



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS HUMANAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA



CAIO MENDES DE FREITAS

**DEPRESSÃO, DIABETES MELLITUS TIPO 2 E BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS: UMA
INTERFACE DA PSICOIMUNOLOGIA**

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Helena Cerqueira
Mármora

JUIZ DE FORA

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS HUMANAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA



DEPRESSÃO, DIABETES MELLITUS TIPO 2 E BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS: UMA INTERFACE DA PSICOIMUNOLOGIA

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Helena Cerqueira
Mármora

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia, da Universidade Federal de Juiz de Fora, para a defesa da tese como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Psicologia por Caio Mendes de Freitas.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Helena Cerqueira Mármora

JUIZ DE FORA

2023

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Freitas, Caio Mendes de Freitas .

Depressão, Diabetes Mellitus Tipo 2 e biomarcadores inflamatórios : uma interface da psicoimunologia / Caio Mendes de Freitas Freitas. -- 2023.

88 f.

Orientadora: Cláudia Helena Cerqueira Mármora Mármora
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Humanas. Programa de Pós-Graduação em Psicologia, 2023.

1. Transtorno Depressivo Maior. 2. Diabetes Mellitus Tipo 2. 3. Psicoimunologia. I. Mármora, Cláudia Helena Cerqueira Mármora, orient. II. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Cláudia Helena Cerqueira Mármora – Orientadora (presidente)

Profa. Dra. Maria Elisa Caputo Ferreira – membro titular interno

Profa. Dra. Fabiane Rossi dos Santos Grincekov – membro titular interno

Profa. Dra. Lisiane Bizarro Araújo – membro titular externo

Profa. Dra. Isabelle Magalhães Guedes Freitas – membro titular externo

AGRADECIMENTOS

Agradeço e dedico este trabalho à minha família, com imensa gratidão pelos valores e princípios aprendidos, uma vez que a família representa o abrigo durante as mais fortes tempestades.

Expresso um sentimento de gratidão à minha orientadora Profa. Dra. Cláudia Helena Cerqueira Mármora, que supervisionou sistematicamente essa pesquisa e contribuiu satisfatoriamente para meu crescimento acadêmico e profissional.

Agradeço aos centros especializados de condições crônicas em Juiz de Fora (MG) que possibilitaram a execução do estudo. Grato também aos acadêmicos que colaboraram na coleta de dados e aos usuários dos serviços que se disponibilizaram a participar e contribuir para a realização deste.

Agradeço às professoras Dra. Maria Elisa Caputo Ferreira, Dra. Fabiane Rossi dos Santos Grincekov, Dra. Lisiane Bizarro Araújo e Dra. Isabelle Magalhães Guedes Freitas por compor a banca examinadora da defesa da presente tese.

Grato à Universidade Federal de Juiz de Fora por promover a formação e o pensamento crítico de pesquisadores na cidade de Juiz de Fora - MG.

EPÍGRAFE

“Só fazemos melhor aquilo que repetidamente insistimos em melhorar. A busca da excelência não deve ser um objetivo, e sim um hábito.”

Aristóteles

RESUMO

A psicoimunologia é uma área de pesquisa em avanço crescente que investiga os aspectos psicológicos/comportamentais através das relações bidirecionais entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central. A presente pesquisa tem por objetivo investigar a associação entre sintomas depressivos e de estresse e biomarcadores imunoendócrinos em pacientes com DM2, acompanhados em centros especializados de condições crônicas em Juiz de Fora (MG). Trata-se de um estudo transversal e amostra de conveniência de 129 indivíduos com DM2, divididos em: grupo 1 (n = 25) – participantes com DM2 e com depressão; grupo 2 (n = 104) – participantes com DM2 e sem depressão. Para a coleta de dados utilizou-se o Questionário sobre Saúde do Paciente (PHQ-2) como medida de depressão, a Escala de Estresse Percebido (PPS-10) e a Escala de Autoeficácia em Diabetes – Versão Curta (EAD-VC). Também foram consultados os exames de sangue recentes dos pacientes para identificar biomarcadores metabólicos e inflamatórios. Os grupos foram semelhantes quanto à idade, sexo, percentual de pacientes com DM2 controlada, glicemia de jejum, HbA1c, tabagismo e consumo de álcool. Ademais, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto aos leucócitos, neutrófilos segmentados, linfócitos normais, monócitos, plaquetas e as razões neutrófilo/linfócito, monócito/linfócito e plaqueta/linfócito. Por outro lado, o tempo de diagnóstico de DM2 foi maior no grupo sem depressão. No modelo linear generalizado multivariado tendo como desfecho a razão monócito/linfócito, a presença de depressão e o tempo de diagnóstico não foram variáveis significativas. O Escore EAD-VC foi associado à HbA1c ($\rho = -0,278$; $P = 0,002$), aos neutrófilos segmentados ($\rho = -0,20$; $P = 0,023$) e às razões neutrófilo/linfócito ($\rho = -0,22$; $P = 0,011$) e monócito/linfócito ($\rho = -0,354$; $P < 0,001$). Além disso, foi observada correlação positiva entre o escore PHQ2 e os leucócitos ($\rho = 0,174$; $P = 0,050$). Ressalta-se a importância de um centro especializado no tratamento de diabetes, que propicia maior acesso às orientações de autocuidado, podendo diminuir o risco de complicações clínicas e facilitar o manejo da doença, sendo assim um fator protetivo contra a depressão.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior, Diabetes Mellitus Tipo 2; Psicoimunologia.

ABSTRACT

Psychoimmunology is a growing area of research that investigates psychological/behavioral aspects through bidirectional relationships between the immune system and the central nervous system. The present research aims to investigate the association between depressive and stress symptoms and immunoendocrine biomarkers in patients with DM2, followed up in specialized centers for chronic conditions in Juiz de Fora (MG). This is a cross-sectional study and convenience sample of 129 individuals with DM2, divided into: group 1 (n = 25) – participants with DM2 and depression; group 2 (n = 104) – participants with DM2 and without depression. For data collection, was used the Patient Health Questionnaire (PHQ-2) as a measure of depression, the Perceived Stress Scale (PPS-10) and the Diabetes Self-Efficacy Scale – Short Version (EAD-VC). Patients' recent blood tests were also consulted to identify metabolic and inflammatory biomarkers. The groups were similar in terms of age, sex, percentage of patients with controlled DM2, fasting blood glucose, HbA1c, smoking and alcohol consumption. Furthermore, no significant differences were observed between the groups in terms of leukocytes, segmented neutrophils, normal lymphocytes, monocytes, platelets and the neutrophil/lymphocyte, monocyte/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios. On the other hand, the time since DM2 diagnosis was longer in the group without depression. In the multivariate generalized linear model with the monocyte/lymphocyte ratio as the outcome, the presence of depression and time since diagnosis were not significant variables. The EAD-VC Score was associated with HbA1c ($\rho = -0.278$; $P = 0.002$), segmented neutrophils ($\rho = -0.20$; $P = 0.023$) and neutrophil/lymphocyte ratios ($\rho = -0.22$; $P = 0.011$) and monocyte/lymphocyte ($\rho = -0.354$; $P < 0.001$). Furthermore, a positive correlation was observed between the PHQ2 score and leukocytes ($\rho = 0.174$; $P = 0.050$). The importance of a center specialized in the treatment of diabetes is highlighted, which provides greater access to self-care guidelines, which can reduce the risk of clinical complications and facilitate the management of the disease, thus being a protective factor against depression.

Keywords: Major depressive disorder; Type 2 Diabetes Mellitus; Psychoimmunology.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Caracterização da amostra.....	61
Tabela 2: Perfil inflamatório e plaquetas dos grupos com e sem depressão.....	62
Tabela 3: Correlação entre variáveis bioquímicas e os escores PSS-10, EAD-VC e PHQ2.....	63
Tabela 4: Modelo linear generalizado para ajuste do tempo de diagnóstico DM2 como variável de confusão.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH:	Hormônio adrenocorticotrófico
AGEs:	Produtos finais de glicação avançada
ATP:	Adenosina trifosfato
BHE:	Barreira hematoencefálica
BDNF:	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CD4:	Linfócitos T CD4
CD8:	Linfócitos T CD8
CID:	Classificação Internacional das Doenças
COVID-19:	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CRH:	Hormônio liberador de corticotrofina
DCNT:	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV:	Doenças cardiovasculares
DM:	Diabetes Mellitus
DM 1:	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM 2:	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPOC:	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DSM:	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ECRs:	Ensaio controlado randomizado
EAD-VC:	Escala de Autoeficácia em Diabetes – versão curta
GABA:	Ácido gama-aminobutírico
HbA1c:	Hemoglobina glicada
HPA:	Eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal
IDO:	Enzima indolamina 2,3-dioxigenase
IFN:	Interferons

IFN- γ :	Interferon-gama
IL-1:	Interleucina-1
IL-1 β :	Interleucina-1 beta
IL-2:	Interleucina-2
IL-6:	Interleucina-6
IL-4:	Interleucina-4
IL-10:	Interleucina-10
IL-18:	Interleucina-18
IMC:	Índice de massa corporal
LES:	Lúpus eritematoso sistêmico
MIF:	Fator inibidor da migração de macrófagos
OMS:	Organização Mundial da Saúde
PCR:	Proteína C-reativa
PHQ-2:	Questionário sobre Saúde do Paciente
PI:	Psicoimunologia
PSS-10:	Escala de Estresse Percebido – 10 itens
RNL:	Razão neutrófilos/linfócitos
RPL:	Razão plaquetas/linfócitos
RML:	Razão monócitos/linfócitos
SARS-CoV-1:	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i>
SARS-CoV-2:	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SCID-5-CV:	Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-5
SNA:	Sistema nervoso autônomo
SNC:	Sistema nervoso central
SNS:	Sistema nervoso simpático
TAB:	Transtorno afetivo bipolar

TAG:	Transtorno de ansiedade generalizada
TEPT:	Transtorno de estresse pós-traumático
TOC:	Transtorno obsessivo compulsivo
TDM:	Transtorno depressivo maior
TGF- β :	Fator de transformação do crescimento beta
TLRs:	Receptores do tipo Toll
TNF- α :	Fator de Necrose Tumoral Alfa
VHS:	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	iii
EPÍGRAFE.....	iv
RESUMO.....	v
ABSTRACT.....	vi
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	viii
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1. PSICOIMUNOLOGIA.....	17
2.2. DEPRESSÃO E INFLAMAÇÃO (RNL, RPL, RML).....	23
2.3. COVID-19, SAÚDE MENTAL E DIABETES.....	33
2.4. DEPRESSÃO E DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	36
2.5. DIABETES MELLITUS TIPO 2 E AUTOEFICÁCIA.....	41
3. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO.....	43
4. HIPÓTESE.....	44
5. OBJETIVOS.....	44
5.1. GERAL.....	44
5.2. ESPECÍFICOS.....	44
6. MÉTODO.....	44
6.1. DELINEAMENTO.....	44
6.2. DESCRIÇÃO DA AMOSTRA.....	44
6.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	45
6.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	45
6.5. PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS.....	45
6.5.1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS.....	46

