoxicidade, caracterizado por inflamação crônica de baixo grau que tem efeitos nocivos em múltiplos órgãos e sistemas (ROSEN et al., 2014; ENGIN, 2017).

A inflamação associada à obesidade envolve a infiltração de células imunes, incluindo mastócitos e células T natural killer no tecido adiposo (APOSTOLOPOULOS et al., 2016). Os adipócitos secretam hormônios com ação parácrina e endócrina chamados de adipocinas, que são capazes de induzir ou potencializar processos inflamatórios sistêmicos (ROSEN et al., 2014). As adipocinas, como a leptina, podem atuar sobre as células endoteliais, levando a uma maior diapedese dos monócitos sanguíneos aos macrófagos residentes nos tecidos adiposos, além de induzirem a ativação destes macrófagos para um fenótipo inflamatório (MCNELIS et al., 2014). No tecido adiposo, tanto os adipócitos como os macrófagos secretam citocinas pró-inflamatórias e proteínas de fase aguda, gerando uma resposta inflamatória de baixo grau. Esta resposta não é capaz de produzir os efeitos clássicos de uma ativação imune robusta, mas é sustentada o suficiente para exacerbar as complicações associadas à obesidade em vários tecidos (TILG et al., 2006; ROSEN et al., 2014).

A obesidade pode também aumentar a permeabilidade intestinal, levando à translocação do lipopolissacarídeos (LPS), que também ativa os receptores do tipo Toll (TLR), em um fenômeno chamado endotoxemia metabólica (BOUTAGY et al., 2016). De acordo com essas observações, indivíduos obesos apresentam maiores concentrações plasmáticas da proteína que liga LPS (*LPS binding protein*) do que indivíduos magros, o que sugere uma potencialização da inflamação (RUIZ et al., 2007).

As citocinas pró-inflamatórias liberadas, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6, podem induzir resistência à insulina, aumentando a fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina, que bloqueia a sinalização de insulina (HOTAMISLIGIL et al., 1996).

Os mecanismos que ligam a obesidade à inflamação sistêmica também são influenciados pela composição da microbiota intestinal. Estudos clínicos e pré-clínicos demonstraram que a obesidade está associada a mudanças na diversidade e na abundância de microbiota intestinal, que são frequentemente restauradas após a perda de peso (ZHAO, 2013). A microbiota de indivíduos obesos produz grandes quantidades de ácidos graxos de cadeia curta em resposta à quebra de carboidratos não digeríveis (CANFORA et al., 2015). Os ácidos graxos de cadeia curta, como acetato, propionato e butirato têm uma ampla gama de atividades regulatórias benéficas para o hospedeiro, incluindo a regulação da homeostase de energia sistêmica, propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras (BÄCKHED et al., 2004). No entanto, em indivíduos obesos, o potencial metabólico da microbiota intestinal é afetado de forma que os ácidos graxos de cadeia curta sejam absorvidos, metabolizados em lipídios complexos por lipogênese hepática e armazenados no tecido adiposo, aumentando a capacidade do indivíduo de captar energia da dieta (TURNBAUGH et al., 2006).

Evidências de estudos pré-clínicos também sugerem que a microbiota intestinal pode afetar ganho de peso, sensibilidade à insulina e estado inflamatório periférico (BÄCKHED et al., 2004; VRIEZE et al., 2012). De fato, a transferência da microbiota intestinal de pacientes obesos para roedores gerou um ganho de peso significativo nestes animais, sugerindo um papel central para a microbiota nos mecanismos complexos subjacentes à obesidade (BÄCKHED et al., 2004). Além disso, em um ensaio clínico, voluntários obesos que receberam transplante de microbiota de doadores magros melhoraram significativamente a sensibilidade à insulina no soro ao longo de seis semanas (VRIEZE et al., 2012).

De particular interesse, também é possível reproduzir o comportamento do tipo depressivo em camundongos através do transplante de microbiota fecal derivado de pacientes com TDM (KELLY et al., 2016). Esses estudos sugerem que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel causal nos mecanismos

complexos subjacentes ao desenvolvimento de obesidade e depressão (KELLY et al., 2016).

Apesar destas vias biológicas comuns, a obesidade pode contribuir para o desenvolvimento de TDM por meio de variáveis psicológicas, incluindo estigma, baixa auto-estima e comprometimento funcional (MARKOWITZ et al., 2008). Por outro lado, o TDM pode aumentar a predisposição ao excesso de peso e à obesidade diretamente pela ocorrência de sintomas de depressão, como aumento do apetite ou compulsão, ansiedade, mau sono, fadiga e letargia (LUPPINO et al., 2010).



## 2 JUSTIFICATIVA

A obesidade e o TDM são dois grandes grupos de patologias cuja prevalência tem aumentado rapidamente ao longo das últimas décadas, tornando estas questões de grande preocupação para a saúde pública mundial. O excesso de peso tornou-se uma epidemia mundial, com sérias consequências à saúde devido à sua associação com diversas doenças, inclusive com transtornos psiquiátricos. Apesar da ausência de uma relação causal bem estabelecida entre a obesidade e as alterações comportamentais associadas ao TDM, ambas as condições são caracterizados por uma série de alterações metabólicas comuns, que incluem a ativação do sistema imunológico, desregulação do sistema endócrino e diversas alterações comportamentais.

Neste cenário, a melhor compreensão da relação entre obesidade e sintomas depressivos com alterações periféricas no perfil imunológico dos pacientes pode representar um avanço no conhecimento acerca da interação entre estas condições. Além disso, esse conhecimento pode ser a base da busca por novas estratégias preventivas ou terapêuticas capazes de minimizar o impacto das alterações imunológicas na comorbidade entre obesidade e TDM.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a possível associação entre o perfil inflamatório e sua relação com TDM e sintomas depressivos em indivíduos com sobrepeso/obesidade comparando com eutróficos.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão de literatura avaliando os estudos transversais e longitudinais que relacionam sobrepeso ou obesidade, sintomas depressivos e inflamação;
- Avaliar a relação entre o índice de massa corporal, níveis de cortisol, proteína C reativa (PCR) e parâmetros metabólicos gerais em indivíduos com sobrepeso/obesidade comparando com eutróficos;
- Avaliar a relação entre o IMC e os sintomas comportamentais de depressão e ansiedade;
- Avaliar a associação entre a razão cortisol/PCR com o IMC e sintomas de depressão e ansiedade;



## **4 MÉTODOS**

### **4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO E AMOSTRA**

O estudo seguiu um delineamento do tipo transversal em uma amostra de conveniência de adultos (19 - 60 anos) em acompanhamento no consultório da nutricionista Gabriela Ambrósio Zanoni no município de Garopaba - SC, Brasil. Foram selecionados todos os indivíduos que procuraram o atendimento para avaliação nutricional e preencheram os critérios de inclusão no período de setembro de 2017 a fevereiro de 2018.

### **4.2 CASUÍSTICA**

#### **4.2.1 Critérios de Inclusão**

Foram incluídos neste estudo os indivíduos com idade entre 19 a 60 anos que aceitaram participar do estudo.

#### **4.2.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos deste estudo indivíduos com diagnóstico psiquiátrico fazendo uso de medicamento, indivíduos com uso crônico de glicocorticoide ou anti-inflamatório e indivíduos que não aceitaram participar do estudo;

### **4.3 ASPECTOS ÉTICOS**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos da UFSC (Apêndice A), conforme os princípios éticos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde na Resolução CNS nº 466/2012 de 12 de dezembro de 2012. Os participantes receberam informações sobre os objetivos da pesquisa e assinaram um termo de Consentimento livre e esclarecido em duas vias (Apêndice B). Foi assegurado o direito à confidencialidade e o cuidado na utilização das informações.

## 4.4 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

### 4.4.1 Avaliação Nutricional Individualizada

As consultas seguiram o protocolo de atendimento elaborado para este estudo seguindo o padrão descrito na Anamnese Clínica Nutricional (Apêndice C). Os atendimentos foram realizados individualmente e unicamente pela nutricionista pesquisadora. O encontro com o paciente ocorreu em dois momentos. Na primeira consulta a nutricionista explicou brevemente os objetivos do estudo e convidou o paciente para participar conforme os critérios de inclusão e exclusão descritos acima. No decorrer do primeiro atendimento foram coletados os dados sócio-demográficos, indicadores de saúde, avaliação física e solicitação dos exames bioquímicos. Os procedimentos foram realizados de acordo com a rotina normal de atendimento da nutricionista com duração média de 1 hora e 30 minutos.

Posteriormente foi realizada uma segunda consulta de retorno marcado para 15 dias após a primeira consulta. Na segunda consulta a nutricionista avaliou os exames bioquímicos solicitados, aplicou as escalas psicométricas para avaliação comportamental e recomendou a dieta conforme as necessidades do paciente respeitando seus objetivos e a individualidade. Os procedimentos transcorreram de acordo com a rotina normal de atendimento com duração média de 40 minutos.

### 4.4.2 Avaliação Bioquímica

Os marcadores laboratoriais solicitados aos pacientes foram aqueles necessários para a avaliação nutricional de acordo com os procedimentos de rotina adotados pela nutricionista. Os parâmetros bioquímicos avaliados no presente estudo foram hemograma completo, PCR, cortisol matinal, glicemia em jejum, insulina basal, HOMA IR, HOMA B e perfil lipídico (níveis de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos).

O índice HOMA é um cálculo de execução simples, que se fundamenta nas dosagens da insulinemia e da glicemia, ambas de jejum, descrito em 1985 com a finalidade de determinar a resistência à insulina (HOMA IR) e a capacidade funcional das células  $\beta$  pancreáticas (HOMA B) (MATTHEWS et al., 1985). O

modelo HOMA tornou-se uma ferramenta clínica e epidemiológica amplamente utilizada (TANG et al., 2015).

A disfunção do controle do eixo HPA sobre o sistema imune foi estimado por meio da razão entre os níveis de cortisol e de PCR (SUAREZ et al., 2015).

#### **4.4.3 Avaliação Física**

A avaliação física foi realizada de acordo com a rotina normal de atendimento da nutricionista. Foram aferidos os seguintes parâmetros antropométricos: Peso, Estatura, Circunferência do Braço (CB), Circunferência Abdominal (CA), Circunferência da Cintura (CC), Circunferência do Quadril (CQ), Dobra Cutânea Tricipital (DCT), Dobra Cutânea Subescapular (DCSE), Dobra Cutânea Axilar-Média (DCAM), Dobra Cutânea Supra-Iliaca (DCSI), Dobra Cutânea Abdominal (DCA), Dobra Cutânea Peitoral (DCP), Dobra Cutânea da Coxa (DCC), Dobra Cutânea Bíceps (DCB) e Dobra Cutânea Panturrilha (DCPan).

As aferições das medidas antropométricas seguiram o padrão proposto pelo protocolo de Certificação Internacional em Antropometria Nível I – ISAK (STEWART et al 2011). A partir destas medidas calculou-se o IMC, a razão cintura/quadril e a definição da composição corporal.

##### **4.4.3.1 Índice de Massa Corporal (IMC)**

O cálculo do IMC foi obtido pela relação entre o peso atual em quilogramas pela altura em metros elevada ao quadrado, o resultado sendo expresso em  $\text{kg/m}^2$ . O diagnóstico do estado nutricional realizado de acordo com a classificação proposta pela OMS (WHO, 1997). No presente estudo os indivíduos com sobrepeso/obesidade foram aqueles com  $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ .

Quadro 1: Classificação de adultos de acordo com o IMC (WHO, 1997)

<b>Classificação</b>	<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Risco de comorbidades</b>
Baixo peso	≤ 18,5	Baixo (risco aumentado de outros problemas clínicos)
Eutrófico	18,5 – 24,99	Usual
Sobrepeso	25 – 29,99	Moderado
Obeso grau 1	30 – 34,99	Aumentado
Obeso grau 2	35 – 39,99	Grave
Obeso grau 3	≥ 40	Muito Grave

#### 4.4.3.2 Razão Cintura-Quadril (RCQ)

A relação cintura-quadril é um índice utilizado para verificar a presença de gordura na região abdominal e constitui um elemento para prognóstico de doenças crônicas em adultos. Este índice foi calculado dividindo-se a medida da circunferência da cintura em centímetros pela medida da circunferência do quadril em centímetros. O índice de corte para risco cardiovascular é menor que 0,85 para mulheres e 0,90 para homens. Um número mais alto demonstra maior risco (CAMERON et al., 2013).

#### 4.4.3.3 Composição Corporal

A avaliação antropométrica é um método para avaliar a composição corporal a partir de medidas corporais como altura, peso, circunferências e dobras cutâneas. Essas medidas são submetidas a protocolos (cálculos matemáticos) que permitem prever o percentual de gordura do corpo. A composição corporal foi calculada utilizando-se o protocolo de Jackson & Pollock (1978), que calcula a composição corporal a partir de sete dobras: Dobra Cutânea Peitoral (DCP), Dobra Cutânea Axilar-Média (DCAM), Dobra Cutânea Tricipital (DCT), Dobra Cutânea Subescapular (DCSE), Dobra Cutânea Abdominal (DCA), Dobra Cutânea Supra Ilíaca (DCSI) e Dobra Cutânea da Coxa (DCC).