6.5.2. AVALIAÇÃO DO ESTADO EMOCIONAL (SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ESTRESSE).....	46
6.5.3. AVALIAÇÃO DE MARCADORES BIOQUÍMICOS E INFLAMATÓRIOS.....	46
6.5.4. AVALIAÇÃO DA AUTOEFICÁCIA.....	47
6.6. PROCEDIMENTOS ÉTICOS.....	47
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	47
8. RESULTADOS.....	48
9. DISCUSSÃO.....	52
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
11. REFERÊNCIAS.....	61
12. ANEXOS	
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	79
ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE.....	82
ANEXO 3 – FORMULÁRIO DE PESQUISA CLÍNICA.....	84
ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO SOBRE SAÚDE DO PACIENTE (PHQ-2).....	86
ANEXO 5 – ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO (PPS-10).....	87
ANEXO 6 – ESCALA DE AUTOEFICÁCIA EM DIABETES – VERSÃO CURTA (EAD-VC).....	88

1. INTRODUÇÃO

A Psicoimunologia (PI) é um campo de pesquisa que tem como seus principais precursores Moos & Solomon (1964), que criaram o termo e pesquisaram as relações complexas entre os aspectos psicológicos / comportamentais e o sistema imunológico, explorando os processos de saúde, bem-estar e doenças. No primórdio do desenvolvimento da PI, os autores sugeriram que o tipo de personalidade determina o prognóstico na doença auto-imune da artrite reumatóide, demonstrando uma integração teórica da relação entre estresse, emoções e disfunção imunológica. Neste campo, tem-se como objetivo verificar quais são os fatores associados tanto ao prognóstico favorável quanto desfavorável de uma doença (crônica ou não) (Straub & Cutolo, 2018). A PI demonstra evidências atuais de que estressores psicossociais têm efeitos nocivos no envelhecimento bem-sucedido e aponta para relações estreitas entre depressão, estresse, inflamação e condições crônicas, como doenças cardiovasculares, síndromes metabólicas, dentre outras (Vallet et al., 2019; Moraes et al., 2018).

Pesquisas no campo da PI mostram que os mecanismos de regulação da imunidade envolvem um conjunto de respostas adaptativas. Essa compreensão das interações bidirecionais entre o cérebro e o sistema imunológico evidencia um sistema complexo dos mecanismos subjacentes à saúde e à doença, bem como o papel das emoções e do estresse na saúde. O sistema imunológico é impactado por fatores sociais, neurocognitivos e comportamentais (Vasile, 2020). O estresse pode ser classificado como psicológico ou físico. O estresse psicológico, objeto do presente estudo, é definido como um estímulo que ameaça o estado atual do indivíduo e é percebido como uma condição antecipatória, como estímulos ambientais aversivos e fracassos em satisfazer demandas internas. Já o estresse físico produz estímulos que induzem transtornos do estado fisiológico e promovem liberação de moléculas mediadoras, propiciando sobrecarga do organismo, como hemorragia ou infecção (Godoy et al., 2018).

Demonstrou-se que o estresse influencia no desenvolvimento e progressão do câncer, o que foi confirmado inicialmente em modelos experimentais definidos, onde a influência imunossupressora do estresse foi forte. As principais células imunes suprimidas foram células *natural killers*, células T citotóxicas, células T tipo 1 e macrófagos. Estudos epidemiológicos e clínicos têm fornecido evidências de relações entre estresse crônico, depressão e isolamento social por uma via e progressão do câncer por outro lado. A influência do estresse no sistema cardiovascular é outro aspecto relevante na pesquisa em psicoimunologia, pois a inflamação induzida pelo estresse está associada a doenças cardiovasculares. Além disso, muitas outras doenças relacionadas à inflamação, como obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, síndrome metabólica, dor e outras, foram associadas ao estresse crônico e são acompanhadas por um aumento nos fatores inflamatórios (Straub & Cutolo, 2018). O risco de depressão é alto em diferentes doenças com componente inflamatório, incluindo diabetes, doenças cardiovasculares, infecções, doenças autoimunes e síndrome metabólica (Vasile, 2020). Dados indicam que mais de 50% de todas as mortes no mundo são causadas por doenças inflamatórias, incluindo doenças cardiovasculares, câncer, diabetes mellitus, doença renal crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica e doenças autoimunes e

neurodegenerativas (GBD, 2018; Furman et al., 2019). A inflamação é fator de risco robusto para várias condições crônicas e seus desfechos desfavoráveis, como incapacidade e mortalidade (Friedman; Shorey, 2019).

Na presente pesquisa será investigada a Diabetes Mellitus (DM) através da perspectiva da psicoimunologia, visto que esta condição crônica trata-se de uma doença metabólica, com elevada morbidade e mortalidade, afetando a vida social e ocupacional dos pacientes e acarretando custos diretos e indiretos aos portadores, aos sistemas de saúde e à sociedade. Acomete parcela significativa da população mundial, uma vez que estima-se que 387 milhões de pessoas convivem com a doença e cerca de 80% vivem em países de baixa e média renda, com crescente proporção de pessoas com o diagnóstico em grupos etários mais jovens, sendo em termos de saúde pública uma situação grave e de etiologia multifatorial. O DM pode impactar a qualidade de vida, estimando-se 89 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade no mundo. Temos complicações macrovasculares (cardiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica) e as microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) (Malta et al., 2019). Há dois tipos principais de DM: o DM tipo 1 (DM 1), tratando-se de uma deficiência absoluta na produção de insulina; e o DM tipo 2 (DM 2), acometendo 90 a 95% dos pacientes e caracterizando-se por resistência à insulina e secreção deficiente da insulina (SBD, 2019-2020; Laakso et al., 2019).

Verificou-se o aumento da prevalência do DM na população das capitais brasileiras e Distrito Federal, sendo que no ano de 2006 a prevalência era de 5,3% e no ano de 2019 teve aumento para 7,4. Observou-se que ao estratificar por sexo, idade e escolaridade a prevalência de DM aumentou conforme a faixa etária e é menos frequente em escolaridade mais alta. Quanto ao sexo, no sexo masculino variou de 4,4% a 7,1%, no período de 2006 a 2019, e no sexo feminino, de 6% a 7,8%. Em relação às macrorregiões, houve aumento em todas as regiões brasileiras (Oliveira; Ramalho, 2022). São sérias as consequências para a saúde pelo diabetes descontrolado. Adultos com diabetes têm de duas a três vezes mais risco de ataques cardíacos e derrames. Em associação com a redução do fluxo sanguíneo, a neuropatia nos pés aumenta a chance de úlceras, infecção e eventual necessidade de amputação de membros. A retinopatia diabética é uma causa importante de cegueira e ocorre devido a danos acumulados de longo prazo nos pequenos vasos sanguíneos da retina. A DM é a causa de 2,6% da cegueira global. O diabetes pode ser tratado e suas consequências evitadas ou retardadas com adaptação e manejo contínuos, incluindo controle da dieta, atividade física, medicação e triagem e tratamento regulares para complicações (Cho., Kim, 2021).

Existem diferentes estudos que apontam associações entre DM e alterações psiquiátricas, incluindo transtornos afetivos, ansiosos, alimentares, comprometimento cognitivo, demência, esquizofrenia e transtorno de personalidade borderline (Jean, 2018; Sartorius, 2018; Mamakou et al., 2018; Doering, 2019). Ademais, estudos controlados identificam uma associação relevante entre a evolução clínica da DM e risco aumentado de depressão e pior prognóstico. Temos um risco dobrado de depressão maior em sujeitos com DM2 em comparação com a população geral. Além disso, os estudos também apontam que a

depressão clinicamente significativa está associada a um aumento de 60% do risco de desenvolvimento de DM2. Portanto, existe uma relação bidirecional entre esses dois transtornos. Pacientes diabéticos com depressão maior têm riscos para piora de controle glicêmico, incidência e gravidade de complicações clínicas, assim como piora da qualidade de vida e maior morbimortalidade pela doença (Graham et al., 2020). Além disso, a hiperglicemia e os níveis mais altos de resistência à insulina estão independentemente associados a sintomas depressivos clinicamente relevantes incidentes e foram propostas como mecanismos subjacentes envolvidos na etiologia da depressão (Geraets et al., 2020).

O diabetes é um fator de risco no desenvolvimento de depressão e o risco de depressão é maior em pessoas com diabetes em comparação com a população em geral. Esse risco aumentado pode ser devido à recorrência da depressão entre pessoas com histórico de depressão ou como resultado de complicações relacionadas ao diabetes (Chireh et al., 2019). O DM está associado a um estado inflamatório sistêmico crônico de baixo grau e a hiperglicemia tem efeitos pró-inflamatórios. A hiperglicemia propicia a síntese de produtos finais de glicação avançada (AGEs), que atuam em seus receptores para instigar uma cascata inflamatória envolvendo a liberação de citocinas e espécies reativas de oxigênio, ativação glial e danos micro e macrovasculares (Nguyen et al., 2021). Dados prospectivos e genéticos em larga escala fornecem evidências de que a inflamação mediada por IL-6 está implicada na etiologia do DM2. É caracterizada por ativação imune crônica com desregulação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (TNF)- α , interleucina (IL)-6 e IL-1 β . Alterações no metabolismo do TNF- α podem iniciar o surgimento do DM2 e a progressão da doença. A IL-6 é uma citocina ativa, que prediz e induz o DM2 de forma independente e está envolvida na inflamação, resistência à insulina e disfunção associada às células β . Essa desregulação persistente do sistema imunológico no DM2 tem sido implicada no desenvolvimento de complicações associadas à inflamação, como doenças cardiovasculares (DCV). Como consequência, indivíduos com DM2 têm um risco quatro vezes maior de desenvolver DCV quando comparados a indivíduos normoglicêmicos. Temos o envolvimento de células T, células linfóides inatas, macrófagos e células T natural killer na patogênese do DM2 e suas complicações associadas, como a DCV. A inflamação e a ativação de monócitos promovem o desenvolvimento de DM2 e suas complicações associadas. Essas complicações podem influenciar vários órgãos e tecidos, causando retinopatia, nefropatia, aterosclerose e DCV (Bowker et al., 2020; Mokgalaboni et al., 2020). A prevalência de depressão é maior entre pessoas com DM2 e ambas as condições estão associadas à inflamação sistêmica (Nguyen et al., 2021).

Uma proporção notável de pacientes com depressão apresenta evidências de inflamação. Aproximadamente um em cada quatro pacientes deprimidos apresenta níveis de Proteína C-reativa (PCR) > 3 mg/L, um limite amplamente utilizado para definir inflamação de baixo grau na literatura. Conhecer os níveis de inflamação em pacientes com depressão pode ser importante por várias razões, particularmente para prever o risco de doença física e prever a resposta ao tratamento psiquiátrico. Foram identificadas concentrações médias mais altas de biomarcadores inflamatórios (como PCR e IL-6) em pacientes deprimidos em comparação com controles. Ademais, pacientes deprimidos têm cerca de

50% mais chances de apresentar evidências de inflamação em comparação com controles não deprimidos pareados (Osimo et al., 2019). Pela relação bidirecional entre o sistema imune e o sistema nervoso central, a depressão ainda relaciona-se com alterações do sistema imunológico, incluindo aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α , PCR) e glóbulos brancos do sangue, fortalecendo a associação entre depressão e marcadores inflamatórios (Antunes et al., 2019; Simon et al., 2021). Não apenas os glóbulos brancos (neutrófilos, linfócitos e monócitos), mas também as plaquetas mostraram elevações nos processos inflamatórios (Öztürk et al., 2019). Há evidências robustas de uma relação entre depressão e resposta inflamatória, considerando os efeitos deletérios que tanto o estresse quanto a depressão provocam no sistema imunológico (Dutcher et al., 2020). A inflamação pode propiciar aumento no número e na atividade dos neutrófilos e plaquetas, e o aumento de neutrófilos é seguido por uma diminuição no número de linfócitos (Uçar et al., 2018; Drobni et al., 2020).

As razões neutrófilos/linfócitos (RNL), plaquetas/linfócitos (RPL) e monócitos/linfócitos (RML) são novos biomarcadores inflamatórios calculados através da contagem dos glóbulos brancos e usados como fatores prognósticos em diversas condições crônicas, como síndromes metabólicas, transtornos psiquiátricos, doenças cardiovasculares, cânceres, doenças auto-imunes, dentre outras. Concentrações elevadas de RNL, RPL e RML predizem maiores taxas de complicações clínicas e mortalidade (Mazza et al., 2018; Zahorec et al., 2021; Liew & Zulkiflee; 2017; Khandare et al., 2017). Evidências apontam ainda que, valores mais altos desses biomarcadores tendem a ser encontrados em pacientes com transtornos depressivos, e o aumento desses parâmetros pode ser relacionado com a gravidade dos níveis de depressão. Embora a patogênese da depressão ainda não seja totalmente compreendida, sabe-se ainda que, a inflamação é um fator relevante na etiologia da depressão maior, e esses marcadores (RNL, RPL e RML) poderiam substituir a contagem das citocinas pró-inflamatórias, em função de serem parâmetros dinâmicos, com valores prognósticos altos e ao mesmo tempo econômicos (Özyurt et al., 2018; Shan et al., 2022; Sarejloo et al., 2022).

Até onde pudemos averiguar, existem poucas pesquisas até o momento que investigue a associação entre esses biomarcadores inflamatórios a níveis de depressão e estresse em pacientes diabéticos, além do impacto dessa relação no prognóstico da DM2 (Wang et al., 2020; Zhou et al., 2021; Wang et al., 2021). Logo, tendo em vista a necessidade de verificar fatores de risco adicionais na estratificação de risco de pacientes com DM2 e depressão, a avaliação de marcadores prognósticos econômicos deve ser debatida e adotada em acompanhamentos ambulatoriais. Ademais, pretende-se colaborar com programas de promoção, prevenção e tratamento em saúde mental de pacientes com DM2, tendo em vista que a melhoria da saúde mental poderá reduzir os riscos de morbidade e mortalidade da doença crônica. Mais ainda, variáveis como maiores níveis de auto-eficácia podem ser protetores em relação à saúde física e mental desses pacientes.

Nesta perspectiva, níveis de auto-eficácia podem prever e prevenir a depressão, uma vez que existe uma robusta relação inversa entre auto-eficácia e depressão (Chang et al., 2018; Nguyen et al., 2022). O termo auto-eficácia foi introduzido por Albert Bandura (1977), sendo definida como uma

dimensão de competências pessoais no que se relaciona ao manejo de situações estressantes (Melo et al., 2021). Como é preditora importante de menores níveis de depressão e estresse, pode diminuir o impacto dessas variáveis de risco na adesão ao tratamento da DM2 (Sartorius et al., 2018; Chlebowy et al., 2018). A autoeficácia ainda pode promover uma série de resultados favoráveis à saúde no tratamento de doenças crônicas, auxiliando na minimização de desfechos adversos e promovendo melhor qualidade de vida (Santos et al., 2019). Ademais, além das limitações na literatura já apontadas até aqui a respeito da investigação dos biomarcadores inflamatórios em questão, não há até onde sabemos estudos que investiguem o impacto de variáveis protetoras nas razões neutrófilos/linfócitos (RNL), plaqueta/linfócitos (RPL) e monócitos/linfócitos (RML).

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. PSICOIMUNOLOGIA

A Psicoimunologia (PI) trata-se de um campo de pesquisa que explora as relações complexas entre o sistema imunológico e aspectos psicológicos/comportamentais, explorando os processos de saúde, bem-estar e doenças (Moos; Solomon 1964). Um dos objetivos específicos da PI é verificar a influência do estado mental no sistema imunológico (Szałach et al., 2019). O sistema imunológico humano evoluiu como uma defesa contra bactérias, vírus, parasitas e outros patógenos (Ehrlich, 2019). O sistema imunológico é uma via fundamental na defesa do organismo e participa da manutenção da homeostase. A interação entre o sistema endócrino e o sistema nervoso autônomo explica o impacto recíproco do sistema imunológico nas funções psicológicas e no comportamento, bem como o estresse psicológico na resposta imunológica. O sistema imunológico constitui-se de estruturas e processos biológicos que protegem o corpo contra agressões, tanto externas (por exemplo, microrganismos patogênicos) quanto internas (por exemplo, células cancerosas), com o objetivo de restaurar a homeostase. O sistema imunológico classifica-se como "inato" (não específico) e "adquirido" (específico). O sistema imune inato fornece a primeira linha de defesa do organismo, incluindo barreiras físicas, como pele e mucosa, e outros elementos como fagócitos, entre os quais encontramos macrófagos (que no tecido cerebral constituem a micróglia) e granulócitos (neutrófilos). Já a imunidade adquirida (ou adaptativa) é mais sofisticada e de início retardado, consistindo no reconhecimento e destruição de antígenos (Soria et al., 2018).

Isso implica no desenvolvimento de uma "memória imunológica", contando com os linfócitos como unidades básicas. Esta imunidade compreende a imunidade humoral (anticorpos produzidos por linfócitos B e o sistema complemento) e a imunidade celular (mediada por linfócitos T, que se diferenciam em outras subpopulações, como células T citotóxicas [CD8] e células T auxiliares [CD4]). As células *natural killers* representam uma terceira população de linfócitos, uma vez que, embora difiram de um ancestral comum dos linfócitos T, elas não amadurecem no timo e são componentes do sistema imunológico inato (Soria et al., 2018). A imunidade adaptativa é caracterizada pela capacidade de produzir células específicas que constroem a memória imunológica, ou seja, células que aumentam a

especificidade e a eficácia de uma resposta secundária a patógenos previamente encontrados (Danese; Lewis 2017). O sistema imunológico é uma rede complexa de muitos tipos de células imunes e fatores secretados que contribuem para regular a inflamação em todos os tecidos do corpo. Examina constantemente seu ambiente para garantir a saúde e é ativado após a infecção para eliminação de patógenos, após danos nos tecidos para apoiar o reparo e por estresse psicológico (Medina-Rodriguez et al., 2018).

Tanto para o sistema inato quanto para o adaptativo, o equilíbrio e a regulação são essenciais para o funcionamento normal. No que diz respeito ao sistema imunológico inato, por exemplo, a resposta inflamatória é essencial para a sobrevivência, mas deve ser cuidadosamente regulada; caso contrário, a inflamação crônica pode se tornar persistente e contribuir para o surgimento de várias doenças (como diabetes, alguns tipos de câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios autoimunes). Da mesma forma, as respostas imunes adaptativas que estão desequilibradas podem levar ao desenvolvimento de doenças crônicas (como alergias e asma), e a produção insuficiente de anticorpos pode resultar em risco de infecção, apesar da vacinação (Ehrlich, 2019). O sistema imunológico e sistema nervoso apresentam uma comunicação eficiente, uma vez que compartilham diversas funções comuns: receptores do tipo Toll (TLRs) e receptores de citocinas identificados em neurônios sensoriais, certos neurotransmissores e seus receptores são expressos em células imunológicas e ambos os tipos de células têm capacidade de memória. A comunicação é bidirecional, uma vez que o sistema neural regula as funções das células imunológicas e vice-versa, sendo que as comunicações bidirecionais ocorrem por meio de citocinas e mediadores inflamatórios, como adenosina trifosfato (ATP) e neurotransmissores. Os hormônios esteróides liberados através da ativação do eixo HPA são exemplos de reguladores sistêmicos para essa comunicação bidirecional (Kamimura et al., 2020). O funcionamento dos órgãos linfáticos e das células do sistema imunológico pode ser regulado pelo sistema nervoso através de hormônios, secretados principalmente pela hipófise, e por neurotransmissores, como noradrenalina e acetilcolina. Linfócitos e macrófagos também expressam uma série de receptores para neurotransmissores como noradrenalina, acetilcolina, dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), endorfinas e hormônios como o hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Em resposta à estimulação de receptores com as substâncias citadas, processos nas células imunes são ativados, incluindo a produção de citocinas e de hormônios, principalmente hipofisários, como CRH, tirotrina ou endorfinas (Szalach et al., 2019).

Do ponto de vista imunológico, a inflamação envolve um processo complexo com mecanismos coordenados através de vários tipos de células e mensageiros químicos. A resposta inflamatória é desencadeada por dano tecidual por lesão ou infecção - sinais estimulatórios podem ser de patógenos invasores ou estressores endógenos – com o objetivo de reparar o dano e restaurar a homeostase. Em resposta ao encontro desses sinais, as células imunes, incluindo monócitos, macrófagos ou células dendríticas, liberam citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) localmente e no sangue, resultando no recrutamento de outras células imunes para o local do dano tecidual, alterações no ambiente local (por exemplo, aumento da

permeabilidade dos vasos sanguíneos para melhorar o acesso às células imunes) e diversos efeitos em outros sistemas fisiológicos e no comportamento (por exemplo, febre, fadiga, anorexia). A resposta inflamatória é geralmente de curta duração, durando apenas o período necessário para eliminar o patógeno e/ou reparar o tecido danificado. A resolução da resposta inflamatória envolve a retirada da estimulação pró-inflamatória, incluindo influência de sistemas neuroendócrinos como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que são ativados durante a resposta inflamatória (Friedman; Shorey, 2019).