#### **4.4.4 Avaliação Psicométrica**

Com o objetivo de caracterizar os aspectos comportamentais de maneira dimensional, foram aplicadas as seguintes medidas psicométricas:

##### **4.4.4.1. Inventário Beck de Depressão (BDI)**

O BDI foi utilizado para avaliar a presença e a intensidade de sintomas depressivos, sendo um instrumento aplicado inicialmente em pacientes psiquiátricos. Atualmente é amplamente utilizado na área clínica como também na de pesquisa, em pacientes não psiquiátricos e na população em geral (CUNHA, 2001).

O BDI consiste em uma escala de auto-relato com 21 itens, cada um com quatro alternativas, às quais são atribuídos escores de 0 a 3, subentendendo graus crescentes de depressão. A soma dos itens fornece um escore total, correspondente à intensidade da depressão. Neste estudo, avaliou-se a escala como um desfecho contínuo para correlacionar a presença e severidade de sintomas com as demais variáveis (Apêndice D).

##### **4.4.4.2. Inventário de Ansiedade Traço e Estado (IDATE)**

Este inventário foi proposto por SPIELBEG e colaboradores (1970) e traduzido e validado para a população brasileira. Consiste em questionário auto-aplicado amplamente usado no monitoramento de estados ansiosos e componentes subjetivos relacionados à ansiedade. Enquanto o estado de ansiedade reflete uma reação transitória diretamente relacionada a uma situação de adversidade que se apresenta em dado momento, o traço de ansiedade refere-se a um aspecto mais estável relacionado à propensão do indivíduo lidar com maior ou menor ansiedade ao longo de sua vida (CATTELL et al., 1961).

Cada escala consiste em 20 perguntas para as quais os indivíduos indicam a intensidade naquele momento (IDATE-Estado) ou a frequência com que ocorrem (IDATE - traço) através de uma escala de 4 pontos (1 a 4). O escore é reverso para as perguntas que avaliam ausência de ansiedade. O total de cada escala varia de 20 a 80, sendo que os valores mais altos indicam níveis maiores de ansiedade (Apêndice E).

## 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a coleta dos dados o banco de dados foi montado no pacote estatístico SPSS 13.0, no qual foram feitas as análises estatísticas. Nas análises univariadas foram obtidas frequências simples das variáveis (porcentagem de pacientes obesos/sobrepeso e eutróficos, características clínicas e sócio-demográficas). Para as análises quantitativas foram obtidas as medidas de tendência central e dispersão (composição corporal, níveis dos marcadores do perfil metabólico, pontuação nas escalas de depressão e ansiedade).

As variáveis foram testadas para a normalidade de suas distribuições pelos teste de Kolmogorov-Smirnov, e aquelas que não obedeceram a distribuição normal foram logaritmizadas. Nas análises bivariadas foi utilizado o teste do qui-quadrado para testar as diferenças entre proporções e para testar as diferenças entre médias foi utilizado o teste t de Student (duas médias). Para observar o comportamento de duas variáveis quantitativas, foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson. Para estimar os efeitos independentes dos fatores estudados sobre os desfechos, foram utilizadas técnicas de análise multivariada, como a regressão linear. Para todas as análises, foi considerado o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 4.6 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura foi realizada no período de março de 2016 a junho de 2017. Consistiu em identificar, selecionar e avaliar criteriosamente artigos científicos com alta relevância relacionados ao tema estudado indexados em revistas nacionais e internacionais por meio da busca na base de dados Pubmed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)). Foram incluídos dados clínicos de 16 estudos transversais e 6 estudos longitudinais. Os descritores usados foram depressão, inflamação, obesidade, sobrepeso e índice de massa corporal (IMC).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 ESTUDO CLÍNICO TRANSVERSAL: ASSOCIAÇÃO ENTRE IMC, MEDIADORES INFLAMATÓRIOS E ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS

A Tabela 1 apresenta as características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes do presente estudo de acordo com o IMC. Nosso grupo consistiu em uma amostra de conveniência composta por indivíduos que procuraram o acompanhamento nutricional no período da pesquisa totalizando uma amostra final de 36 indivíduos. Entre as características sócio-demográficas da amostra podemos destacar: a presença de 9 (25%) homens e 27 (75%) mulheres, 22 (61,1%) dos indivíduos com segundo grau completo e idade média de  $36,39 \pm 9,72$  anos. Entre os indivíduos do estudo, 14 (38,88%) foram considerados eutróficos ( $IMC < 25$ ) sendo 10 mulheres e 4 homens. O restante dos 22 indivíduos da amostra, (61,11%), apresentaram sobrepeso/obesidade ( $IMC \geq 25$ ), sendo 17 mulheres e 5 homens. Apenas 4 (11,1%) eram fumantes. Com relação à frequência de atividade física na semana, somente 2 (5,6%) indivíduos relataram não fazer atividade física, 23 (63,9%) relataram fazer atividade física duas vezes por semana e 11 (30,6%) indivíduos relataram fazer atividade física três vezes na semana.

Entre as variáveis clínicas e bioquímicas estudadas, apenas os níveis de PCR não tiveram distribuição normal ( $p=0,001$  no teste de Kolmogorov-Smirnov) e o valor usado para as análises foi o valor logaritmizado. De acordo com os resultados da Tabela 3, podemos observar uma diferença estatística significativa entre o grupo eutrófico e o grupo com sobrepeso/obesidade com relação ao percentual de gordura corporal ( $p < 0,05$  usando o teste t de Student). Os níveis de PCR foram significativamente maiores nos indivíduos com sobrepeso/obesidade quando comparado aos eutróficos ( $p=0,022$ , usando o teste t de Student sobre os valores logaritmizados) e houve uma correlação significativa entre os níveis de PCR e o IMC ( $r=0,322$ ,  $p=0,05$ ). Vale ressaltar, que o percentual de gordura corporal também foi correlacionado positivamente com os níveis de PCR ( $r=0,404$ ,  $p=0,014$ ).

Observou-se uma diferença significativa nos níveis de cortisol matinal, com os indivíduos do grupo sobrepeso/obesidade apresentando níveis significativamente menores do que os eutróficos ( $p=0,025$  usando o teste t de Student) e uma correlação negativa entre os níveis de cortisol e o IMC ( $r=-0,335$ ,  $p=0,046$ ). Não foi observada uma correlação entre os níveis de cortisol e o percentual de gordura corporal ( $r=-0,207$ ,  $p=0,227$ ). Os níveis de insulina basal, índice Homa IR e Homa B foram significativamente maiores no grupo de indivíduos com sobrepeso/obesidade quando comparados aos eutróficos ( $p=0,001$ ,  $p=0,001$  e  $p=0,005$ , respectivamente, usando o teste t de Student). Os níveis de insulina basal e índice Homa IR, mas não Homa B foram positivamente correlacionados com o IMC ( $r=0,415$ ,  $p=0,012$ ;  $r=0,426$ ,  $p=0,010$  e  $r=0,283$ ,  $p=0,094$ , respectivamente). Além disso, os níveis de insulina basal e índice Homa IR e Homa B foram positivamente correlacionados com o percentual de gordura corporal ( $r=0,478$ ,  $p=0,003$ ;  $r=0,481$ ,  $p=0,003$  e  $r=0,404$ ,  $p=0,015$ , respectivamente).

Com relação ao controle do eixo HPA sobre o sistema imune, avaliamos a razão entre os níveis de cortisol e de PCR (medida logaritimizada). A razão cortisol/PCR foi significativamente menor nos indivíduos com sobrepeso/obesidade quando comparado ao grupo controle ( $p=0,021$ , usando o teste t de Student), e observamos uma correlação negativa entre a razão cortisol/PCR e o IMC ( $r=-0,408$ ,  $p=0,013$ ) e entre a razão cortisol/PCR e o percentual de gordura corporal ( $r=-0,526$ ,  $p=0,001$ ). As demais variáveis clínicas avaliadas, incluindo razão cintura/quadril, hemograma, glicemia e perfil lipídico não apresentaram diferença estatística significativa entre os grupos avaliados.

Tabela 1. Informações sócio-demográficas e clínicas de acordo com o índice de massa corporal (IMC) dos pacientes

Variáveis	Eutróficos (IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> )	Sobrepeso/ Obesidade (IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> )	Valor de P
<b>Idade (anos)</b>	36,35±8,49	37,05±10,56	0,618
<b>Gênero</b>			
Feminino	10 (71,4%)	17 (77,3%)	0,494
Masculino	4 (28,6%)	5 (22,7%)	
<b>IMC</b>	22,90±2,30	28,91±2,75	<b>0,000*</b>
<b>% Gordura</b>	21,74±5,14	31,90±5,94	<b>0,000*</b>
<b>Cintura/quadril</b>	0,746±0,072	0,787±0,06	0,091
<b>Cortisol (ug/dL)</b>	19,65±6,44	14,73±5,92	<b>0,025*</b>
<b>PCR (mg/L)</b>	1,25±1,85	3,50±5,26	<b>0,022*</b>
<b>Hematócrito (%)</b>	40,50±3,49	39,76±3,22	0,522
<b>Leucócitos (mm<sup>3</sup>)</b>	5577,73±2345,80	6493,18±1546,73	0,166
<b>Segmentados (mm<sup>3</sup>)</b>	3080,23±1329,03	3380,00±1157,04	0,479
<b>Eosinófilos (mm<sup>3</sup>)</b>	179,34±112,06	212,86±197,86	0,568
<b>Basófilos (mm<sup>3</sup>)</b>	38,78±23,09	25,09±28,28	0,139
<b>Linfócitos (mm<sup>3</sup>)</b>	2152,46±712,53	2322,72±573,59	0,435
<b>Monócitos (mm<sup>3</sup>)</b>	381,95±118,86	425,54±107,31	0,262
<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	233,92±37,97	244,36±65,81	0,595
<b>Razão Cort/PCR</b>	49,92±48,04	19,05±28,57	<b>0,021*</b>
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	174,07±37,05	193,90±28,29	0,078
<b>HDL (mg/dL)</b>	53,50±10,91	56,83±12,08	0,409
<b>LDL (mg/dL)</b>	107,47±30,24	119,22±25,65	0,220
<b>Triglicerídeos (mg/dL)</b>	66,00±26,64	87,54±39,53	0,082
<b>Glicemia (mg/dL)</b>	81,11±7,57	85,84±7,04	0,065
<b>Insulina (UI/L)</b>	4,99±2,41	8,55±3,31	<b>0,001*</b>
<b>HOMA IR</b>	0,63±0,29	1,09±0,41	<b>0,001*</b>
<b>HOMA B (%)</b>	39,07±34,49	112,56±33,67	<b>0,005*</b>
<b>Total (n)</b>	14	22	---

Informações sócio-demográficas e clínicas. Os resultados estão expressos como média ± desvio padrão da média ou como n(%). Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; PCR: proteína C reativa; HOMA IR: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*; HOMA B: *Homeostatic Model Assessment for beta cell function*. \*P<0,05 usando teste t de Student

Com relação a avaliação comportamental dos indivíduos, a Tabela 2 mostra que não foram observadas diferenças significativas entre os escores de depressão na escala BDI

( $p=0,650$  usando o teste  $t$  de Student) nos indivíduos eutróficos quando comparado ao grupo com sobrepeso/obesidade. Além disso, na análise univariada os escores do BDI não apresentaram correlação com as variáveis relacionada ao sobrepeso/obesidade incluindo IMC ( $r=0,206$ , IC95%(-0,180 a 0,552),  $p=0,227$ ), percentual de gordura corporal ( $r=0,010$ , IC95%(-0,319 a 0,392),  $p=0,956$ ) e relação cintura/quadril ( $r=0,310$ , IC95%(-0,045 a 0,631),  $p=0,065$ ). Além disso, não observamos diferenças entre os indivíduos eutróficos e os indivíduos com sobrepeso/obesidade nos escores de ansiedade avaliados pela escala IDATE estado ( $p=0,294$ ) ou IDATE traço ( $p=0,720$ ) ou correlação entre os escores de ansiedade e o IMC ou percentual de gordura corporal e relação cintura/quadril (dados não mostrados).

Tabela 2. Pontuação nas escalas de avaliação dos sintomas de depressão e ansiedade de acordo com o índice de massa corporal (IMC)

Variáveis (escores)	Eutróficos (IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> )	Sobrepeso/Obesidade (IMC ≥ 25 kg/m <sup>2</sup> )	Valor de P
BDI	9,21±6,47	10,09±5,17	0,650
IDATE estado	42,00±8,33	38,95±8,37	0,294
IDATE traço	40,14±6,78	41,09±8,15	0,720
<b>Total (n)</b>	14	22	---

Avaliação comportamental e IMC. Os resultados estão apresentados como a média ± desvio padrão da média. Abreviaturas: BDI: Inventário Beck de Depressão; IMC: índice de massa corporal; IDATE: Inventário de Ansiedade Traço-Estado.

Cabe também ressaltar, que os escores do BDI foram positivamente correlacionados com os níveis de PCR ( $r=0,370$ , IC95%(-0,019 a 0,157),  $p=0,026$ ), mas não com os níveis de cortisol ( $r=0,007$ , IC95%(-0,219 a 0,422),  $p=0,656$ ), sugerindo que mesmo nestes indivíduos com poucos sintomas de depressão já é possível observar uma inflamação periférica de baixo grau, mas ainda sem comprometimento do eixo HPA. Os

sintomas de ansiedade nas escalas IDATE estado e traço não foram correlacionados com níveis de cortisol ou PCR (dados não mostrados).