A inflamação é um componente crítico da defesa contra patógenos. Animais experimentais nos quais a resposta inflamatória é suprimida ou geneticamente inativada são incapazes de sobreviver. No entanto, a inflamação pode ser patológica quando se torna desregulada na forma de respostas exageradas a estímulos e/ou perda de sensibilidade às ações de mecanismos anti-inflamatórios. Uma grande variedade de condições surge da desregulação da resposta inflamatória, incluindo sepse, inflamação intestinal aguda, artrite reumatóide, diabetes e vários tipos de câncer. Embora os componentes inflamatórios específicos variem entre as condições da doença, uma característica comum é a produção exagerada ou inadequada de mediadores inflamatórios (Friedman; Shorey, 2019). A inflamação é um preditor importante do aumento da mortalidade por todas as causas. Estimativas recentes sugerem que mais de 50% de todas as mortes em todo o mundo são atualmente atribuídas a doenças relacionadas à inflamação (Osimo et al., 2019, Shields et al., 2020). A literatura epidemiológica mostra que a inflamação é um fator de risco para uma série de doenças crônicas. A inflamação também está associada a distúrbios metabólicos, principalmente a diabetes. Níveis circulantes de proteínas inflamatórias (como exemplo, TNF- α , IL-6 e PCR) estão associados a um risco marcadamente aumentado de incidência de DM2 em períodos de acompanhamento de até 10 anos. A obesidade parece ser a principal responsável pelo aumento dos marcadores inflamatórios (provavelmente produzidos por células mononucleares ativadas residentes no tecido adiposo), aumentando a resistência à insulina e como consequência o risco de diabetes (Friedman; Shorey, 2019; Koloverou et al., 2018).

A inflamação é considerada um componente dos processos fisiopatológicos que resultam na perda da sensibilidade à insulina, uma possível explicação da relação entre inflamação e DM2. A maior parte da pesquisa se concentra em doenças cardiovasculares (Bartekova et al., 2018; Buleu et al., 2019; Battineni et al., 2021). Várias citocinas, incluindo TNF- α , TGF- β e diferentes interleucinas, como IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-18 estão envolvidas no desenvolvimento de várias doenças cardiovasculares, incluindo cardiopatia isquêmica, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e cardiomiopatias (Bartekova et al., 2018). O contexto psicossocial tem papel relevante, uma vez que indicadores socioeconômicos como escolaridade e renda estão inversamente associados a marcadores inflamatórios, como IL-6 e PCR. Níveis circulantes de fatores inflamatórios também estão associados com incapacidade funcional. Experiências psicológicas adversas, particularmente a depressão, também estão associadas a doenças e incapacidades. A depressão maior é um fator de risco e uma consequência de várias condições crônicas, incluindo doenças cardiovasculares (De Hert et al., 2018; Inoue et al., 2020) e câncer (Wang et al., 2020). A depressão também é um fator de risco significativo para incapacidade e em combinação com outras condições está

consistentemente ligada à redução da qualidade de vida. Há muito se sabe que os níveis circulantes de proteínas inflamatórias estão elevados em pacientes com depressão maior, mas a inflamação também está diretamente relacionada a variações na sintomas depressivos em níveis subclínicos. Dito isso, a complexidade das associações entre depressão, doenças crônicas e inflamação ressalta a necessidade de estudos rigorosamente planejados para compreender a fisiopatologia da depressão (Friedman et al., 2019).

Evidências consistentes demonstram que o sistema imunológico está envolvido em uma ampla variedade de problemas de saúde mental e física que causam morbidade e mortalidade substanciais, incluindo transtornos de ansiedade, depressão, suicídio, esquizofrenia, doenças cardiovasculares, câncer, acidente vascular cerebral, distúrbios autoimunes e neurodegenerativos (Shields et al., 2020). Na primeira metade do século passado, existia uma crença popular, até mesmo entre profissionais de saúde, indicando que a emoção de uma pessoa influenciava sua saúde física. Nenhuma evidência científica havia sido analisada na época, mas afirmava-se que o estado psicológico era importante para a manutenção da saúde. No início do século 20, os psiquiatras Kraepelin e Wagner von Jauregg analisaram o papel das infecções e da resposta do sistema imunológico nos transtornos psiquiátricos. A partir dos anos 30, Hans Selye introduziu o conceito de estresse (como síndrome de adaptação geral), e assim a relação entre diferentes fatores que influenciam o corpo e a resposta orgânica passou a ser estudada também sob uma perspectiva psicológica. O estresse é a reação do corpo a uma condição, como ameaças ou desafios físicos e psicológicos. Em humanos, o sistema nervoso autônomo e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) são as duas principais vias que respondem ao estresse. O estresse psicológico tem sido mensurado em ensaios clínicos para observar as interações entre o cérebro e o sistema imunológico. Indivíduos com estresse percebido têm anormalidades comportamentais consistentes (por exemplo, humor deprimido e sono prejudicado), juntamente com desregulações neuroendócrinas e do sistema nervoso simpático (SNS) (Vasile, 2020). Estresses crônicos geram malefícios para a saúde e podem levar à disfunção orgânica, especialmente nos sistemas gastrointestinal e cardiovascular (Kamimura et al., 2020).

O estresse induz a transmissão de sinais nervosos do córtex cerebral para o hipotálamo, onde estimula a secreção de CRH e, em seguida, do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise, o que resulta na liberação de glicocorticóides pelo córtex adrenal. Os glicocorticóides atuam de maneira imunossupressora nas células imunes através da inibição da produção de citocinas essenciais para o desenvolvimento da inflamação (como IL-1, IL-6, TNF- α , IL-2 ou IFN- γ), reduzindo simultaneamente a atividade dos linfócitos T (Szałach et al., 2019). Embora o estresse crônico seja geralmente prejudicial e imunossupressor, o estresse agudo pode ser protetor e de suporte imunológico, pois prepara o órgão para lidar com desafios, fazendo parte, portanto, da história evolutiva e sendo um fator normal na vida cotidiana (Straub & Cutolo, 2018). Estressores crônicos estão frequentemente associados à hiperativação ou supressão da resposta imune adaptativa (Ehrlich, 2019). Uma vez considerada principalmente como um componente das respostas do corpo a lesões e infecções, a inflamação também é conhecida por ser um componente importante da função e disfunção neuronal (Medina-Rodriguez et al., 2018).

A resposta inflamatória de fase aguda é a primeira resposta do organismo a um ataque, através da fagocitose de patógenos e da apresentação de antígenos aos linfócitos T. Dependendo das características do ataque, o sistema imunológico vai reagir ativando uma via ou outra, além de modular a interação entre os diferentes agentes que o compõem, equilibrando elementos pró e antiinflamatórios. A comunicação entre os diferentes componentes do sistema imunológico ocorre através do contato intercelular e da participação das citocinas, que são proteínas sinalizadoras que atuam em cascata de reação celulares. As vias de comunicação bidirecional entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central também incluem a inervação vagal, o sistema linfático e sua interação com outros eixos neuro-hormonais, como o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Assim, a resposta da citocina pode ser classificada como pró-inflamatória (quando uma inflamação é promovida a partir da micróglia e pode ser prejudicial aos tecidos, dirigido contra antígenos intracelulares) e antiinflamatória (quando a astrogliia regula a imunidade humoral dirigida contra antígenos extracelulares). As células cerebrais neuronais e não neuronais expressam receptores para esses mediadores. A micróglia não apenas modula a função neuronal durante a resposta inflamatória, mas também está envolvida em fenômenos fisiológicos de plasticidade e poda neural durante o desenvolvimento sináptico do cérebro. Assim, controla o estado funcional das sinapses, influencia as alterações neuroplásticas ao remodelar os espaços extracelulares e elimina os elementos sinápticos por meio da fagocitose. Em resposta a estímulos nocivos, a micróglia sofre uma série de alterações (quantitativas, funcionais e morfológicas), que foram identificadas tanto em resposta a estímulos inflamatórios clássicos como infecções, assim como em situações de estresse psicológico. A ativação da resposta ao estresse induz a secreção de citocinas em nível periférico e central, além de apresentar aumento do tônus simpático e menor atividade parassimpática, o que pode contribuir para aumentar ainda mais o grau de inflamação, levando a efeitos negativos em regiões cerebrais críticas para a regulação do medo e da ansiedade, como o córtex pré-frontal, ínsula, amígdala e hipocampo (Soria et al., 2018).

O estressor agudo leva a uma resposta aguda ao estresse, que geralmente é adaptativa, mas pode, com o tempo, levar a uma resposta não adaptativa através da superativação do eixo HPA. Com o estresse crônico, a superexposição aos mediadores de estresse neural, endócrino e imunológico pode ter efeitos adversos em vários órgãos, levando ao aumento da incidência de condições crônicas (como diabetes, câncer, doenças cardiovasculares, doenças auto-imunes, etc). Estressores prolongados resultam em resistência de receptores de glicocorticóides, que, por sua vez, interfere com a regulação adequada da inflamação, uma vez que levam a efeitos imunossupressores, induzindo à resistência das propriedades antiinflamatórias do cortisol. Estados psicológicos como a preocupação, a ruminação e o estresse antecipatório estão associados ao aumento da atividade cardiovascular, endocrinológica, imunológica e neurovisceral (Straub; Cutolo, 2018). É importante notar que, dentro de cada órgão, também existem células imunes especializadas, como a microglia no sistema nervoso central (SNC). As células microgliais derivam de uma linhagem mielóide no início do desenvolvimento quando colonizam o tubo neural. Durante muito tempo, pensou-se que as células microgliais eram as únicas células imunocompetentes para mediar as respostas imunes no SNC porque se pensava que o SNC era isolado do

sistema imunológico pela presença da barreira hematoencefálica (BHE) que impede a livre entrada de células imunes no SNC. No entanto, evidências recentes mostram que as células imunes podem se infiltrar no SNC. Além disso, o estresse, o fator mais comum que precipita episódios depressivos, demonstrou induzir respostas inflamatórias tanto no cérebro quanto na periferia, ativando vias semelhantes (por exemplo, TLRs) que são ativadas por patógenos nas células imunes inatas (Medina-Rodriguez et al., 2018).

Embora existam interconexões causais entre a resposta imune e a estrutura e função do cérebro, entender exatamente como o sistema imunológico influencia a doença cerebral é muito problemático, devido às propriedades únicas e distintas do SNC. O tecido do SNC é diferente de outros tecidos periféricos em termos de complexidade regional, propriedades de conexão e rede, demandas metabólicas específicas e interação com a barreira hematoencefálica que filtra a exposição a patógenos. O resultado é um órgão com mecanismos e potencial ainda a serem descobertos (Novellino et al., 2020). As relações entre o sistema nervoso central e as células imunológicas periféricas em órgãos linfóides foram detalhadas ao longo de 50 anos de intensa pesquisa. Durante séculos, experiências de vida estressantes e o estado psicológico são claramente conhecidos por influenciar o diagnóstico e o prognóstico de doenças. O cérebro pode interferir no sistema imunológico, onde o estresse psicológico crônico inibe várias funções do sistema imunológico. Por outro lado, a inflamação periférica crônica - seja leve (durante o envelhecimento e estresse psicológico) ou grave (doenças inflamatórias crônicas) - interfere diretamente na função cerebral, levando a doenças como fadiga, síndrome metabólica, assim como doenças cardiovasculares, mas também doenças psiquiátricas (Straub & Cutolo, 2018).

Existem evidências clínicas e dados laboratoriais demonstrando que as alterações na imunidade celular e humoral são mais prevalentes em sujeitos com transtornos mentais do que em indivíduos saudáveis. A implicação de fatores imunológicos nos transtornos psiquiátricos tem relação bidirecional. Diversas alterações do sistema imunológico têm sido associadas à presença de transtornos mentais, destacando-se uma desregulação da resposta inflamatória do organismo com predomínio de um estado pró-inflamatório. A exposição a situações de estresse crônico pode levar a respostas mal-adaptativas de diferentes mediadores hormonais, inflamatórios e cardiovasculares que estariam envolvidos na patogênese de diferentes transtornos metabólicos e neuropsiquiátricos. Por outro lado, existe ainda uma associação robusta entre doenças autoimunes e sintomas psiquiátricos, incluindo sintomas obsessivo-compulsivos, depressivos ou psicóticos (Soria et al., 2018). Embora a patogênese da depressão ainda não seja totalmente compreendida (Liang et al., 2020), a depressão tem sido associada a alterações imunológicas periféricas, em particular inflamação de baixo grau. Estudos longitudinais e experimentais em humanos e animais sugerem comunicações imuno-cerebrais bidirecionais, nas quais distúrbios associados à inflamação (por exemplo, doença cardiovascular, síndrome metabólica) e sinais inflamatórios periféricos levam a sintomas depressivos e vice-versa (Euteneuer et al., 2017). Há conexões neurais com o tecido linfóide, uma vez que existem receptores de linfócitos para vários neurotransmissores, além da acetilcolina e da norepinefrina (Vasile, 2020).

Evidências mostram que indivíduos deprimidos exibiram níveis elevados de hormônio liberador de corticotropina (CRH) no sistema nervoso central (responsável pela liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), também denominado como corticotropina, pela adeno-hipófise) e esse neuropeptídeo está envolvido na integração de diferentes tipos de resposta ao estresse, comportamental, neural, neuroendócrino e imunológico. Altos níveis de CRH induzem supressões nas respostas imunes inata e celular e estão relacionados a alterações na imunidade periférica. Infecções podem ser a causa de vários sintomas psiquiátricos (por exemplo, transtornos de humor, delírio e transtornos psicóticos). Citocinas (que regulam o sistema imune celular e estão envolvidas na resposta imune inata e adaptativa) e um estado imune que favoreça a inflamação estão envolvidos na patogênese da depressão maior (Vasile, 2020). Dessa forma, temos por um lado doenças autoimunes (como lúpus eritematoso sistêmico [LES] e encefalite com anticorpos anti-NMDA) que têm alta prevalência de sintomas psiquiátricos, e ao mesmo tempo, estudos em que moduladores do sistema imunológico foram administrados em animais ou humanos e foram observados sintomas psiquiátricos. Em modelos animais, a injeção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e TNF- α) induz comportamento semelhante ao isolamento social, e em humanos a administração de endotoxinas induz anedonia e desativa o estriado ventral, região envolvida nos circuitos de resposta de recompensa do cérebro. Outro fato reconhecido é que o tratamento da hepatite C com Interferons (IFN) induz sintomas depressivos com alta frequência (Soria et al., 2018). Compreender os mecanismos dos processos antiinflamatórios e pró-inflamatórios, a atividade das células imunes e suas relações mútuas tanto com o sistema nervoso quanto endócrino, nos permite entender o papel do sistema imunológico nos transtornos afetivos (Szałach et al., 2019).

2.2. DEPRESSÃO E INFLAMAÇÃO (RNL, RPL, RML)

A desregulação imunológica desempenha um papel importante em muitos transtornos psiquiátricos. A micróglia, que representa a população de fagócitos residentes no cérebro, pode ser ativada para realizar as funções complexas da imunidade inata, no contexto de processos inflamatórios ou infecciosos. No entanto, esses eventos inflamatórios também podem interagir com células neuronais durante a vida embrionária e adulta, regulando sua atividade e, portanto, a quantidade e a qualidade das conexões sinápticas. Esses processos inflamatórios representam a base de alterações cerebrais morfofuncionais que podem influenciar o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos. A micróglia também contribui para os processos de desenvolvimento fisiológico no SNC. No cérebro adulto, desempenha um papel fundamental na homeostase dos circuitos sinápticos e pode responder diretamente a diversos estímulos, contatando fisicamente os neurônios por meio de processos de crescimento e também indiretamente, modulando a taxa de disparo neuronal por moléculas de sinalização, como o fator de necrose tumoral ou liberando vesículas extracelulares. Os mecanismos imunológicos inatos e adaptativos

atuam na infecção e na autoimunidade. As infecções podem desencadear inflamação crônica, que prejudica a função cognitiva (Novellino et al., 2020).

A teoria dos linfócitos T dos macrófagos, inicialmente sugerida para esquizofrenia e depressão e posteriormente estendida para transtorno afetivo bipolar, chama a atenção para a ativação do sistema imunológico no cérebro, mediada por macrófagos como microglia. A microglia desempenha um papel importante em termos de poda sináptica patológica e neuroplasticidade prejudicada (Mazza et al., 2018). Uma relação entre depressão e aumento da resposta inflamatória formulou a chamada “hipótese das citocinas” dos transtornos de humor (Maes et al., 1995; Maes, 2008). Os transtornos de humor são caracterizados por alterações de humor, psicomotricidade e biorritmicidade, provocando significativo sofrimento subjetivo, prejuízos sociais e relacionais. Conforme a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os transtornos do humor foram categorizados amplamente como transtornos bipolares e transtornos depressivos (Mucci et al., 2020; Sekhon., Gupta; 2023). Os transtornos bipolares são ainda categorizados como bipolar I, bipolar II, transtorno ciclotímico, transtorno bipolar e transtorno relacionado à outra condição médica, transtorno bipolar e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento, outro transtorno bipolar especificado e transtorno relacionado e transtorno bipolar não especificado e transtorno relacionado (Sekhon., Gupta; 2023).

A depressão é o transtorno mental mais comum na população geral (afetando cerca de 10 a 20% das pessoas ao longo da vida), sendo um transtorno multifatorial e heterogêneo que é caracterizado por humor deprimido, perda de interesse ou prazer nas atividades diárias, sentimento de inutilidade e/ou culpa excessiva, distúrbios do sono e/ou apetite, sensação de cansaço e capacidade reduzida de concentração. Em seu quadro mais grave, a depressão pode levar ao suicídio e aumento do risco de mortalidade. Geralmente, segue um curso crônico e prejudica de maneira significativa o potencial ocupacional do indivíduo, qualidade de vida, capacidades cognitivas e funções sociais, podendo manifestar-se em todas as idades, incluindo entre jovens e idosos (Lim et al., 2018; Mazza et al., 2018; Meng et al., 2019). Embora os sintomas cardinais da depressão sejam humor deprimido e anedonia, a depressão é caracterizada por uma ampla gama de sintomas, como distúrbios do apetite, sono e disfunção cognitiva (Mac Giollabhui et al., 2018). Os transtornos depressivos representam a terceira principal causa de anos perdidos por incapacidade em todo o mundo, ocupando a segunda causa na faixa etária entre 15 e 49 anos. Essa carga aumentou nos últimos 25 anos (IHME, 2016; Leighton et al., 2018). Conforme o DSM-5, os transtornos depressivos são classificados em Transtorno depressivo maior, Transtorno disruptivo de desregulação do humor, Transtorno depressivo persistente (distímia), Transtorno disfórico pré-menstrual, Transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, Transtorno depressivo devido à outra condição médica e Transtorno depressivo não especificado (Chand., Arif, 2023., Bains., Abdijadid, 2023).

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), principal objeto da presente pesquisa, é um transtorno recorrente e debilitante, de alta prevalência em todo o mundo, de etiologia desconhecida e tratada inadequadamente em aproximadamente dois terços dos pacientes. Durante as últimas duas a três décadas,

a inflamação emergiu como um importante fator que contribui para o TDM e estão surgindo evidências de que ela pode fornecer um novo alvo para intervenção terapêutica (Medina-Rodriguez et al., 2018). Teorias recentes na etiologia da depressão indicam que a neuroinflamação pode explicar o desenvolvimento e manutenção do transtorno e que o próprio transtorno pode afetar o sistema imunológico e elevar biomarcadores inflamatórios. Uma série de citocinas, reagentes de fase aguda e substâncias neuroinflamatórias, como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-10), proteína C reativa (PCR), cortisol e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) têm valores elevados em pacientes com depressão maior, tendo um papel na etiopatogenia da depressão. Os mediadores imunológicos podem alterar a neurotransmissão, a atividade neural e as vias neuroendócrinas, levando ao desenvolvimento do transtorno depressivo maior (Adhikari et al., 2018; Özyurt., Binici; 2018). Uma reação inflamatória também é observada nos cérebros de indivíduos deprimidos. Estudos usando tomografia por emissão de pósitrons revelaram que a densidade da proteína translocadora, um marcador de microglia ativada, estava aumentada no cérebro de pacientes com TDM e estava positivamente correlacionada com a gravidade da doença, duração da doença e ideação suicida (Holmes et al., 2018, Setiawan et al., 2018; Miyata et al., 2018). Há vários subtipos de depressão, sendo caracterizados por etiologias parcialmente distintas, fatores de risco e rupturas nos sistemas neurobiológicos, o que pode explicar por que um em cada três pacientes deprimidos não responde a tratamentos convencionais (Rudaz et al., 2017, Mac Giollabhui et al., 2021).

Tanto a compreensão atual da depressão como seu diagnóstico e tratamento baseiam-se na hipótese das monoaminas (Leighton et al., 2018). A teoria da monoamina é a hipótese neurobiológica mais conhecida que explica a etiologia da depressão, especialmente a hipótese da serotonina. A hipótese da serotonina na depressão explica que uma redução nos níveis de serotonina explica o desenvolvimento da depressão. Corroborando com essa hipótese, a maioria dos antidepressivos prescritos tem como desfecho o aumento do nível de serotonina na fenda sináptica, principalmente pela inibição da recaptação da serotonina. Há evidências de que o sistema imunológico pode interferir no sistema da serotonina e contribuir para a diminuição dos níveis de serotonina no SNC. Postula-se que citocinas pró-inflamatórias (como IFN- γ , IL-1 ou IL-6) são responsáveis por desencadear efeitos pró-depressivos através da indução de indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), uma enzima envolvida no metabolismo do triptofano. A IDO ativa a via da quinurenina, causando depleção de triptofano, que pode ser um dos fatores importantes na redução da concentração de serotonina em pacientes deprimidos. Além de reduzir os níveis de serotonina, as citocinas pró-inflamatórias também aumentam a expressão e a atividade do transportador de serotonina pré-sináptica, o que resulta em mais recaptação excessiva de neurotransmissores na fenda sináptica, incluindo tanto serotonina quanto dopamina e norepinefrina. O mecanismo de ação dos antidepressivos é mais complexo do que apenas sua influência na concentração de neurotransmissores na fenda sináptica (Szałach et al., 2019). Apesar da hipótese das monoaminas, sabe-se que 30% dos pacientes não respondem a esses antidepressivos e, entre os respondedores, apenas um terço atinge a remissão. Essa alta taxa de falha no tratamento pode refletir uma compreensão incompleta da patogênese dos transtornos

depressivos. Os esforços estão sendo direcionados na estratificação eficaz de uma população heterogênea e novas vias terapêuticas (Leighton et al., 2018).