Os resultados apresentados na Tabela 3 mostram os dados de correlação entre a razão cortisol/PCR, IMC e os dados comportamentais.

Tabela 3. Correlação entre a razão cortisol/PCR e o IMC, sintomas de depressão e de ansiedade

Variáveis	Cortisol/PCR Correlação	Cortisol/PCR Análise ajustada
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	$r=-0,408$ , IC95%(-0,614 a -0,149), $p=0,013$	$\beta=-0,067$ , IC95%(-0,113 a -0,022), $p=0,005$
<b>BDI</b>	$r=-0,322$ , IC95%(-0,598 a 0,078), $p=0,05$	$\beta=-0,037$ , IC95%(-0,068 a -0,005), $p=0,024$
<b>IDATE estado</b>	$r=0,166$ , IC95%(-0,013 a 0,036), $p=0,332$	$\beta=0,064$ , IC95%(-0,021 a 0,030)
<b>IDATE traço</b>	$r=-0,264$ , IC95%(-0,047 a 0,006), $p=0,120$	$\beta=-0,145$ , IC95%(-0,039 a 0,016)

Avaliação da função endócrina e imune. Valores de  $r$ , intervalo de confiança 95% (IC95%) e  $p$  para a Correlação de Pearson e valores de  $\beta$ , IC95% e  $p$  para a análise ajustada por gênero, idade, atividade física, IMC e escores do BDI. Abreviaturas: BDI: Inventário Beck de Depressão; IMC: índice de massa corporal; IDATE: Inventário de Ansiedade Traço-Estado.

Observamos uma correlação negativa entre a razão cortisol/PCR e o IMC ( $r=-0,408$ , IC95%(-0,614 a -0,149),  $p=0,013$ ), que permaneceu significativa no modelo de regressão linear após o ajuste pelo gênero, idade, atividade física e escores do BDI ( $\beta=-0,067$ , IC95%(-0,113 a -0,022),  $p=0,005$ ). Por outro lado, a razão cortisol/PCR também se correlacionou negativamente com os escores do BDI na análise univariada ( $r=-0,322$ , IC95%(-0,598 a 0,078),  $p=0,05$ ), e esta correlação permaneceu significativa mesmo depois do ajuste pelo gênero, idade, atividade física e IMC ( $\beta=-0,037$ , IC95%(-0,068 a -0,005),  $p=0,024$ ), sugerindo que a presença de sintomas depressivos

também é um fator associado à desregulação da resposta endócrina e imune, porém não tão pronunciada quanto o IMC. Não houve correlação entre a razão cortisol/PCR e os escores das escalas de ansiedade estado e traço, nem mesmo após o ajuste pelas variáveis confundidoras.

## 5.2 REVISÃO DE LITERATURA: ESTUDOS TRANSVERSAIS

Para a revisão de literatura foram selecionados 23 estudos publicados no período 2002 a 2018 totalizando 42.112 indivíduos. Entre estes estudos 16 transversais ( $n = 31.827$ ) e 6 longitudinais ( $n = 10.249$ ). Os resultados apresentados na Tabela 4 mostram, em ordem cronológica, 16 estudos transversais avaliando o IMC, mediadores inflamatórios e sintomas de depressão. Estes estudos avaliaram o perfil de depressão utilizando diferentes instrumentos para determinar não apenas a presença ou ausência de TDM, mas também a presença de sintomas depressivos. Em geral estes questionários avaliaram a presença e severidade do TDM por meio de sintomas como alterações no humor, sentimento de culpa, ideação suicida, alterações no sono, agitação ou retardo psicomotor, alterações no peso e apetite e outros sintomas somáticos (DEMYTTENAERE et al., 2003).

Constatou-se uma alta heterogeneidade entre os estudos, tanto o IMC quanto a depressão parecem contribuir para a quantidade de variação nos níveis de IL-6 e PCR. No entanto, quatro estudos, incluindo 16.837 indivíduos, apontaram para a depressão como o principal fator associado a altos níveis de IL-6 e PCR. Por outro lado, sete estudos, incluindo um total de 9.421 indivíduos, mostraram o IMC como principal fator associado a altos níveis de marcadores inflamatórios periféricos. Finalmente, cinco estudos, incluindo 5.569 indivíduos, não encontraram associação entre depressão e inflamação periférica. No entanto, na maioria desses estudos, os indivíduos apresentaram sintomas depressivos mínimos e não preencheram os critérios diagnósticos completos para um episódio clínico de TDM. Estudos que avaliam outras moléculas inflamatórias na maioria não conseguiram encontrar uma forte associação entre esses parâmetros.



Tabela 4. Estudos transversais avaliando o IMC, sintomas depressivos e marcadores inflamatórios

Diagnóstico TDM	Grupos	Marcadores Obesidade	Marcadores Imunes	Principais Descobertas	Referência
Entrevista de depressão e HAMD-17	50 controles  50 sujeitos com depressão menor ou TDM	IMC RCQ	IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , PCR and MCP-1	TDM foi associado a maior IMC e níveis mais elevados de PCR e IL-6 em comparação com indivíduos controle.  TDM representou 4% e 7% da quantidade de variação nos níveis de PCR e IL-6. Com o IMC na equação, essa quantidade diminuiu 1% para ambos os marcadores.	Miller et al., 2002
Subscale da lista de verificação de sintomas afetivos de von Zerssen	1255 homens magros com sintomas suaves de TDM  716 homens magros com sintomas moderados de TDM	IMC	PCR	Níveis elevados de PCR em indivíduos com obesidade e TDM grave versus obesos com TDM leve.  TDM manteve-se um contribuidor significativo para os níveis	Ladwig et al., 2003

	<p>508 homens magros com sintomas graves de TDM</p> <p>382 homens com obesidade e sintomas de TDM moderados</p> <p>197 homens com obesidade e sintomas moderados de TDM</p> <p>147 homens com obesidade e sintomas graves de TDM</p>			<p>elevados de PCR (tamanho do efeito 0,013, P = 0,008) em homens com obesidade, mesmo depois de ajustar a idade, parâmetros cardiovasculares e metabólicos, tabagismo, álcool e atividade física.</p>	
BDI	<p>493 indivíduos com obesidade submetidos à cirurgia laparoscópica de bandagem gástrica (Índices</p>	IMC	PCR	<p>Níveis mais elevados de PCR foram positivamente associados aos índices de IMC (<math>\beta = 0,36</math>, P &lt;0,001) e BDI (<math>\beta = 0,09</math>, P &lt;0,026).</p>	Dixon et al., 2008

	de BDI de 17,0 ± 9,0)			Os escores de BDI foram associados de forma independent e com maiores níveis de PCR após controle de idade, gênero e IMC (R2 = 0,21, P <0,001).	
BDI	28 controles (pontuação média de BDI de 5,9 ± 1,4) e 57 mulheres com SOP (notas médias de BDI de 10,1 ± 1,0)	IMC	PCR IL-6, leucócitos	<p>PCR, IL-6 e leucócitos foram altamente correlacionados com IMC, mas não com escores BDI (r = 0,01).</p> <p>O IMC explicou 50% da variância para os níveis de PCR (R2 = 0,46); 39% da variância para os níveis de IL-6 (R2 = 0,39) e 21% da variância no número de leucócitos (R2 = 0,21).</p>	Benson et al., 2008
BDI	24 controles mulheres com obesida	IMC e análise de impedância	TNF- $\alpha$ , sTNFR1, sTNFR2 e IL-6	Nenhuma diferença em TNF- $\alpha$ , sTNFR1, sTNFR2 e níveis de IL-	Olszanec ka Glinianowicz et al., 2009

	<p>de</p> <p>33 mulheres com TDM leve e obesidade</p> <p>5 mulheres com TDM grave e obesidade</p>			<p>6 em TDM leve, TDM grave e mulheres controle com obesidade.</p> <p>Uma correlação entre IMC e sTNFR 1 foi encontrada no controle de mulheres com obesidade (<math>r = 0,4451</math>, <math>P = 0,049</math>).</p>	
3 perguntas usadas como indicadores de depressão	1.692 sem e 248 indivíduos com indicativo de depressão	IMC	PCR	Depressão não foi associada ao IMC (OR: 1,08, IC 95% 0,94-1,23) e níveis de PCR (OR: 0,98, IC 95% 0,88-1,08)	Dogan et al., 2011
30-GDS	182 indivíduos mais velhos (pontuação média de 30 GDS de $4,1 \pm 4,4$ )	IMC DEXA	PCR, IL-6 e sIL-6R	<p>Escores de 30 GDS não foram associados a níveis de PCR (<math>r = 0,026</math>), IL-6 (<math>r = -0,006</math>) e sIL-6R (<math>r = 0,035</math>).</p> <p>O IMC foi associado a níveis de PCR (<math>r = 0,320</math>), IL-6 (<math>r = 0,311</math>) e sIL-6R (<math>r = 0,1554</math>) (<math>P &lt; 0,05</math>), mas não com</p>	Valentine et al., 2011

				escores de 30 GDS (r = -0,081).	
15-GDS	133 indivíduos (pontuação média de 15 GDS de $5,4 \pm 3$ )	IMC RCQ	PCR ESR	<p>Pontuações de 15 GDS foram correlacionados com o IMC (r = 0,414), ESR (r = 0,565) e CRP (r = 0,714) (P &lt;0,0001).</p> <p>Na análise multivariada, PCR foi associado com escores de 15 GDS (OR: 7.649, IC 95% 5.178-10.120, P &lt;0,0001), mas não IMC e ESR</p>	Viscogliosi et al., 2013
CES-D	3.299 indivíduos mais velhos (1.581 mulheres com pontuação média CES-D de $3,5 \pm 5,2$ e 1.718 homens com notas médias CES-D de $2,6 \pm 5,1$ )	IMC e abdominal MDCT	PCR ESR	<p>IMC não foi associado aos escores CES-D.</p> <p>Nas mulheres, TAV foi associado a maiores pontuações CES-D (OR: 1.1 95% IC 0.1-2.0, P &lt;0.03) após ajuste para idade, IMC, índice de atividade física e PCR.</p>	Murabito et al., 2013
PHQ-9	128	IMC	PCR	Após a	Rommel

	<p>indivíduos sem depressão mínima</p> <p>116 indivíduos com depressão leve/moderada</p> <p>45 indivíduos com depressão grave</p>			<p>análise ajustada, os níveis de PCR não foram associados a depressão grave (OR: 1,37, P = 0,094) ou depressão moderada (OR: 1,19 P = 0,187) quando comparado a nenhum/mínimo escores de depressão.</p> <p>O IMC estava fortemente associado aos níveis de PCR em indivíduos obesos (OR: 2,20 P = 0,000) quando comparado a indivíduos normais ou com excesso de peso, mesmo após o ajuste.</p>	et al., 2013
IDS-SR	2.850 indivíduos (significativos dos IDS-SR de $21,5 \pm 14,1$ )	IMC	PCR, IL-6 e TNF- $\alpha$	IMC foi associado aos níveis de IDS-SR (b= 0,098) e PCR (b = 0,67), IL-6 (b = 0,87) e TNF- $\alpha$ (b = 0,93)	Van Reedt Dortland et al., 2013

				(P <0,001).  A associação entre os escores IDS-SR e o IMC diminuiu em 31,6% após o ajuste para PCR	
De acordo com o ICD-10 e critérios do DSM-IV	55 controles magros  16 controles com obesidade  55 indivíduos magros com TDM  22 sujeitos com TDM e obesidade	IMC CC	PCR	Obesidade foi mais comum entre os indivíduos com PCR elevado em TDM (P <0,003; V de Cramer = 0,40) e grupos de controle (P <0,033; V de Cramer = 0,31).	Topic et al., 2013
PHQ-9	606 indivíduos com depressão	IMC CC	PCR	Níveis mais elevados de PCR foram associados com maior IMC (r = 0,33, P <0,0001)	Rethorst et al., 2014
SCID HAMD-17 BDI	85 controles magros  121 controle	IMC	IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ .	Níveis mais elevados de IL-5, IL-12, IL-13, GM-CSF, INF- $\gamma$ e TNF- $\alpha$ foram	Schmidt et al., 2014

	<p>s com obesidade</p> <p>40 indivíduos magros com TDM</p> <p>24 indivíduos com TDM e obesidade</p>			<p>encontrados em indivíduos magros com TDM em comparação com controles magra.</p> <p>Níveis mais elevados de IL-5, IL-12, INF-<math>\gamma</math> foram encontrados em indivíduos com e obesidade em comparação com indivíduos controle com obesidade.</p>	
PHQ-9	<p>6.396 homens (5.191 controles, 1.084 depressão mínima/leve e 121 depressão grave)</p> <p>6.610 mulheres (4.733 controles, 1.606 depressão mínima/leve e 271</p>	IMC	PCR	<p>Após o ajuste para o IMC e outras variáveis clínicas, os níveis elevados e moderados de PCR foram significativamente associados à depressão em homens (OR: 3,41 IC 95%: 1,25-9,25 e OR: 1,89 IC 95% 0,77-4,67, respectivamente), mas não</p>	Liu et al., 2014.