Ao longo do último quarto de século, surgiram evidências consistentes associando a inflamação à depressão. Essas evidências são robustas, uma vez que um terço de pacientes com depressão apresenta elevação de citocinas inflamatórias na ausência de condições clínicas, e as doenças inflamatórias estão associadas a maiores taxas de depressão do que as doenças não inflamatórias. Ademais, até 40% dos pacientes tratados com a terapia de citocinas desenvolvem depressão clínica e uma inflamação superior antes do tratamento está associada com uma falta de resposta ao tratamento com antidepressivos (Leighton et al., 2018; Colasanto et al., 2020; Osimo et al., 2020; Mac Giollabhui et al., 2021). A PCR é o principal marcador inflamatório medido rotineiramente na prática clínica, sendo utilizada frequentemente para estratificar pacientes com base nos níveis inflamatórios periféricos (Osimo et al., 2020). A associação entre inflamação e depressão é clinicamente relevante. A ineficácia da resposta aos antidepressivos está associada à ativação de respostas imunes inflamatórias. Níveis médios de PCR são mais altos em pacientes resistentes ao tratamento em comparação com pacientes com depressão que respondem ao tratamento. O tratamento anti-inflamatório pode ter efeitos antidepressivos (Osimo et al., 2019; Kappelmann et al., 2018).

O TDM tem sido associado a alterações das respostas imunes inata e adaptativa e os pacientes com TDM geralmente apresentam níveis elevados de citocinas (como TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10) em comparação com sujeitos saudáveis (Medina-Rodriguez et al., 2018). Ensaio controlado randomizado (ECRs) indicam que é provável que os medicamentos anti-inflamatórios sejam benéficos particularmente para pacientes deprimidos que apresentam evidências de inflamação. Portanto, uma melhor compreensão da prevalência de inflamação de baixo grau na depressão e dos fatores associados à inflamação pode informar pesquisas futuras e a prática clínica (Kappelmann et al., 2018; Osimo et al., 2019). No entanto, ensaios clínicos definitivos de eficácia precisam ser concluídos antes que os anti-inflamatórios possam ser recomendados na prática clínica psiquiátrica. Resultados sugerem que até um quarto dos pacientes deprimidos apresentam sinais de inflamação de baixo grau. Assim, estudos futuros devem explorar as possíveis causas para essa relação e também se pacientes deprimidos com níveis mais altos de PCR podem se beneficiar de tratamentos anti-inflamatórios (Osimo et al., 2019). A PCR é um biomarcador usado clinicamente para medir a inflamação sistêmica e está aumentada em um grupo de pacientes TDM. Além disso, o aumento da PCR no sangue periférico em pacientes depressivos foi associado a circuitos de recompensa alterados e aumento do glutamato cerebral em relação aos sintomas de anedonia (Felger et al., 2020).

Depressão e inflamação apresentam relação bidirecional. Nesse círculo vicioso, a depressão eleva as respostas inflamatórias e a inflamação, por sua vez, aumenta o risco de depressão (Öztürk et al., 2019). A depressão está positivamente associada à inflamação concomitante e futura, existindo uma associação bidirecional entre depressão e estados pró-inflamatórios. Especificamente, a relação causal entre depressão e inflamação não é clara, uma vez que há evidências da associação entre o aumento da

inflamação e maior chance de depressão futura, e a relação inversa, demonstrando a depressão precoce levando à inflamação. O mecanismo pelo qual biomarcadores inflamatórios afetam os resultados comportamentais e emocionais tem sido amplamente discutido. Evidências sugerem que as citocinas inflamatórias no cérebro podem alterar a estrutura e a função do mesmo, alterando a neurotransmissão, a neurogênese hipocampal e o eixo HPA relacionado ao estresse e à ativação do sistema simpático. Essas alterações podem levar a alterações na cognição e podem induzir sintomas depressivos. Com relação à relação inversa (aumento da depressão associada à inflamação futura), foi demonstrado que o estresse psicológico, um fator de risco comum para o desenvolvimento de depressão, pode ativar citocinas pró-inflamatórias em regiões cerebrais envolvidas na regulação emocional. Como a maioria dos resultados de pesquisas que investigam a relação entre depressão e inflamação baseia-se de estudos observacionais, os dados apresentados são correlacionais e, portanto, não há como inferir relação de causalidade. Há fatores moderadores que influenciam nesta associação, sendo potenciais fontes de heterogeneidade, como IMC, tabagismo, eventos adversos, gravidade dos sintomas depressivos, avaliação do impacto potencial das diferenças metodológicas entre os estudos (como amostras de base populacional versus amostras de base clínica) e tamanhos de amostra relativamente pequenos (Colasanto et al., 2020).

Em meta-análise de Mac Giollabhui et al. (2021) caracterizada como uma das maiores e mais abrangentes na investigação das associações prospectivas entre sintomas depressivos e biomarcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α e PCR), teve-se com base em revisão sistemática de 58.256 participantes e meta-análise com 47.999 indivíduos, tanto a PCR quanto a IL-6 associadas a futuros sintomas depressivos. Houve controle de fatores de confusão na associação prospectiva entre IL-6 e depressão e os dados sugerem que o sistema imunológico pode estar envolvido na etiologia da depressão. No entanto, os autores destacam na revisão profundas diferenças metodológicas observadas entre os estudos, o que pode contribuir para resultados fracos/inconsistentes. A teoria dos linfócitos T dos macrófagos, inicialmente sugerida para esquizofrenia e depressão e posteriormente estendida para transtorno afetivo bipolar, chama a atenção para a ativação do sistema imunológico no cérebro, mediada por macrófagos como microglia. A microglia desempenha um papel importante em termos de poda sináptica patológica e neuroplasticidade prejudicada (Mazza et al., 2018).

A depressão é uma condição que pode ocorrer na evolução de vários transtornos psiquiátricos. Pode ser causada por vários fatores e ter gravidade e duração variadas. Usando o termo “depressão”, geralmente queremos dizer um episódio depressivo maior durante o transtorno depressivo recorrente ou transtorno depressivo maior. Os sintomas típicos de depressão incluem humor depressivo, anedonia, alterações do sono, retardo psicomotor, diminuição do apetite e libido, perda de peso, sentimento de inutilidade, bem como pensamentos suicidas e tentativas de suicídio, embora nem todos devam estar presentes para o diagnóstico de depressão. Atualmente, discute-se o papel da inflamação resultante da ativação do sistema imunológico no curso da depressão, principalmente em sua forma refratária a medicamentos. Ademais, sabe-se que os antidepressivos modulam as respostas imunes, afetando tanto a ativação, quanto a proliferação e sobrevivência dos leucócitos. As alterações do sistema

imunológico em pacientes com depressão também são perceptíveis no número e na proporção de leucócitos. Evidenciou-se um aumento no número de células envolvidas nas respostas imunes inatas, ou seja, monócitos, macrófagos e neutrófilos (Szałach et al., 2019). Uma das contribuições mais clinicamente relevantes para o campo da depressão e inflamação baseia-se em biomarcadores imunológicos para prever a resposta aos antidepressivos, principalmente pela capacidade preditiva de IL-1, MIF e TNF- α (Pariante, 2017).

Evidências nos últimos 20 anos demonstraram que os achados biológicos mais consistentes na depressão maior são tanto o aumento da inflamação quanto a hiperatividade do eixo HPA, sendo mecanismos frequentemente associados. Alterações na função do neurotransmissor e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e reduções na neurogênese estão consistentemente associadas a transtornos depressivos. Esses dados fornecem evidências convincentes de um possível papel da família molecular de quimiocinas (grande grupo de pequenas citocinas) na patogênese da depressão (Pariante, 2017; Leighton et al., 2018). O modelo explicativo baseou-se na noção de “resistência aos glicocorticóides”. Em suma, o receptor de glicocorticóide (cortisol em humanos) medeia fisiologicamente o feedback negativo do eixo HPA, ou seja, a capacidade do cortisol de inibir sua própria secreção, especialmente durante um aumento da produção devido ao estresse, e em contraste, na depressão, uma disfunção de glicocorticóides leva a um feedback negativo do eixo HPA (resistência aos glicocorticóides), que por sua vez leva à hiperatividade do eixo HPA. Indivíduos com níveis mais graves de depressão podem apresentar aumento de cortisol e inflamação (como IL-1, IL-6, TNF- α), podendo ainda demonstrar resistência ao tratamento de antidepressivos e resistência aos glicocorticóides. Essas evidências corroboram a hipótese de que a resistência aos glicocorticóides, a hipersecreção de cortisol e o aumento da inflamação são disfunções biológicas coexistentes e relacionadas. Ademais, os antidepressivos podem ainda reverter a resistência aos glicocorticóides (Pariante, 2017).

Um conjunto robusto de evidências implica a desregulação do eixo HPA na fisiopatologia do TDM (Jurueña et al., 2018; Kennis et al., 2020; Ceruso et al., 2020). Evidências mostraram repetidamente níveis mais altos de cortisol naqueles com TDM em comparação com controles saudáveis (Zajkowska et al., 2022; Islam et al., 2018; Khan et al., 2019). Níveis elevados de cortisol preveram prospectivamente o início subsequente de TDM (Kennis et al., 2020). Vários estudos demonstram o cortisol como um fator de risco biológico para a depressão (Turner et al., 2019; Kennis et al., 2020, Hopf et al., 2020). Existem várias vias pelas quais a desregulação do eixo HPA pode estar envolvida na etiologia da depressão. Uma delas é a resistência aos glicocorticóides, pela qual o feedback negativo mediado pelo receptor de glicocorticóides fica prejudicado, levando ao aumento dos níveis de cortisol em pacientes com depressão (Cattaneo et al., 2020, Nikkheslat et al., 2020; Zajkowska et al., 2022). O cortisol, o principal hormônio do eixo HPA é o principal glicocorticóide produzido em resposta ao estresse, regula a sobrevivência neuronal e a neurogênese. Uma hipótese sugere que altos níveis de cortisol circulante podem levar a uma redução na neurogênese que, por sua vez, pode contribuir para os sintomas de depressão (Zajkowska et al., 2022). Notavelmente, a prevalência de depressão aumenta o risco de desenvolver doenças vasculares,

como doença cardíaca coronária e aterosclerose, ativando a inflamação e causando disfunção das células endoteliais (Miyata et al., 2018).