	depressão grave)			mulheres.  Ambos sob e excesso de peso, explicaram mais de 40% das diferenças nos níveis de PCR e depressão entre as mulheres.	
SCID MINI HAMD-17 MADRS	28 indivíduos magros sem TDM  21 indivíduos com obesidade e sem TDM  72 indivíduos magros com TDM  64 indivíduos com obesidade e TDM	IMC	CRP, IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17 IFN $\gamma$	Níveis mais elevados de IL-6 e PCR foram encontrados em indivíduos com obesidade e TDM em comparação com indivíduos magros com TDM e controles magra, mas não comparados aos indivíduos controle com obesidade.  Níveis elevados de IL-2 para indivíduos magros e obesos com TDM em comparação com controles sem TDM ( $r = 0,213$ , $P < 0,0001$ ) após ajuste para IMC.	Shelton et al., 2015

Marcadores imunológicos, obesidade e depressão em estudos transversais. Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; BDI: Inventário Beck de Depressão; CED-S: Centro de Estudos Epidemiológicos Escala de Depressão; PCR: proteína C reativa; DSM IV: diagnóstico e Manual Estatístico para Distúrbios Mentais; DISH: Entrevista de depressão e Hamilton estruturado; DXA: absorptiometria de raios-x de dupla energia; ESR: taxa de sedimentação de eritrócitos; 15-GDS: Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens; 30-GDS: Escala de Depressão Geriátrica de 30 itens; GM-CSF: fator estimulante de colônias de macrófagos de granulócitos; HAMD-17: Escala de avaliação de Hamilton de 185 itens para depressão; IDS-SR: 30-item Inventário de Sintomas Depressivos auto-relatório; IL-1 $\beta$ : interleucina-1 $\beta$ ; IL-2: interleucina-2; IL-4: interleucina-4; IL-5: interleucina-5; IL-6: interleucina-6; IL-8: interleucina-8; IL-10: interleucina-10; IL-12: interleucina-12; IL-12p70: interleucina-12p70; IL-13: interleucina-13; IL-17: interleucina-17; IFN $\gamma$ : interferon  $\gamma$ ; CID-10: Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados, 10ª Revisão; MADRS: escala de avaliação de depressão Montgomery-Åsberg; TDM: transtorno depressivo maior; MINI: Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional; MCP-1: Proteína quimiotática de monócitos; MDCT: Tomografia Computadorizada Multi-detector; PHQ: 9-item Questionário de saúde do paciente; SOP: síndrome dos ovários policísticos; SIL-6R: receptor solúvel de Interleucina-6; SCID: entrevista clínica estruturada para o DSM-IV; sTNFR1 e 2: formas solúveis dos receptores TNF- $\alpha$  1 e 2; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral- $\alpha$ ; CC: circunferência da cintura; RCQ relação cintura-quadril; TAV: tecido adiposo visceral.

### 5.3 REVISÃO DE LITERATURA: ESTUDOS LONGITUDINAIS

A Tabela 5 apresenta, em ordem cronológica, seis estudos longitudinais avaliando alterações no IMC, marcadores inflamatórios e sintomas depressivos. A maioria dos estudos longitudinais concluiu que as alterações no IMC foram associadas a uma redução nos escores de depressão no *follow-up*, após a cirurgia bariátrica ou mesmo após a dieta. Em quatro estudos longitudinais, os níveis de PCR pareciam estar mais fortemente associados à depressão e permaneceram significativos mesmo após ajuste para IMC e perda de peso.

Apenas um estudo apontou a IL-6 como o principal fator associado aos escores de depressão, enquanto os níveis de PCR estavam mais relacionados às facetas de ansiedade da escala de neuroticismo. Níveis altos de PCR na primeira avaliação apareceram como fatores preditores de maiores escores de depressão no *follow-up*, e a depressão foi até mesmo associada à recuperação do peso em pacientes após cirurgia

bariátrica. Por outro lado, um estudo recente, que incluiu 4.945 participantes no *follow-up*, encontrou uma associação entre os níveis de PCR e os escores de depressão em pacientes com baixo peso, sugerindo que não só o excesso de peso e a obesidade, mas também o baixo peso podem afetar o sistema imunológico e o comportamento.

Tabela 5. Estudos longitudinais avaliando o IMC, marcadores inflamatórios e sintomas de depressão

Diagnóstico TDM	Grupos	Marcadores Obesidade	Marcadores Imunes	Principais Descobertas	Referências
BDI (15.8±1.3 baseline e 6.8±4.6 no seguimento)	13 mulheres com obesidade baseline e acompanhamento de 1 ano após o bypass Roux-en-Y	IMC	IL-6 e PCR	Reduções significativas nos escores de IL-6, PCR e BDI após a perda de peso.  Análise de correlação mostrou associação significativa entre os escores de BDI diminuídos e a diminuição dos níveis de PCR (r = 0,98; P <0,001) e redução do IMC e diminuição dos níveis de IL-6 (r = 0,87; P = 0,05).	Emery et al., 2007
NEO-PI-R (dimensão da depressão de 16,8±4,3 na)	101 mulheres com obesidade baseline e	IMC	IL-6 e PCR	Níveis elevados de IL-6 associados com a dimensão da depressão do neuroticismo	Capuron et al., 2011

baseline e 15,3±5,2 no seguimento)	70 no seguimento de 1 ano após o bypass Roux-en-Y			<p>baseline, mesmo após ajuste para o IMC (<math>\beta = 0,28</math>, <math>r^2 = 0,05</math>, <math>P &lt; 0,03</math>), (<math>Z = 2,05</math>, <math>p &lt; 0,05</math>).</p> <p>A diminuição do IMC foi significativamente associada à diminuição dos níveis de PCR (<math>R = 0,41</math>, <math>P &lt; 0,001</math>).</p> <p>A diminuição da concentração de PCR entre baseline e o seguimento foi significativamente associada à diminuição dos níveis de IL-6 (<math>R = 0,32</math>, <math>p &lt; 0,05</math>).</p>	
CED-S (1.35±1.81 baseline e 1.23±1.79 após 4 anos de seguimento)	1025 indivíduos com obesidade e 2866 indivíduos magros baseline e após 4 anos de seguimento	IMC	PCR	<p>Obesidade baseline previu altas pontuações depressivas no seguimento (<math>b = 0.218 \pm 0.058</math>; <math>t = 3.78</math>, <math>P &lt; 0.001</math>; <math>\beta = 0.052</math>). Este efeito foi atenuado após o ajuste para os níveis de PCR (<math>b = 0,174 \pm 0,06</math>; <math>t = 2,9</math>, <math>P = 0,004</math>; <math>\beta = 0,042</math>).</p> <p>PCR na linha</p>	Daly, 2013

				<p>de base foram associados de forma independente com os escores de depressão no seguimento (<math>b = 0,034 \pm 0,013</math>; <math>t = 2,67</math>, <math>P = 0,008</math>; <math>\beta = 0,038</math>).</p> <p>PCR explicaram 20% da variação longitudinal relacionada à obesidade nos escores de depressão (<math>Z = 2,64</math>, <math>P = 0,008</math>).</p>	
<p>BDI (<math>7,6 \pm 0,8</math> na linha de base, <math>4,4 \pm 0,6</math> após 2 meses e <math>3,8 \pm 0,7</math> após 6 meses de seguimento)</p>	<p>93 indivíduos na linha de base e 60 após seis meses de intervenção em perda de peso</p>	IMC	PCR	<p>Baixos índices de BDI foram associados a uma redução nos níveis de IMC e PCR após ajuste por sexo, idade, dieta, níveis de atividade e gordura corporal (OR: 0,28, IC 95% 0,06-0,51, <math>P &lt; 0,015</math>).</p>	<p>Perez-Cornago, et al., 2014.</p>
<p>BDI (10 indivíduos com TDM e 50 com escores BDI normais)</p>	<p>60 pacientes obesos na linha de base e seguiu</p>	IMC	PCR, ESR, fibrinogênio e plaquetas	<p>Níveis elevados de PCR e contagem de plaquetas foram correlacionados de forma independente</p>	<p>Nicolau et al., 2017</p>

	mento de 18 meses após o bypass Roux-en-Y			e positiva com os escores de BDI ( $\beta = 0,279 \pm 1,023$ , $P = 0,006$ e $\beta = 0,359 \pm 0,010$ , $P < 0,001$ ).	
CED-S	6091 participantes (1908 com TDM) na linha de base e 4945 após 2 anos	IMC	PCR	Positiva associação entre os níveis séricos de PCR e os escores de depressão no grupo com baixo peso, mas não nos outros grupos de IMC (do peso normal à obesidade) ( $\beta = 0,053$ , IC 95%: 0,023-0,084, $P < 0,001$ )	Qin et al., 2017

Marcadores imunológicos, obesidade e depressão em estudos longitudinais. Abreviaturas: IMC: índice de massa corporal; BDI: Inventário Beck de Depressão; PCR: proteína C reativa; CED-S: Centro de Estudos Epidemiológicos Escala de Depressão; ESR: taxa de sedimentação de eritrócitos; IL-6: interleucina-6; TDM: transtorno depressivo maior; NEO-PI-R: Neuroticismo-Extraversão-Abertura inventário de personalidade; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral- $\alpha$ ;

## 6 DISCUSSÃO

No presente trabalho realizamos um estudo transversal em uma amostra de conveniência para avaliar o perfil inflamatório e os sintomas de depressão e ansiedade em pacientes eutróficos, comparando com pacientes com sobrepeso/obesidade. Além disso, avaliamos os dados clínicos da literatura relacionando IMC, sintomas depressivos e alterações no perfil inflamatório.

Com relação ao estudo clínico transversal conduzido no presente trabalho incluindo 36 indivíduos, observamos alterações nos níveis de PCR nos indivíduos com sobrepeso/obesidade quando comparado aos indivíduos eutróficos. Além disso, os níveis de PCR foram associados positivamente ao IMC e ao percentual de gordura corporal. Com relação às variáveis clínicas, observamos que os indivíduos com sobrepeso/obesidade apresentaram aumento no percentual de gordura corporal, nos níveis de insulina e nos índices HOMA-IR e HOMA-B, reafirmando a relação entre resistência à insulina e sobrepeso/obesidade (POLSKY et al., 2015; LEE et al., 2014; KAHN et al., 2006).

Contudo, com relação ao cortisol matinal, observamos uma redução significativa nos níveis de cortisol nos indivíduos com sobrepeso/obesidade quando comparado aos indivíduos eutróficos. Embora a maior parte dos estudos aponte para a obesidade como uma condição associada à hiperatividade do eixo HPA (PASQUALI et al., 1993; RODRIGUEZ et al., 2015), esta relação é complexa e bastante heterogênea (RODRIGUEZ et al., 2015). Alguns autores sugerem que a obesidade provoca alterações no padrão de secreção do cortisol (DUCLOS et al., 1999; 2001) e uma redução nos níveis matinais de cortisol em indivíduos obesos foi observada em diferentes estudos (TRAVISON et al., 2007; PRAVEEN et al., 2011). De fato, estudos que utilizaram medidas de cortisol urinário por 24 horas ou medidas de níveis de cortisol após estimulação relataram maior secreção de cortisol na obesidade (STRAIN et al., 1982; PASQUALI et al., 1993). Isso pode ser devido a uma alteração no eixo HPA na obesidade, resultando em uma redução da variação diurna normal nos níveis de cortisol, com menores níveis de cortisol matinal e maiores níveis de cortisol no período da noite (ROSMOND et al., 1998). Outra explicação poderia ser a

maior depuração metabólica do cortisol encontrada na obesidade (ANDREW et al., 1999).

No presente estudo não observamos uma relação entre o IMC, percentual de gordura corporal e relação cintura/quadril e os sintomas depressivos, avaliados pelo BDI. Além disso, estas medidas e inferências de composição corporal também não foram associadas a presença de traços de ansiedade ou a um episódio ansioso, avaliados pela escala da IDATE estado e IDATE traço. Contudo, cabe ressaltar que nossa amostra contém um número pequeno de indivíduos e que a média dos escores do BDI foi relativamente baixa demonstrando que esta população apresentava poucos sintomas de depressão (escores maiores que 13 no BDI são considerados indicativos de depressão).

Por outro lado, no presente estudo os escores do BDI foram positivamente correlacionados com os níveis de PCR, mas não com os níveis de cortisol. Contudo, a razão cortisol/PCR foi inversamente associada ao IMC e aos sintomas de depressão, mesmo após o ajuste pelas variáveis confundidores. Conforme demonstrado por Suarez et al. (2015), a razão cortisol/PCR foi inversamente correlacionada aos escores da Escala Hamilton de Depressão, especialmente em mulheres. Contudo essa é a primeira vez que este parâmetro é correlacionado com o IMC. A razão cortisol/PCR pode ser um importante marcador para designar falhas nos mecanismos de retroinibição operados pelo eixo HPA sobre o sistema imune (SUAREZ et al., 2015). De fato, mediadores inflamatórios, como a IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 e TNF- $\alpha$  são capazes de estimular o eixo HPA e aumentar a liberação CRH e cortisol (PARIANTE, 2017). Por outro lado, o cortisol atuaria inibindo a resposta inflamatória. Como medida, a relação cortisol/PCR pode integrar informações sobre a desregulação de dois sistemas implicados na patofisiologia do TDM e na obesidade, o endócrino e o imune. Assim, no presente estudo, inflamação acompanhada de liberação insuficiente de cortisol pode sugerir um estado de resistência ou disfunção na comunicação entre estes dois sistemas. Em algumas condições as células imunológicas periféricas podem apresentar um estado de resistência aos efeitos do cortisol e a supressão da resposta inflamatória ou mesmo o controle do eixo HPA pelas citocinas inflamatórias é reduzido, gerando um ciclo vicioso (DE KLOET et al., 2005; PARIANTE, 2017). Isso já foi demonstrado em pacientes com doenças inflamatórias crônicas e também com



algumas características comportamentais associadas ao TDM (SUAREZ et al., 2015). No presente estudo, a razão cortisol/PCR foi negativamente associada com IMC e com escores de depressão, mas não com os escores nas escalas de ansiedade, demonstrando que esta resposta parece específica para os sintomas de humor.

De acordo com os dados transversais, quatro estudos, incluindo um total de 16.837 indivíduos, mostraram que os sintomas de depressão podem ter um impacto maior do que o IMC na inflamação periférica. Ladwig et al. (2003) usaram uma subescala de auto-avaliação da lista de verificação de sintomas afetivos de von Zerssen para avaliar os sintomas depressivos e os indivíduos foram divididos de acordo com a presença de sintomas depressivos em escore depressivo baixo, moderado, alto e de acordo com o IMC em indivíduos sem obesidade (IMC inferior a 30 kg/m<sup>2</sup>) e com obesidade (IMC igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>). Dixon et al. (2008) usaram o BDI em uma população de indivíduos com obesidade (variação de IMC de 31 a 91 kg/m<sup>2</sup>) e dentro da faixa de depressão moderada (pontuação média de BDI de 17,0 ± 9,0). Em ambos os trabalhos, a depressão foi associada positivamente ao IMC e aos níveis elevados PCR. Além disso, os escores de depressão permaneceram significativamente associados aos níveis mais elevados de PCR, mesmo depois de terem sido ajustados pelo IMC, sugerindo uma forte influência dos sintomas depressivos nos níveis periféricos de PCR. Curiosamente, usando um questionário auto-administrado (PHQ-9), Liu et al. (2014) classificaram os indivíduos com depressão mínima a leve (pontuação entre 5-14) e depressão moderada a grave (pontuação superior a 15) para demonstrar que os níveis de PCR permaneceram positivamente associados à gravidade da depressão em homens, mas não em mulheres, após serem ajustados para o IMC em indivíduos com baixo peso, peso normal, excesso de peso e obesidade. Além disso, Viscogliosi et al (2012), usando a Escala de Depressão Geriátrica de 15 itens (GDS), mostraram que o IMC estava associado aos sintomas depressivos, pior função cognitiva e níveis elevados de PCR em indivíduos idosos com um IMC médio de 27,8 ± 3,4. Além disso, os níveis de PCR permaneceram significativamente associados aos sintomas depressivos mesmo após o ajuste para o IMC. No entanto, os sujeitos deste estudo apresentaram escores de 5,4±3, que são

considerados normais ou baixa probabilidade de depressão. Assim, esses estudos iniciais observaram uma associação positiva entre IMC e os escores de depressão usando diferentes escalas, com depressão sendo o principal fator de variabilidade nos níveis de PCR quando comparado ao IMC. De fato, já foi demonstrado que episódios frequentes de depressão exercem um aumento mais robusto nos níveis de PCR quando comparados a um único episódio (COPELAND et al., 2012).

Por outro lado, sete estudos, incluindo um total de 9.421 indivíduos, apontaram na direção oposta, sugerindo que o IMC é o principal fator que contribui para a inflamação sistêmica em pacientes. Na verdade, estima-se que o tecido adiposo branco contribua para cerca de 30% dos níveis circulantes de IL-6, com o tecido adiposo branco visceral produzindo níveis mais elevados de IL-6 em comparação com o tecido adiposo subcutâneo (FRIED et al., 1998). Clinicamente, os níveis plasmáticos de IL-6 foram positivamente correlacionados com a obesidade em populações humanas, e é possível que o aumento da secreção de IL-6 em condições de obesidade contribua para a disfunção metabólica (FRIED et al., 1998). Os níveis elevados de IL-6, por sua vez, induzem a liberação hepática de PCR, frequentemente elevada em indivíduos obesos (FANTUZZI, 2005). Miller et al. (2002) demonstraram que os indivíduos diagnosticados com depressão menor ou TDM apresentaram IMC significativamente maior em comparação com indivíduos controle, e o IMC estava positivamente relacionado a níveis elevados de PCR e IL-6, mas não estava relacionado à IL-1 $\beta$ . Neste estudo, o diagnóstico foi realizado utilizando uma entrevista clínica e a Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). A depressão representou 4% e 7% da quantidade de variação nos níveis de IL-6 e PCR, respectivamente. No entanto, quando a relação entre depressão e inflamação foi ajustada para o IMC, as variações nos níveis de IL-6 e PCR encontradas foram fortemente atenuadas (1% para ambos os marcadores). Em um estudo com 2.850 indivíduos, níveis aumentados de PCR, mas não de IL-6 ou TNF- $\alpha$ , foram associados à obesidade e sintomas depressivos, conforme avaliado por um inventário auto-aplicado de sintomatologia depressiva (IDS-R) (pontuação média de 21,5 $\pm$ 14,1, considerado depressão leve). A associação entre depressão e IMC diminuiu 31,6% após o ajuste para os níveis de PCR, reforçando a interação recíproca entre esses fatores (VAN REEDT

DORTLAND et al., 2013). No estudo de Rommel et al. (2013) usando o Questionário de Saúde do Paciente de 9 itens (PHQ-9), os indivíduos tiveram uma pontuação média de 5 pontos, com pontuações de 5-9 sendo consideradas depressão menor. Neste trabalho, a depressão não foi associada à PCR aumentada após o ajuste do IMC, e a obesidade permaneceu o maior preditor absoluto de altos níveis de PCR (ROMMEL et al., 2013). Em outro estudo, uma amostra de 76 pacientes com TDM recorrente e 72 controles foi avaliada usando uma entrevista clínica de acordo com o DSM-IV. Pacientes com TDM recorrente apresentaram níveis elevados de PCR. No entanto, a obesidade foi mais freqüente em pacientes com níveis de PCR acima de 5 mg/L, independentemente do diagnóstico de TDM (TOPIC et al., 2013). Além disso, em um estudo avaliando apenas indivíduos com depressão (escores de PHQ-9 superiores a 10, depressão moderada), níveis elevados de PCR foram associados ao aumento do IMC. No entanto, este estudo não possuía um grupo controle apropriado para analisar se os indivíduos com obesidade possuíam altos níveis de marcadores inflamatórios periféricos quando comparados com indivíduos eutróficos e não mediram os níveis de PCR (RETHORST et al., 2014).

Apenas dois estudos realizaram análises inflamatórias mais completas em pacientes com obesidade e depressão (SCHMIDT et al., 2014; SHELTON et al., 2015). Ambos os estudos utilizaram os mesmos instrumentos clínicos para realizar o diagnóstico de TDM, incluindo a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Intenacional (MINI), a Escala Hamilton de Depressão (HDRS), o BDI e a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV (SCID). Schmidt et al. (2014) avaliou 270 indivíduos com uma média de BDI de  $26,86 \pm 11,80$  (depressão moderada) e mostrou que, em pacientes eutróficos, a depressão estava associada a níveis séricos mais elevados de interleucina-5 (IL-5), interleucina-12 (IL-12), interleucina-13 (IL-13), fator de estimulação de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Dentro do grupo de indivíduos com obesidade, os níveis de IL-5, IL-12 e INF- $\gamma$  foram significativamente elevados nos indivíduos que também possuíam TDM em comparação com indivíduos sem diagnóstico de TDM (escores do BDI médios de  $8,14 \pm 8,17$ ) (SCHMIDT et al., 2014). Além disso, níveis elevados de IL-6 e PCR foram encontrados em indivíduos com obesidade e TDM

quando comparados com indivíduos magros com ou sem TDM em um estudo que incluiu 135 pacientes com TDM e 50 controles (os escores de depressão não foram mencionados no estudo) (SHELTON et al., 2015). Estes resultados sugerem um forte papel da obesidade como fonte de variação nos níveis de IL-6 e PCR. Por outro lado, os autores encontraram altos níveis de IL-2 em indivíduos com TDM, independentemente do IMC. Além disso, não foram encontradas alterações em outros marcadores inflamatórios, incluindo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17 e IFN- $\gamma$  (SHELTON et al., 2015).

Outros cinco estudos, incluindo um total de 5.569 indivíduos, não encontraram associação entre a inflamação sistêmica e os escores de depressão. Em mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP), uma condição geralmente associada a alterações endócrinas e metabólicas, como o aumento do IMC, os níveis de PCR, IL-6 e leucócitos foram significativamente associados ao IMC. Além disso, o IMC ( $23,6 \pm 0,7$  kg/m<sup>2</sup> em mulheres controle e  $29,6 \pm 1,0$  kg/m<sup>2</sup> em mulheres com SOP) foi responsável por quase 50% da variação nos níveis de PCR, mas não foi encontrada associação entre os escores de depressão e marcadores inflamatórios. No entanto, é importante ressaltar que os escores do BDI foram mínimos nesta população (valores médios de  $10,1 \pm 1,0$  para mulheres com SOP e  $5,9 \pm 1,4$  para controles, uma pontuação total de 0-13 é considerada na faixa mínima) (BENSON et al., 2008). Um resultado semelhante também relatou a falta de associação entre os níveis de depressão, IMC e PCR em uma população de 1.940 indivíduos (DOĞAN et al., 2011). Neste estudo, o IMC médio foi de 31,2 para as mulheres controle,  $31,3 \pm 5,6$  para mulheres com depressão,  $28,2 \pm 3,4$  para homens controle e  $27,8 \pm 4,1$  para homens com depressão. No entanto, os sintomas depressivos foram avaliados utilizando alguns indicadores do transtorno e não usando um instrumento validado, o que reduz a força dos achados. Além disso, em um estudo de Valentine et al. (2011) com indivíduos idosos, o IMC foi positivamente associado aos marcadores inflamatórios PCR, IL-6 e receptor de IL-6 solúvel (sIL-6R). No entanto, os escores de depressão não foram significativamente relacionados ao IMC ou níveis de PCR, IL-6 e sIL-6R nesta amostra. Neste estudo, os indivíduos também apresentaram escores muito baixos na escala de depressão

geriátrica ( $4,1 \pm 4,4$  com uma pontuação total de 0-9 sendo considerada ausência/depressão mínima) e foram classificados principalmente como indivíduos não deprimidos. Murabito, et al. (2013) obtiveram resultado similar após analisar indivíduos com pontuações muito baixas no CES-D, que é uma escala auto-aplicada desenvolvida pelo Centro de Estudos Epidemiológicos (escores CES-D de  $3,5 \pm 5,2$  para mulheres e  $2,6 \pm 5,1$  para homens e IMC de  $27,0 \pm 5,8$  para mulheres e  $28,4 \pm 4,5$  para homens). Nesta escala, escores de 16 ou mais são utilizados para identificar indivíduos em risco de depressão clínica. Contudo, neste estudo não foram encontradas associações entre o IMC e os escores de depressão na população idosa. No entanto, a quantidade de tecido adiposo visceral foi positivamente associada com os escores de depressão na escala, mesmo depois de ajustar pela idade, níveis de PCR e atividade física. Assim, esses resultados sugerem que a avaliação da composição corporal pode ser um parâmetro mais preciso, especialmente em populações que não atendem aos critérios diagnósticos completos de um episódio de TDM. Finalmente, no estudo de Olszanecka-Glinianowicz et al (2009), os sujeitos foram divididos em três grupos: sem depressão (escores no BDI de  $6,1 \pm 3,0$  pontos), indivíduos com depressão leve (escores no BDI superiores a 14 pontos) e sujeitos com depressão grave (escores no BDI superior a 29 pontos). Neste estudo, não foram encontradas diferenças nos níveis de IL-6 ou TNF- $\alpha$  em mulheres com obesidade (IMC de  $37,9 \pm 5,5$  kg/m<sup>2</sup>) sem diagnóstico de TDM, com TDM leve ou com TDM grave.