No entanto, os estudos existentes de biomarcadores de quimiocinas na depressão são frequentemente insuficientes, de metodologias diferentes e frequentemente conflitantes (Leighton et al., 2018). Sabe-se que muitas covariáveis podem influenciar os níveis circulantes de biomarcadores inflamatórios (como IL-6, TNF- α e PCR) e que há várias diferenças observadas entre os estudos que verificam a relação entre depressão e inflamação, incluindo: (a) características da amostra (tamanho, idade, sexo, status socioeconômico), (b) como a inflamação e a depressão são medidas (jejum versus não jejum / picada no dedo versus coleta de sangue por punção venosa; diagnóstico de depressão versus sintomas depressivos), (c) desenho do estudo (tempo de acompanhamento, critérios de inclusão/exclusão) e (d) abordagem analítica (por exemplo, tratamento de valores discrepantes, exclusão de doença aguda, abordagem estatística) (Mac Giollabhui et al., 2021). Nem todos os pacientes deprimidos apresentam aumento da inflamação, uma vez que nem todos apresentam esse fenótipo biológico. Os fatores coexistentes com esse fenótipo clínico inflamatório são traumas na infância, incluindo exposição precoce a altos níveis de estresse, além de biomarcadores de risco metabólico, como excesso de peso ou hipertensão, colesterol total elevado e hemoglobina glicada elevada. Assim, as linhas de evidência indicam que o aumento da inflamação está presente em um subgrupo de pacientes deprimidos. Além disso, variantes genéticas que aumentam as respostas imunológicas são mais frequentes em pacientes com depressão ou caracterizam um grupo de indivíduos que estão em maior risco de desenvolver um fenótipo depressivo (Pariante, 2017). Pacientes com depressão frequentemente apresentam comorbidades médicas e vice-versa. Especificamente, a depressão aumenta o risco e está associada a eventos adversos em pacientes com doença cardiovascular (Kayhan et al., 2017). A inflamação é fator de risco e está associada em uma série de doenças, como diabetes mellitus, insuficiência cardíaca, disfunção renal, doença hepática aguda ou crônica, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, apneia obstrutiva do sono, infecções agudas, artrite reumatóide, esclerose múltipla, dor crônica e psoríase; e ao mesmo tempo, cada uma dessas doenças também apresenta um risco elevado de depressão (Öztürk et al., 2019).

A depressão também pode alterar a contagem de neutrófilos e leucócitos e está associada à redução da imunidade e da contagem de linfócitos (Adhikari et al., 2018). O processo inflamatório agudo aumenta a produção de neutrófilos e esse aumento é acompanhado por diminuição no número de linfócitos (Korkmaz et al., 2016). A inflamação pode ser evidenciada através do aumento da contagem de leucócitos e de seus subtipos em análises do hemograma completo (Özyurt; Binici 2018). Tanto a RNL quanto a RPL e RML são novos biomarcadores inflamatórios de baixo custo e facilmente calculados a partir da contagem de glóbulos brancos em exames laboratoriais simples (Mazza et al., 2018). Recentemente, representam melhores indicadores de inflamação quando comparados apenas com a contagem de glóbulos brancos (Sarkar et al., 2022). A mensuração desses biomarcadores é simples, rápida e barata, ao mesmo tempo em que está associada a pouco ou nenhum desconforto do paciente (já que apenas amostras de sangue periférico são necessárias para o teste). Evidências demonstraram que esses biomarcadores têm

associação com pior prognóstico ou maior inflamação entre pacientes com condições crônicas como doenças cardiovasculares, autoimunes, câncer pancreático e diabetes (Angkananard et al., 2018; Erre et al., 2019; Hu et al., 2018; Liu et al., 2018). Nos últimos anos, um número crescente de estudos investigou a RNL, RPL e RML em transtornos psiquiátricos e mostrou que eles eram maiores quando comparados com controles saudáveis (Mazza et al., 2018; Yüksel et al., 2018; Bulut et al., 2021). Há evidências de elevação desses biomarcadores inflamatórios em transtornos psiquiátricos, incluindo depressão maior, transtorno afetivo bipolar (TAB) e esquizofrenia (Mazza et al., 2018; Sağlam Aykut et al., 2018).

Como as proporções mencionadas são obtidas através do hemograma, que é um exame diagnóstico econômico, acessível e com valor prognóstico, logo essas razões poderiam substituir outros biomarcadores inflamatórios, incluindo PCR, TNF- α e IL-6 (Gundogdu Meydaneri; Meydaneri, 2018). Como exemplo, em amostra de 83.740 indivíduos, a RNL foi significativamente correlacionada com a PCR em população saudável, sendo provavelmente um biomarcador válido para detectar a inflamação sistêmica (Kweon et al., 2016). Recentemente, a RNL vem sendo usada como um biomarcador para medir a inflamação em pacientes com transtorno depressivo maior (Adhikari et al., 2018). A RNL foi proposta por intensivistas que buscavam um biomarcador facilmente disponível e que refletisse a intensidade do estresse e/ou inflamação sistêmica em pacientes críticos após choque, politraumatismo, cirurgia de grande porte ou sepse (Zahorec et al., 2001). As principais vantagens da RNL são que além de um biomarcador acessível, reflete a proporção de duas vias imunológicas distintas, mas complementares, e pode ser menos impactado por fatores confundidores, em comparação com outros subtipos de leucócitos e biomarcadores inflamatórios amplamente utilizados, incluindo a PCR (Özyurt., Binici, 2018; Ekinci., Ekinci, 2017). Os neutrófilos são células envolvidas na imunidade inata. São células inflamatórias inespecíficas com funções fagocíticas e apoptóticas mediadas pela liberação de citocinas e outras moléculas inflamatórias. Por outro lado, os linfócitos são protetores da resposta imune adaptativa. Uma contagem aumentada de neutrófilos reflete a intensidade da resposta inflamatória e uma contagem diminuída de linfócitos representa o comprometimento do sistema imunológico (Dionisie et al., 2021).

Evidências apontam ainda que, valores mais altos da RNL tendem a ser encontrados em pacientes com transtornos depressivos em comparação com sujeitos não deprimidos, e o aumento desses parâmetros pode ser relacionado com a gravidade dos níveis de depressão (Velasco et al., 2020; Euteneuer et al., 2017; Meng et al., 2019). No entanto, sabe-se que a maioria dos estudos foram limitados por tamanhos de amostra relativamente pequenos. Além disso, vários fatores de confusão relevantes não foram controlados, como sexo, índice de massa corporal (IMC), estilo de vida e atividade física (Meng et al., 2019). O uso não só da RNL, mas de outros biomarcadores inflamatórios derivados do hemograma (como a razão plaquetas-linfócitos e monócitos-linfócitos) no diagnóstico e determinação da gravidade dos transtornos psiquiátricos ainda é inconclusivo (Gundogdu Meydaneri; Meydaneri, 2018).

Até o momento, não há um valor de corte compartilhado e aprovado da RNL que discrimine valores normais de valores anormais. A RNL é a razão entre as células mediando duas vias imunes diferentes. Os neutrófilos representam a primeira linha de defesa imunológica, exibindo ação fagocítica e

apoptótica através da secreção de vários mediadores inflamatórios, especialmente as citocinas. A inflamação desencadeada pelas citocinas pode piorar a reação inflamatória pela disfunção celular e estresse oxidativo. São agentes da linha de frente da defesa imunológica inata e se envolvem em uma variedade de processos patológicos e fisiológicos, como lesão, inflamação, autoimunidade e assim por diante. Suas funções principais são serem recrutados para o local da infecção, reconhecer e fagocitar microorganismos e então combater patógenos. Além disso, os neutrófilos interagem com a imunidade adaptativa. Neutrófilos ativados por padrões moleculares associados aos patógenos microbianos podem migrar para o baço e induzir a produção de anticorpos T1 pela ativação de células B da zona marginal através da produção de fator de ativação de células B, um ligante indutor de proliferação e IL-21. Interações entre células do sangue periférico e seu envolvimento nos mecanismos de neuroinflamação induzem sintomas depressivos. Na presença de um estímulo inflamatório ou infecção, além de desempenhar um papel no reconhecimento, fagocitose e morte de patógenos, os neutrófilos também podem interagir com a imunidade adaptativa. Por outro lado, os linfócitos são mediadores inflamatórios específicos, com função reguladora ou protetora e contagens baixas de linfócitos representam pior estado de saúde geral e o estresse fisiológico. Os linfócitos migram para o tecido cerebral, juntamente com outras células periféricas e citocinas pró-inflamatórias, desencadeando a exacerbação de sintomas psiquiátricos ou de humor, agravando os distúrbios pré-existentes na neurotransmissão serotoninérgica, dopaminérgica e glutamatérgica. Como a RNL reflete ambas as vias imunológicas, ela é provavelmente menos afetada por fatores de confusão e mais preditiva do que qualquer um dos parâmetros isoladamente. A RNL pode ser útil para detectar a resposta inflamatória, refletindo a intensidade do estresse e a inflamação sistêmica, e a consequente “tempestade de citocinas”, sendo uma condição caracterizada pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias (Mazza et al., 2018; Cheng et al., 2022; Atak et al., 2019; Nascimento et al., 2020).

A RPL é outro biomarcador econômico e facilmente mensurável. As plaquetas liberam mediadores pró-inflamatórios, como citocinas e quimiocinas, que exacerbam o microambiente inflamatório, tornando a RPL outra medida viável de inflamação. A RPL tem sido proposta como um novo biomarcador inflamatório e prognóstico em doenças neoplásicas, cardiovasculares, reumatológicas e na DM2, sendo um biomarcador econômico e acessível (Kumarasamy et al., 2019; Mazza et al., 2018; Kurkul; Ornek, 2019; Atak et al., 2019). As plaquetas também estão envolvidas na resposta inflamatória e a trombocitose é comum em pacientes com tumores. São importantes efetores da imunidade inata e adaptativa. A RPL é classificada como um marcador potencial para determinar a inflamação (Shi et al., 2017), uma vez que as plaquetas representam um marcador inflamatório de primeira linha que regula parâmetros como permeabilidade endotelial e recrutamento de neutrófilos e macrófagos e suas funções efetoras. A ativação das plaquetas desempenha um impacto importante nos transtornos psiquiátricos e é mediada por vários fatores inflamatórios, como citocinas, serotonina, glutamato, dopamina e P-selectina. A serotonina desempenha um papel na ativação da plaqueta e na sua permeabilidade. Por outro lado, as plaquetas envolvem uma significativa quantidade de serotonina em seus grânulos densos e receptores de serotonina e transportadores na superfície celular. Os grânulos densos das plaquetas também contêm glutamato. As

vias da serotonina e glutamato têm um papel importante na fisiopatologia dos transtornos do humor e as plaquetas podem ter uma base etiológica nos transtornos psiquiátricos. As plaquetas também estão envolvidas na coagulação e armazenam várias moléculas pró-inflamatórias que modulam a resposta imune e inflamatória. As plaquetas ainda apresentam uma grande quantidade de serotonina que é secretada em condições de ativação, como inflamação. A serotonina, por sua vez, estimula linfócitos, neutrófilos e monócitos, influenciando assim a liberação de citocinas. As plaquetas estão envolvidas na neuroinflamação e têm sido usadas como modelos periféricos de transdução de sinal mediada por receptor no sistema nervoso central (Mazza et al., 2018; Dionisie et al., 2021). Considerando tanto as plaquetas quanto os linfócitos, a PLR pode prever a resposta inflamatória na depressão (Mazza et al., 2018).