De acordo com os dados longitudinais, o primeiro artigo foi um estudo piloto que incluiu 13 mulheres submetidas à cirurgia bariátrica, com obesidade e depressão leve de acordo com os escores de BDI. Neste estudo, verificou-se que a perda de peso está associada a uma redução nos escores de BDI e com uma diminuição significativa nos níveis periféricos de PCR e IL-6 após um ano. As análises de correlação demonstraram que a redução nos escores do BDI foi associada a redução nos níveis de PCR, enquanto que as reduções de IMC foram mais fortemente associadas à diminuição dos níveis de IL-6 (EMERY et al., 2007). No estudo de Capuron et al. (2011), o IMC registrado antes da cirurgia foi correlacionado positivamente com os níveis de IL-6 e PCR e níveis mais altos de IL-6 foram associados a pontuações mais altas na dimensão da depressão do Inventário de

Personalidade (NEO-PI-R, *Neuroticismo-Extraversão-Openness Personality Inventory*), mesmo depois de ter sido ajustado para o IMC. A avaliação longitudinal mostrou que a cirurgia bariátrica induziu uma perda de peso significativa, que se correlacionou com níveis reduzidos de PCR e IL-6 após um ano. No entanto, a redução nos níveis de PCR entre a avaliação anterior à cirurgia e na avaliação um ano após a cirurgia foi significativamente associada à diminuição da pontuação na faceta de ansiedade do neuroticismo, mas não nos escores de depressão. No entanto, é importante ressaltar que este instrumento é um inventário de personalidade que examina traços de personalidade e não sintomas de depressão. Em outro estudo, 60 pacientes bariátricos foram avaliados apenas uma vez, pelo menos 18 meses após a cirurgia. O IMC pré-operatório médio diminuiu de  $48,4 \pm 7,5 \text{ kg/m}^2$  para  $33,7 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$  18 meses após a cirurgia bariátrica e 10 pacientes foram considerados deprimidos, com escores de BDI superiores a 16 pontos. Os pacientes com depressão, mesmo após perda de peso significativa, apresentaram níveis mais altos de plaquetas e PCR do que os pacientes sem depressão, de forma independente do IMC (NICOLAU et al., 2017). Estes resultados sugerem que, apesar da perda significativa de peso, os níveis de PCR são mais elevados quando associados à depressão. Também é importante ressaltar que a porcentagem de pacientes com recuperação de peso foi maior entre os indivíduos com depressão do que entre indivíduos sem depressão (NICOLAU et al., 2017).

As associações longitudinais entre IMC, marcadores inflamatórios e depressão também foram avaliadas em uma coorte de 3.891 participantes ao longo de 4 anos de seguimento (DALY, 2013). Na primeira avaliação, a obesidade foi associada a maiores escores de depressão na escala auto-aplicada CED-S. Esta população apresentou escores de depressão muito baixos e foi composta principalmente por indivíduos não deprimidos. No entanto, os níveis de PCR na primeira avaliação foram independentemente associados com os escores de depressão na avaliação após 4 anos, sugerindo que a presença de inflamação crônica de baixo grau é um fator preditor de depressão em indivíduos obesos (DALY., 2013). Um estudo longitudinal com dieta para induzir perda de peso mostrou ainda uma redução na gravidade da depressão (avaliada pelo BDI) associada a reduções no IMC e níveis de PCR, mesmo após o ajuste por

sexo, idade, dieta, níveis de atividade e gordura corporal. Nessa população, os escores do BDI foram muito baixos (PEREZ-CORNAGO et al., 2014). Finalmente, em uma população Chinesa, as avaliações transversais e longitudinais mostraram associações positivas entre níveis elevados de PCR e maiores escores de depressão na escala CED-S em indivíduos com baixo peso, mas não em indivíduos com peso normal ou obesos (QIN et al., 2017). Estudos longitudinais adicionais são urgentemente necessários para reforçar esses achados e avaliar outras moléculas potenciais envolvidas na inflamação.



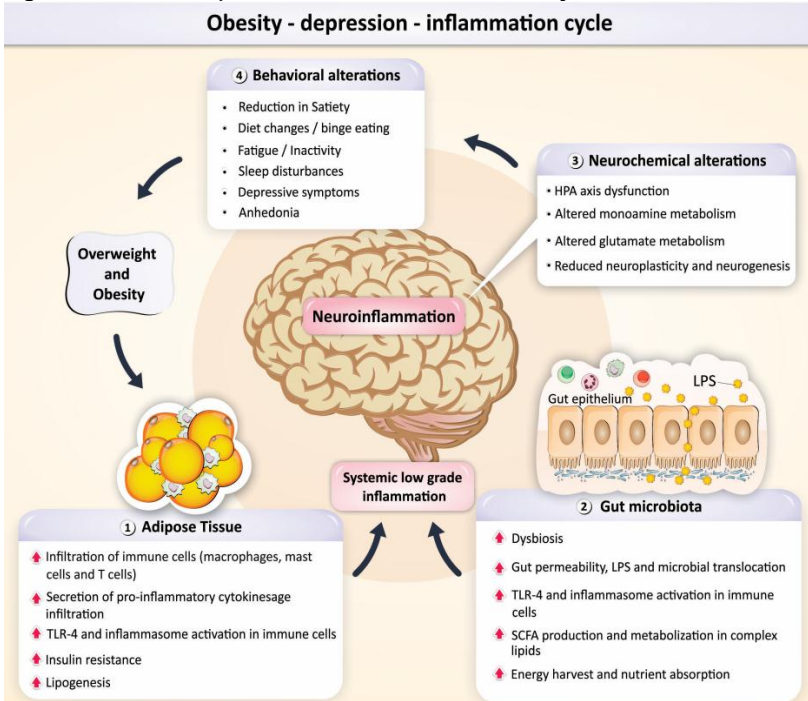


## 7 CONCLUSÕES, LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

A presença de inflamação é uma característica comum subjacente à maioria das formas de transtornos psiquiátricos e distúrbios metabólicos, incluindo o TDM e a obesidade. Durante uma resposta imune normal, a inflamação e as mudanças comportamentais adaptativas continuam apenas por tempo limitado. No entanto, se estas respostas se tornam exageradas ou prolongadas, elas podem comprometer a função encefálica, levando ao comprometimento cognitivo em vez de distúrbios de memória transitórios, sintomas depressivos em vez de um humor reduzido e levando a transtornos psiquiátricos ao invés do comportamento relacionado à doença (DANTZER et al., 2008; CASTANON et al., 2014; KAUFMANN et al., 2017).

Essas alterações podem ter um impacto adicional nas diferentes regiões cerebrais envolvidas na regulação de comportamentos complexos, como no controle de ingestão e saciedade, desequilíbrio energético, cognição e humor, que contribuem para inatividade, ganho de peso e alterações metabólicas profundas (MARKOWITZ et al., 2008). Essas alterações corroboram com o ciclo depressão-obesidade-inflamação resultando em um padrão cíclico de co-ocorrência conforme demonstrado na Figura 2.

Figura 2. Ciclo depressão-obesidade-inflamação



Legenda: 1) O acúmulo de tecido adiposo branco gera uma resposta inflamatória local que inclui infiltração de células imunes, ativação de receptores TLR-4 seguida da secreção de mediadores pró-inflamatórios por células imunes e adipócitos, aumento da resistência à insulina e lipogênese. 2) A obesidade e a depressão estão associadas a alterações na microbiota intestinal, aumentando a permeabilidade intestinal e o vazamento de produtos microbianos como o LPS, capazes de induzir a ativação de células imunes e inflamação. Além disso, os SCFA extravazados podem ser encaminhados para lipogênese hepática e formação de lipídeos complexos, potencializando a obtenção e armazenamento de energia da dieta. 3) Todos estes processos podem induzir a inflamação sistêmica de baixo grau frequentemente observada em pacientes obesos e em pacientes com TDM. Os mediadores inflamatórios periféricos podem acessar o SNC através de transportadores, através de uma disfunção da BHE ou mesmo por ativação de nervos aferentes periféricos, causando neuroinflamação. Uma vez no SNC, as citocinas inflamatórias podem afetar várias funções neuroquímicas, incluindo o metabolismo das monoaminas, o metabolismo do glutamato, a regulação do eixo HPA, a neuroplasticidade e a neurogênese. 4) Estas mudanças ocorrem em várias regiões encefálicas envolvidas na regulação de diferentes aspectos comportamentais, incluindo consumo de alimentos e

saciedade; mecanismos de prazer e recompensa; e níveis de energia, regulação do sono e humor. As disfunções nesses comportamentos são freqüentemente observadas em pacientes com obesidade e em pacientes com TDM, potencializando ainda mais inatividade e aumento de peso. *Abreviações: ácidos graxos de cadeia curta (SCFA); barreira hematoencefálica (BHE); eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA); transtorno depressivo maior (TDM); receptores do Tipo Toll-4 (TLR-4); sistema nervoso central (SNC); lipopolissacarídeo (LPS); Fonte: A autora*

Existem vários mecanismos que ligam a obesidade e os episódios depressivos à propagação da inflamação sistêmica de baixo grau (Figura 2). Do ponto de vista epidemiológico, parece que a inflamação contribui tanto para a obesidade quanto para os sintomas de depressão. Níveis elevados de IL-6 e PCR são os achados mais consistentes associados a essas condições. A maioria dos estudos selecionados apontou para um papel mais forte da obesidade na inflamação sistêmica de baixo grau observada em pacientes com obesidade ou sobrepeso em comparação com sintomas de depressão sozinhos. No entanto, os estudos nos quais os níveis de PCR permaneceram associados ao TDM mesmo após a correção para o IMC recrutaram um grande número de indivíduos. Nos dados longitudinais, as alterações no IMC foram associadas a uma redução nos escores de depressão e na inflamação no *follow-up* após a cirurgia bariátrica ou após a dieta. No entanto, em quatro estudos longitudinais, níveis elevados de PCR foram associados com a depressão mesmo após ajuste para IMC e perda de peso. Além disso, no estudo longitudinal de Nicolau et al. (2017), pacientes com depressão apresentaram maior prevalência de recuperação de peso após a cirurgia bariátrica, apoiando ainda mais o padrão de co-ocorrência na obesidade, depressão e inflamação.

No nosso estudo, o sobrepeso/obesidade não foi associado aos sintomas depressivos ou ansiosos. Nossos resultados mostram que o IMC está associado com inflamação e alterações nos níveis de cortisol matinal. Por outro lado, os sintomas depressivos (mínimos) observados neste estudo foram associados apenas à inflamação periférica, e não a alterações no cortisol matinal. Contudo, pela avaliação da razão cortisol/PCR podemos sugerir que tanto o sobrepeso/obesidade quanto os sintomas depressivos estão independentemente associados a uma desregulação endócrina e imune. Nosso estudo apresenta

limitações que devem ser consideradas, incluindo o pequeno número amostral, o fato da amostra não ser de base populacional, a avaliação de apenas uma medida de cortisol, bem como a ausências de mediadores pró- e anti-inflamatórios. Contudo, é importante ressaltar apesar da obesidade e dos sintomas depressivos poderem ocorrer de forma independente, como comorbidades eles estão associados a um pior prognóstico, pior resposta ao tratamento e custos econômicos mais elevados.

Por fim, para melhor compreensão dos mecanismos comuns entre o TDM e a obesidade, os estudos clínicos futuros devem se concentrar em esforços estratégicos para coletar novos dados e melhorar ou padronizar métodos para avaliação e diagnóstico de depressão (e outras alterações comportamentais). Além disso, os estudos devem analisar a composição corporal e o perfil inflamatório completo dos indivíduos, incluindo os níveis de citocinas anti-inflamatórias. Essas abordagens são essenciais para a caracterização da heterogeneidade destas doenças e para o desenvolvimento de estratégias farmacológicas e/ou não farmacológicas destinadas a quebrar o padrão cíclico de co-ocorrência observada em pacientes com obesidade e TDM.

## REFERÊNCIA

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013.
- ANDREWS, Robert C.; WALKER, Brian R. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical science*, v. 96, n. 5, p. 513-523, 1999.
- APOSTOLOPOULOS, Vasso et al. The complex immunological and inflammatory network of adipose tissue in obesity. *Molecular nutrition & food research*, v. 60, n. 1, p. 43-57, 2016.
- ARONNE, Louis J. Epidemiology, morbidity, and treatment of overweight and obesity. *The Journal of clinical psychiatry*, 2001.
- BÄCKHED, Fredrik et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 101, n. 44, p. 15718-15723, 2004.
- BENSON, S. et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain, behavior, and immunity*, v. 22, n. 2, p. 177-184, 2008.
- BOUTAGY, Nabil E. et al. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant?. *Biochimie*, v. 124, p. 11-20, 2016.
- BRASIL. *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília, 2017.
- Brites, Dora; FERNANDES, Adelaide. Neuroinflammation and depression: microglia activation, extracellular microvesicles and microRNA dysregulation. *Frontiers in cellular neuroscience*, v. 9, p. 476, 2015.
- CAMERON, A. J.; MAGLIANO, D. J.; SÖDERBERG, Stefan. A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases,

diabetes and mortality. *Obesity Reviews*, v. 14, n. 1, p. 86-94, 2013.

CANFORA, Emanuel E.; JOCKEN, Johan W.; BLAAK, Ellen E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 11, n. 10, p. 577, 2015.

CAPURON, L. et al. Relationship between adiposity, emotional status and eating behaviour in obese women: role of inflammation. *Psychological medicine*, v. 41, n. 7, p. 1517-1528, 2011.

CASTANON, Nathalie; LASSELIN, Julie; CAPURON, Lucile. Neuropsychiatric comorbidity in obesity: role of inflammatory processes. *Frontiers in endocrinology*, v. 5, p. 74, 2014.

CATTELL, Raymond B.; SCHEIER, Ivan H. The meaning and measurement of neuroticism and anxiety. 1961.

COPELAND, William E. et al. Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a prospective analysis. *Biological psychiatry*, v. 71, n. 1, p. 15-21, 2012.

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

DALY, Michael. The relationship of C-reactive protein to obesity-related depressive symptoms: A longitudinal study. *Obesity*, v. 21, n. 2, p. 248-250, 2013.

DANTZER, Robert et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature reviews neuroscience*, v. 9, n. 1, p. 46, 2008.

DE KLOET, E. Ron; JOËLS, Marian; HOLSBOER, Florian. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 6, n. 6, p. 463, 2005.

DEMYTTENAERE, Koen; DE FRUYT, Jürgen. Getting what you ask for: on the selectivity of depression rating scales. *Psychotherapy and psychosomatics*, v. 72, n. 2, p. 61-70, 2003.

DIXON, John B. et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Jama*, v. 299, n. 3, p. 316-323, 2008.

DOĞAN, Yüksel et al. Depressive symptoms in a general population: associations with obesity, inflammation, and blood pressure. *Cardiology research and practice*, v. 2011, 2011.

DOWLATI, Yekta et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological psychiatry*, v. 67, n. 5, p. 446-457, 2010.

DUCLOS, M. et al. Abdominal obesity increases overnight cortisol excretion. *Journal of endocrinological investigation*, v. 22, n. 6, p. 465-471, 1999.

DUCLOS, M. et al. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clinical endocrinology*, v. 55, n. 4, p. 447-454, 2001.

EMERY, Charles F. et al. Gastric bypass surgery is associated with reduced inflammation and less depression: a preliminary investigation. *Obesity surgery*, v. 17, n. 6, p. 759-763, 2007.

ENGIN, Atilla. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. In: *Obesity and Lipotoxicity*. Springer, Cham, 2017. p. 1-17.

FANTUZZI, Giamila. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 115, n. 5, p. 911-919, 2005.

FRIED, Susan K.; BUNKIN, Dove A.; GREENBERG, Andrew S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 83, n. 3, p. 847-850, 1998.

GOOSSENS, Chloë et al. Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness.

Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, v. 8, n. 1, p. 89-101, 2017.

GREENBERG, Paul E. et al. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). The Journal of clinical psychiatry, v. 76, n. 2, p. 155-162, 2015.

HOTAMISLIGIL, Gökhan S. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ -and obesity-induced insulin resistance. Science, v. 271, n. 5249, p. 665-670, 1996.

HOTAMISLIGIL, Gökhan S. Inflammation and metabolic disorders. Nature, v. 444, n. 7121, p. 860, 2006.  
IANTORNO, M. et al. Obesity, inflammation and endothelial dysfunction. J Biol Regul Homeost Agents, v. 28, n. 2, p. 169-76, 2014.

IRWIN, Michael R.; COLE, Steven W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. Nature Reviews Immunology, v. 11, n. 9, p. 625, 2011.

JACKSON, Andrew S.; POLLOCK, Michael L. Generalized equations for predicting body density of men. British journal of nutrition, v. 40, n. 3, p. 497-504, 1978.

KAHN, Steven E.; HULL, Rebecca L.; UTZSCHNEIDER, Kristina M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Nature, v. 444, n. 7121, p. 840, 2006.

KAUFMANN, Fernanda N. et al. NLRP3 inflammasome-driven pathways in depression: clinical and preclinical findings. Brain, behavior, and immunity, v. 64, p. 367-383, 2017.

KELLY, John R. et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. Journal of psychiatric research, v. 82, p. 109-118, 2016.

KRISHNAN, Vaishnav; NESTLER, Eric J. The molecular neurobiology of depression. Nature, v. 455, n. 7215, p. 894, 2008.



KUPFERBERG, Aleksandra; BICKS, Lucy; HASLER, Gregor. Social functioning in major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 69, p. 313-332, 2016.

LADWIG, Karl-Heinz et al. Influence of depressive mood on the association of CRP and obesity in 3205 middle aged healthy men. *Brain, behavior, and immunity*, v. 17, n. 4, p. 268-275, 2003.

LANQUILLON, S. et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, v. 22, n. 4, p. 370-379, 2000.

LEE, Byung-Cheol; LEE, Jongsoo. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, v. 1842, n. 3, p. 446-462, 2014.

LIU, Yuexing et al. Association between C-reactive protein and depression: modulated by gender and mediated by body weight. *Psychiatry research*, v. 219, n. 1, p. 103-108, 2014.

LUPPINO, Floriana S. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*, v. 67, n. 3, p. 220-229, 2010.

MAES, Michael et al. Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of affective disorders*, v. 34, n. 4, p. 301-309, 1995.

MARKOWITZ, Sarah; FRIEDMAN, Michael A.; ARENT, Shawn M. Understanding the relation between obesity and depression: causal mechanisms and implications for treatment. *Clinical Psychology: Science and Practice*, v. 15, n. 1, p. 1-20, 2008.

MATTHEWS, D. R. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, v. 28, n. 7, p. 412-419, 1985.

MCNELIS, Joanne C.; OLEFSKY, Jerrold M. Macrophages, immunity, and metabolic disease. *Immunity*, v. 41, n. 1, p. 36-48, 2014.

MILLER, Andrew H.; MALETIC, Vladimir; RAISON, Charles L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological psychiatry*, v. 65, n. 9, p. 732-741, 2009.

MILLER, Laura J. Postpartum depression. *Jama*, v. 287, n. 6, p. 762-765, 2002.

MURABITO, Joanne M. et al. Depressive symptoms are associated with visceral adiposity in a community-based sample of middle-aged women and men. *Obesity*, v. 21, n. 8, p. 1713-1719, 2013.

NG, Marie et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014.

NICOLAU, Joana et al. Effects of depressive symptoms on clinical outcomes, inflammatory markers and quality of life after a significant weight loss in a bariatric surgery sample. *Nutricion hospitalaria*, v. 34, n. 1, 2017.

OLSZANECKA-GLINIANOWICZ, Magdalena et al. Depression in obese persons before starting complex group weight-reduction programme. *International Journal of Social Psychiatry*, v. 55, n. 5, p. 407-413, 2009.

PARIANTE, Carmine M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. *European neuropsychopharmacology*, v. 27, n. 6, p. 554-559, 2017.

PASQUALI, Renato et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 77, n. 2, p. 341-346, 1993.

PATTEN, Scott B. et al. Major depression in Canada: what has changed over the past 10 years?. *The Canadian Journal of Psychiatry*, v. 61, n. 2, p. 80-85, 2016.

PEREZ-CORNAGO, Aurora et al. Effect of dietary restriction on peripheral monoamines and anxiety symptoms in obese subjects with metabolic syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, v. 47, p. 98-106, 2014.

POLSKY, Sarit; ELLIS, Samuel L. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, v. 22, n. 4, p. 277-282, 2015.

PRAVEEN, Edavan P. et al. Morning cortisol is lower in obese individuals with normal glucose tolerance. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, v. 4, p. 347, 2011.

QIN, Tingting et al. Body mass index moderates the relationship between C-reactive protein and depressive symptoms: evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Scientific reports*, v. 7, p. 39940, 2017.

RETHORST, Chad D.; BERNSTEIN, Ira; TRIVEDI, Madhukar H. Inflammation, obesity and metabolic syndrome in depression: Analysis of the 2009–2010 National Health and Nutrition Survey (NHANES). *The Journal of clinical psychiatry*, v. 75, n. 12, p. e1428, 2014.

RODRIGUEZ, Angela C. Incollingo et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, v. 62, p. 301-318, 2015.

ROMMEL, John et al. Effect of body mass index, physical activity, depression, and educational attainment on high-sensitivity C-reactive protein in patients with atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*, v. 111, n. 2, p. 208-212, 2013.

ROSEN, Evan D.; SPIEGELMAN, Bruce M. What we talk about when we talk about fat. *Cell*, v. 156, n. 1-2, p. 20-44, 2014.

ROSMOND, Roland; DALLMAN, Mary F.; BJÖRNTORP, Per. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 83, n. 6, p. 1853-1859, 1998.

RUIZ, Armando Guerra et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels and liver TNF-alpha gene expression in obese patients: evidence for the potential role of endotoxin in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Obesity surgery*, v. 17, n. 10, p. 1374, 2007.

SCHMIDT, Frank M. et al. Cytokine levels in depressed and non-depressed subjects, and masking effects of obesity. *Journal of psychiatric research*, v. 55, p. 29-34, 2014.

SHELTON, Richard C. et al. The pro-inflammatory profile of depressed patients is (partly) related to obesity. *Journal of psychiatric research*, v. 70, p. 91-97, 2015.

SMITH, Ronald S. The macrophage theory of depression. *Medical hypotheses*, v. 35, n. 4, p. 298-306, 1991.

SPIELBERG, C. D. et al. *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto. 1970.

STEWART, Arthur; MARFELL-JONES, Mike; International standards for anthropometric assessment. International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). Lower Hutt, New Zealand, 2011.

STRAIN, Gladys W. et al. Sex difference in the influence of obesity on the 24 hr mean plasma concentration of cortisol. *Metabolism-Clinical and Experimental*, v. 31, n. 3, p. 209-212, 1982.

SUAREZ, Edward C.; SUNDY, John S.; ERKANLI, Alaattin. Depressogenic vulnerability and gender-specific patterns of neuro-immune dysregulation: What the ratio of cortisol to C-reactive protein can tell us about loss of normal regulatory control. *Brain, behavior, and immunity*, v. 44, p. 137-147, 2015.

TANG, Qi et al. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug discoveries & therapeutics*, v. 9, n. 6, p. 380-385, 2015.

TILG, Herbert; MOSCHEN, Alexander R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, v. 6, n. 10, p. 772, 2006.

TOPIĆ, Radmila et al. Somatic comorbidity, metabolic syndrome, cardiovascular risk, and CRP in patients with recurrent depressive disorders. *Croatian medical journal*, v. 54, n. 5, p. 453-459, 2013.

TRAVISON, Thomas G. et al. Cortisol levels and measures of body composition in middle-aged and older men. *Clinical endocrinology*, v. 67, n. 1, p. 71-77, 2007.

TURNBAUGH, Peter J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, v. 444, n. 7122, p. 1027, 2006.

VALENTINE, Rudy J. et al. The associations of adiposity, physical activity and inflammation with fatigue in older adults. *Brain, behavior, and immunity*, v. 25, n. 7, p. 1482-1490, 2011.

VAN REEDT DORTLAND, Arianne KB et al. The impact of stress systems and lifestyle on dyslipidemia and obesity in anxiety and depression. *Psychoneuroendocrinology*, v. 38, n. 2, p. 209-218, 2013.

VISCOGLIOSI, Giovanni et al. Depressive symptoms in older people with metabolic syndrome: is there a relationship with inflammation?. *International journal of geriatric psychiatry*, v. 28, n. 3, p. 242-247, 2013.

VRIEZE, Anne et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, v. 143, n. 4, p. 913-916. e7, 2012.

WHITEFORD, Harvey A. et al. The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS one*, v. 10, n. 2, p. e0116820, 2015.

WOHLEB, Eric S. et al. Knockdown of interleukin-1 receptor type-1 on endothelial cells attenuated stress-induced neuroinflammation and prevented anxiety-like behavior. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 7, p. 2583-2591, 2014.





WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Obesity, situation and trends. Geneva (CH): World Health Organization, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation presented at: the World Health Organization; June3-5, 1997; Geneva, Switzerland. Geneva, Switzerland: WHO, 1997.

ZHAO, Liping. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature Reviews Microbiology*, v. 11, n. 9, p. 639, 2013.

## APÊNDICE A – Aprovação Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos UFSC

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA									
<p><b>Título da Pesquisa:</b> Alterações comportamentais relacionadas aos transtornos de humor e sua relação com perfil metabólico em indivíduos com sobrepeso e obesos  <b>Pesquisador Responsável:</b> Manuella Pinto Kaster  <b>Área Temática:</b>  <b>Versão:</b> 2  <b>CAAE:</b> 56227816.0.0000.0121  <b>Submetido em:</b> 27/09/2016  <b>Instituição Proponente:</b> Departamento de Bioquímica  <b>Situação da Versão do Projeto:</b> Aprovado  <b>Localização atual da Versão do Projeto:</b> Pesquisador Responsável  <b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio</p>									
 Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_711253									
+ LISTA DE PESQUISADORES DO PROJETO									
+ LISTA DE COMITÊS DE ÉTICA DO PROJETO									
- LISTA DE INSTITUIÇÕES DO PROJETO									
CNPJ da Instituição °	Razão Social ^	Tipo de Instituição °		Comitê de Ética °				Ação	
	Departamento de Bioquímica	PROPONENTE		121 - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC					
- LISTA DE PROJETOS RELACIONADOS									
Tipo °	CAAE °	Versão °	Pesquisador Responsável °	Comitê de Ética °	Instituição °	Origem °	Última Avaliação °	Situação °	Ação
P	56227816.0.0000.0121	2	Manuella Pinto Kaster	121 - Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC	Departamento de Bioquímica	PO	PO	Aprovado	





## APÊNDICE B - Termo de Consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
 PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS  
 PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM BIOQUÍMICA  
 PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA DA SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE.

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Projeto: "Alterações comportamentais relacionadas aos transtornos de humor e sua relação com perfil metabólico em indivíduos com sobrepeso e obesos".**

#### **Informações sobre o estudo ao participante**

*Esta folha informativa (elaborada de acordo com a resolução No 466, de 12/12/2012 do Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos) tem o objetivo de fornecer a informação suficiente para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar, e se necessário, ampliar as informações nela contidas.*

Antes de participar deste estudo, gostaríamos que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter.

A pesquisa para qual a estamos convidando a participar tem, como objetivo, avaliar a associação de alguns sintomas comportamentais frequentemente associados a transtornos psiquiátricos e sua relação com peso, índice de massa corporal e alguns exames bioquímicos como perfil lipídico, glicemia, hemograma nos pacientes em acompanhamento pela nutricionista Gabriela Ambrósio. Se você aceitar fazer parte deste estudo, terá de responder questionários aplicados pela nutricionista para avaliação comportamental e fazer os exames laboratoriais de rotina pedidos por ela. Os dados fornecidos por você durante a aplicação do questionário serão utilizados posteriormente para análise e produção científica, visando auxiliar no diagnóstico e melhor compreensão de sintomas associados a transtornos mentais e sobrepeso ou obesidade. As suas informações clínicas e identidade permanecerão em sigilo, tendo em vista a manutenção de sua privacidade e proteção contra qualquer tipo de discriminação.

É importante assinalar que esta pesquisa não vai alterar a conduta de tratamento da nutricionista. Você é livre para abandonar o estudo em qualquer momento e sem maiores prejuízos ou danos. Em caso de dúvidas sobre o estudo, maiores informações poderão ser obtidas com a pesquisadora coordenadora do projeto, Manuella Kaster pelos números (048)96750009 ou (048) 37215043.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) é o órgão ligado ao Conselho Nacional de Saúde que regulamentação e examina os aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos. Caso você precise, o Comitê de Ética regional, que regulamenta a Pesquisa com Seres Humanos na UFSC (CEPSH-UFSC), fica localizado na Rua Desembargador Vitor Lima, nº 222, Trindade, Florianópolis, prédio Reitoria II, 4º andar, sala 401, localizado. Telefone para contato: 3721-6094

#### **Qual é o objetivo da pesquisa?**

Com este estudo buscamos identificar algumas alterações comportamentais associadas a transtornos psiquiátricos e sua relação com exames bioquímicos de perfil lipídico, glicemia e hemograma em indivíduos obesos ou com sobrepeso que procurarem acompanhamento nutricional. Assim, será possível entender melhor como o sobrepeso ou obesidade podem estar associadas a algumas alterações comportamentais frequentemente e levar à predisposição à depressão.

#### **Como o estudo será realizado?**

Se você aceitar fazer parte deste estudo, terá de responder vários questionário que serão aplicados por nossos pesquisadores para avaliar seus sintomas, seu estado mental e outras alterações comportamentais. Todos os indivíduos selecionados para o estudo serão avaliados em termos caracterização dos sintomas, não havendo grupo controle/experimental e não havendo nenhuma intervenção no tratamento adequado adotado pela nutricionista. Queremos também acesso à informação a respeito de alguns exames clínicos como avaliação do seu índice de massa corporal,

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

dobras cutâneas e exames laboratoriais pedidos de rotina pedidos pela nutricionista, incluindo seu hemograma completo, perfil lipídico, glicemia, vitamina D, zinco e cortisol.

**Quais são os riscos em participar?**

Você irá responder uma série de questionários para avaliar sintomas e características comportamentais. A aplicação deste questionário irá demandar tempo, paciência e vontade/interesse dos participantes. Caso esse procedimento gere algum mal-estar psicológico, vale lembrar que você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito. Isto de maneira alguma irá influenciar na qualidade de seu atendimento neste hospital.

**O que eu ganho com este estudo?**

Sua colaboração neste estudo pode ajudar a aumentar o conhecimento científico sobre fatores biológicos relacionados a obesidade, sobrepeso e doenças psiquiátricas como a Depressão, que poderão eventualmente beneficiar você ou outras pessoas.

**Quais são os meus direitos?**

A participação na pesquisa não representará nenhuma despesa ou custo para você, estando garantido o seu direito à indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. Você receberá uma via do presente termo com todas as informações do estudo e poderá entrar em contato com os pesquisadores responsáveis a qualquer momento em caso de dúvidas. Os resultados deste estudo poderão ser publicados em jornais científicos ou submetidos à autoridade de saúde competente, mas você não será identificado por nome. Sua participação neste estudo é voluntária.

**DECLARAÇÃO DO PACIENTE:**

Eu, \_\_\_\_\_, declaro pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, declaro que autorizo a minha participação neste projeto de pesquisa, pois fui informado, de forma clara e detalhada, livre de qualquer forma de constrangimento e coerção, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos que serei submetido, dos riscos, desconfortos e benefícios, assim como das alternativas às quais poderia ser submetido, todos acima listados.

**Fui, igualmente, informado:**

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa;
- da liberdade de retirar meu consentimento, a qualquer momento, e deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação de meu cuidado e tratamento;
- da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações obtidas serão utilizadas apenas para fins científicos vinculados ao presente projeto de pesquisa;
- da disponibilidade de tratamento médico e indenização, conforme estabelece a legislação, caso existam danos a minha saúde, diretamente causados por esta pesquisa;
- de que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.
- ter recebido uma via deste consentimento e que uma via assinada por mim será mantida pela equipe da pesquisa.

**DECLARAÇÃO DE RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR:**

Eu, \_\_\_\_\_, declaro ter explicado sobre a natureza deste estudo, assim como também me coloquei à disposição da paciente para esclarecer as suas dúvidas. A cliente compreendeu a explicação e deu seu consentimento.

Rubrica do pesquisador: \_\_\_\_\_

Rubrica do participante: \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C - Anamnese Clínica Nutricional

### 1. DADOS PESSOAIS

Nome: \_\_\_\_\_

D. N.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_

### 2. CRITÉRIOS PARA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Critérios de Inclusão		Critérios de Exclusão	
Ter entre 19 e 60 anos		Não aceitar participar do estudo	
Aceitar participar do estudo (assinar termo)		Diagnóstico psiquiátrico com uso de medicamento	
		Uso crônico de glicocorticoide ou anti-inflamatório	

### 3. INDICADORES DE SAÚDE

Antecedentes familiares (doenças):	
Doença progressiva:	Cirurgia:
Fumante: ( ) Sim ( ) Nunca ( ) Ex	Álcool: ( ) Sim ( ) Nunca ( ) Às vezes
Uso de Suplementos:	
Uso de Medicamentos (dosagem e tempo de uso):	
Atividade Física (frequência): Intensidade: ( ) Baixa ( ) Média ( ) Alta	
Já fez algum tipo de dieta?	

### 4. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICO

EXAMES	Data	Data	EXAMES	Data	Data
Hemograma completo			Colesterol total		
Hemácias			HDL		
Hemoglobina			Triglicerídeos		
Hematócrito			Proteína C reativa		
VCM			Cortisol matinal		
HCM			Glicemia em jejum		
CHCM			Insulina basal		

RDW			Índice HOMA IR		
Leucócitos			Índice HOMA B		
Segmentados					
Eosinófilos					
Basófilos					
Linfócitos					
Monócitos					
Plaquetas					

## 5. AVALIAÇÃO FÍSICA

	Data	EXAMES	Data
Peso		Dobra abdominal	
Altura		Dobra peitoral	
IMC		Dobra coxa	
Gordura Absoluta		Dobra bíceps	
Massa Magra		Dobra panturrilha	
% Gordura		Circunferência Braço	
Dobra Tricipital		Circunferência abdominal	
Dobra Subescapular		Circunferência cintura	
Dobra Axilar Média		Circunferência quadril	
Dobra Supra ilíaca		RCQ	

## APÊNDICE D - Inventário Beck de Depressão (BDI)

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler com cuidado cada grupo, fazer um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como tu tens te sentido na **última semana, incluindo hoje.**

01. (0) Não me sinto triste.

- (1) Eu me sinto triste
- (2) Estou triste o tempo todo e não consigo sair disto.
- (3) Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

02. (0) Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

- (1) Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
- (2) Acho que nada tenho a esperar.
- (3) Acho o futuro sem esperança e tenho impressão de que as coisas não podem melhorar.

03. (0) Não me sinto um fracasso.

- (1) Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
- (2) Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
- (3) Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

04. (0) Tenho tanto prazer em tudo como antes.

- (1) Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
- (2) Não encontro um prazer real em mais nada.
- (3) Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

05. (0) Não me sinto especialmente culpado.

- (1) Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
- (2) Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
- (3) Eu me sinto sempre culpado.

06. (0) Não acho que esteja sendo punido.

- (1) Acho que posso ser punido.
- (2) Creio que vou ser punido.
- (3) Acho que estou sendo punido.

07. (0) Não me sinto decepcionado comigo.

- (1) Estou decepcionado comigo mesmo.
- (2) Estou enojado de mim.
- (3) Eu me odeio.

08. (0) Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.

- (1) Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
- (2) Eu me culpo sempre por minhas falhas.
- (3) Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

09. (0) Não tenho quaisquer ideias de me matar.  
(1) Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.  
(2) Gostaria de me matar.  
(3) Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. (0) Não choro mais que o habitual.  
(1) Choro mais agora do que costumava.  
(2) Agora, choro o tempo todo.  
(3) Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.
11. (0) Não sou mais irritado agora do que já fui.  
(1) Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.  
(2) Agora, me sinto irritado o tempo todo.  
(3) Não me irrita mais por coisas que costumavam me irritar.
12. (0) Não perdi o interesse pelas outras pessoas.  
(1) Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.  
(2) Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.  
(3) Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.
13. (0) Tomo decisões tão bem quanto antes.  
(1) Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.  
(2) Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.  
(3) Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
14. (0) Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.  
(1) Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.  
(2) Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.  
(3) Acredito que pareço feio.
15. (0) Posso trabalhar tão bem quanto antes.  
(1) É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.  
(2) Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.  
(3) Não consigo mais fazer qualquer trabalho.
16. (0) Consigo dormir tão bem quanto antes.  
(1) Não durmo tão bem como costumava.  
(2) Acordo 1 a 2 horas mais cedo que o habitualmente e acho difícil voltar a dormir.  
(3) Acordo várias horas mais cedo que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. (0) Não fico mais cansado que o habitual.  
(1) Fico cansado mais facilmente do que costumava.  
(2) Fico cansado ao fazer qualquer coisa.  
(3) Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. (0) O meu apetite não está pior do que o habitual.

- (1) Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
- (2) Meu apetite é muito pior agora.
- (3) Absolutamente não tenho mais apetite.

19. (0) Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.

- (1) Perdi mais do que 2 quilos e meio.
- (2) Perdi mais do que 5 quilos.
- (3) Perdi mais do que 7 quilos.

Eu estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: ( ) Sim ( ) Não

20. (0) Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.

- (1) Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.
- (2) Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
- (3) Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21. (0) Não notei nenhuma mudança no meu interesse por sexo.

- (1) Estou menos interessado por sexo do que costumava.
- (2) Estou muito menos interessado por sexo agora.
- (3) Perdi completamente o interesse por sexo





## APÊNDICE E - Inventário de Ansiedade Traço e Estado (IDATE)

**INSTRUÇÕES:** a seguir são dadas algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Leia cada uma e faça um círculo ao redor do número, à direita da afirmação, que melhor indicar como você se sente agora, neste momento. Não há respostas certas e erradas. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

	ABSOLUTAMENTE NÃO	UM POUCO	BASTANTE	MUITÍSSIMO
Sinto-me calmo.	1	2	3	4
Sinto-me seguro.	1	2	3	4
Estou tenso.	1	2	3	4
Estou arrependido.	1	2	3	4
Sinto-me à vontade.	1	2	3	4
Sinto-me perturbado.	1	2	3	4
Estou preocupado com possíveis infortúnios.	1	2	3	4
Sinto-me descansado.	1	2	3	4
Sinto-me ansioso.	1	2	3	4
Sinto-me "em casa".	1	2	3	4
Sinto-me confiante.	1	2	3	4
Sinto-me nervoso.	1	2	3	4
Estou agitado.	1	2	3	4
Sinto-me uma pilha de nervos.	1	2	3	4
Estou descontraido.	1	2	3	4
Sinto-me satisfeito.	1	2	3	4
Estou preocupado.	1	2	3	4
Sinto-me superexcitado e confuso.	1	2	3	4
Sinto-me alegre.	1	2	3	4
Sinto-me bem.	1	2	3	4

**INSTRUÇÕES:** a seguir são dadas algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Leia cada uma e faça um círculo ao redor do número à direita, que melhor indicar como você geralmente se sente. Não há respostas certas e erradas. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você geralmente se sente.

	QUASE NUNCA	ÀS VEZES	FREQUENTEMENTE	QUASE SEMPRE
Sinto-me bem.	1	2	3	4
Canso-me facilmente.	1	2	3	4
Tenho vontade de chorar.	1	2	3	4
Gostaria de poder ser tão feliz quanto os outros parecem ser.	1	2	3	4
Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente.	1	2	3	4
Sinto-me descansado.	1	2	3	4
Sou calmo, ponderado e senhor de mim mesmo.	1	2	3	4
Sinto que as dificuldades vão se acumulando de tal forma que não consigo resolver.	1	2	3	4
Preocupo-me demais com coisas sem importância.	1	2	3	4
Sou feliz.	1	2	3	4
Deixo-me afetar pelas coisas.	1	2	3	4
Não tenho confiança em mim mesmo.	1	2	3	4
Sinto-me seguro.	1	2	3	4
Evito ter que enfrenta crises ou problemas.	1	2	3	4
Sinto-me deprimido.	1	2	3	4
Estou satisfeito.	1	2	3	4
Às vezes ideias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando.	1	2	3	4
Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.	1	2	3	4
Sou uma pessoa estável.	1	2	3	4
Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas no momento.	1	2	3	4