Por fim, o RML trata-se de um novo biomarcador de baixo custo e facilmente disponível. Os monócitos são um subconjunto de leucócitos que promovem proteção imunológica e exibem efeitos pró-inflamatórios até mesmo para conduzir doenças inflamatórias. Os monócitos influenciam doenças do sistema nervoso central, uma vez que as evidências mostram que macrófagos derivados de monócitos circulantes e células dendríticas podem ser traficados para o sistema nervoso central em condições neuroinflamatórias crônicas, onde exercem um papel pró-inflamatório. Foi demonstrado que os níveis de monócitos circulantes são elevados em pacientes com transtornos psiquiátricos, como transtornos do humor e esquizofrenia, devido à expressão aumentada de genes imunes e superprodução de citocinas relacionadas a monócitos e macrófagos. Os monócitos podem migrar para o tecido sistêmico e se diferenciar em macrófagos e células dendríticas, desempenhando três funções principais nas respostas imunes: fagocitose, apresentação de antígenos e produção de citocinas. A migração de monócitos para a circulação sanguínea necessita de aproximadamente 8 a 12 horas em resposta a sinais de inflamação, como a estimulação de citocinas. Como um componente importante do sistema de defesa, os monócitos participam da resposta imune e entregam o epítipo aos linfócitos após a fagocitose para induzir a resposta imune específica dos linfócitos. Os macrófagos (principalmente derivados de monócitos) têm papel fundamental na formação e progressão das placas ateroscleróticas coronarianas, e a contagem de monócitos tem relação positiva e independente mais forte com o risco de doença cardiovascular (DCV) em adultos assintomáticos. Além disso, a contagem de monócitos pode prever a gravidade e a progressão da estenose aterosclerótica na síndrome coronariana aguda. Também não temos um valor de corte tanto da RPL quanto da RML. Essas razões inflamatórias podem ter melhor valor preditivo na avaliação da inflamação do que neutrófilos, plaquetas, monócitos ou linfócitos separadamente, devido ao menor efeito de condições confundidoras (Dionisie et al., 2021; Mazza et al., 2018; Cheng et al., 2022; Zhou et al., 2020). A implementação de biomarcadores como citocinas, PCR e TNF- α é dificultada por razão de custo e acessibilidade e as razões mencionadas podem representar alternativas econômicas, acessíveis, com valor prognóstico e indicadores úteis da resposta imune geral (Li et al., 2017; Yao et al., 2017).

2.3. COVID-19, SAÚDE MENTAL E DIABETES

O surto da pandemia da COVID-19 instaurou um alerta mundial e a história de grandes epidemias no passado foram dolorosamente revisitadas nessa experiência atual, uma vez que, trata-se de uma doença altamente transmissível com gravidade clínica comparada às epidemias mais severas da história humana. Esse cenário inclui pacientes gravemente doentes e hospitalizados com desfechos de recuperação, alta hospitalar e número significativos de óbitos (Mármora et al., 2021). A pandemia da COVID-19, com o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), surgiu em Wuhan, Hubei, China, no final de 2019, desestruturando contextos sociais, econômicos, políticos e de saúde em todo o mundo, representando um problema de grande magnitude em meio ao seu potencial para disseminação global, com impactos na saúde mental e na qualidade de vida da população. Os sintomas relatados de COVID-19 são principalmente respiratórios, com síndrome do desconforto respiratório agudo, levando à morte nos casos mais graves. No entanto, a COVID-19 também demonstrou afetar outros órgãos, como o cérebro, e recentemente surgiram evidências sobre sintomas neurológicos devido à infecção (Haldrup et al., 2020, Alencar et al., 2022; Stripp; Sondergaard, 2020; Filatov et al., 2020, Asadi-Pooya; Simani, 2020; Nath, 2020). Existem evidências de propriedades neurotrópicas do SARS-CoV-2, no entanto, ainda sabe-se pouco sobre os mecanismos exatos de como isso afeta o funcionamento do cérebro (Troyer et al., 2020).

O livro organizado por Campos et al. (2021) intitulado “Reações físicas, cognitivas, psicológicas e comportamentais como indicadores de saúde à pandemia covid-19: um retrato luso brasileiro”, retrata como foram percebidas diferentes dimensões cognitivas, afetivas e comportamentais envolvendo a pandemia. Estados psicológicos foram rapidamente estudados com base em teorias existentes, podendo-se pensar em uma Psicologia das Pandemias, considerando que o processo psicológico foi semelhante aos registrados em outras endemias e pandemias¹. Durante a pandemia de COVID-19, as complicações médicas gerais receberam mais atenção, enquanto apenas alguns estudos abordam o potencial efeito direto na saúde mental do SARS-CoV-2. Ademais, os efeitos indiretos da pandemia na saúde mental geral são cada vez mais preocupantes, uma vez que a epidemia de SARS-CoV-1 (2002-2003) foi associada a complicações psiquiátricas. Em relação aos riscos de incidência ou piora de transtornos psiquiátricos durante a pandemia da COVID-19, muitos fatores de risco (especialmente sintomas depressivos e ansiosos) foram relatados, sendo a maioria deles bem conhecidos, como sexo feminino, histórico médico atual ou passado e autoavaliação negativa da saúde (Vindegaard et al., 2020; Malhi; Mann, 2018; Kohler et al., 2018). No entanto, a pandemia envolveu um aspecto de quarentena e isolamento que também foi um fator de risco estabelecido com relevante impacto psicológico (Brooks et al., 2020), como a preocupação com a infecção de familiares, amigos e conhecidos também (Vindegaard et al. 2020).

¹Essa obra conta com capítulo 9 publicado pelo autor da presente tese e demais autores, intitulado “Percepção da gravidade e vulnerabilidade às doenças infecciosas durante a pandemia da Covid-19: considerações acerca da terceira onda”.

Em revisão sistemática de Vindegaard et al. (2020), um estudo avaliou os sintomas de pacientes com transtornos alimentares durante a pandemia e encontrou 37,5% relatando piora na sintomatologia do transtorno alimentar e 56,2% relatando sintomas adicionais de ansiedade, enquanto outro estudo relatou que 20,9% dos pacientes com transtornos psiquiátricos preexistentes relataram piora de seus sintomas, mas não relataram os diagnósticos preexistentes (Fernandez-Aranda et al., 2020; Zhou et al., 2020). Em relação ao público em geral, houve relato de menor bem-estar psicológico em comparação ao período antes da COVID-19 (Sonderskov et al., 2020). Ademais, em revisão sistemática de Xiong et al. (2020), apontou-se altas taxas de sintomas de ansiedade (6,33% a 50,9%), depressão (14,6% a 48,3%), transtorno de estresse pós-traumático (7% a 53,8%), sofrimento psíquico (34,43% a 38%) e estresse (8,1% a 81,9%) na população em geral durante a pandemia de COVID-19 na China, Espanha, Itália, Irã, EUA, Turquia, Nepal e Dinamarca. Os fatores de risco associados ao sofrimento psicológico incluem sexo feminino, faixa etária mais jovem (≤ 40 anos), presença de doenças crônicas/psiquiátricas, desemprego, status de estudante e exposição frequente a mídias sociais/notícias relacionadas ao COVID-19.

Os seguintes fatores sociodemográficos foram associados à depressão e/ou ansiedade (Vindegaard et al., 2020): morar sozinho (Cao et al., 2020), menor nível educacional (Gao et al., 2020, Mazza et al., 2020), mas também maior nível educacional (Du et al., 2020), condição de estudante (Wang et al., 2020), não ter filhos (Mazza et al., 2020) ou ter ≥ 2 filhos (Li et al., 2020), residir em áreas urbanas (Gao et al., al., 2020, Ozdin; Bayrak Ozdin, 2020), mas também em áreas rurais (Zhang et al., 2020, Cao et al., 2020), gênero feminino (Zhang et al., 2020, Lai et al., 2020, Mazza et al., 2020, Wang et al., 2020, Ozdin; Bayrak Ozdin, 2020) foi relatado com frequência, mas não foi consistente (Chen et al., 2020, Gao et al., 2020), enquanto as evidências sobre a idade como fator de risco eram inconsistentes (Gao et al., 2020, Mazza et al., 2020, Huang et al., 2020). Tanto a doença médica atual (incluindo distúrbios psiquiátricos e abuso de substâncias) (Zhang et al., 2020, Wang et al., 2020, Ozdin; Bayrak Ozdin, 2020) quanto o histórico médico anterior (incluindo histórico psiquiátrico e abuso de substâncias) (Wang et al., 2020, Mazza et al., 2020, Li et al., 2020, Ozdin; Bayrak Ozdin, 2020) foram associados e aumentaram o risco de depressão e/ou ansiedade.

Em relação aos fatores psicológicos e sociais que foram associados com o risco de depressão e/ou ansiedade (Vindegaard et al., 2020), temos a autoavaliação de saúde negativa (Wang et al., 2020, Gao et al., 2020, Wang et al., 2020), má qualidade do sono (Du et al., 2020), carga de estresse percebida mais alta (Mo et al., 2020, Du et al., 2020), eventos de vida angustiantes anteriores (Mazza et al., 2020), falta de preparação psicológica (Du et al., 2020), autoeficácia percebida para ajudar os pacientes (Du et al., 2020), falta de conhecimento da pandemia (Du et al., 2020, Wang et al., 2020), não adoção de medidas de precaução (Wang et al., 2020) e impactos na vida diária (Zhu et al., 2020). Além disso, parentes/amigos/conhecidos suspeitos de COVID-19 (Cao et al., 2020, Mazza et al., 2020, Du et al., 2020, Li et al., 2020c, Ozdin e Bayrak Ozdin, 2020, Kang et al., 2020), menor apoio familiar (Du et al., 2020), baixo capital social (durante o isolamento) (Xiao et al., 2020), renda familiar instável (Cao et al., 2020) e maior exposição à mídia (Gao et al., 2020).

O risco de depressão foi maior entre os pacientes com COVID-19. É geralmente estabelecido que as infecções estão associadas a um maior risco de transtornos do humor e parece haver um risco maior após infecções graves (Zhang et al., 2020; Kohler et al., 2017). Isso está de acordo com os achados da epidemia de SARS-CoV-1, revelando sintomas depressivos entre os pacientes durante a infecção. Esse risco maior pode ser devido ao vírus corona afetar o cérebro direta ou indiretamente, induzindo uma resposta massiva de citocinas que afeta o cérebro (Troyer et al., 2020). Atualmente, sabe-se que o diabetes em pacientes com doença do coronavírus 2019 (COVID-19) está associado ao aumento de duas vezes na mortalidade e na gravidade da COVID-19, em comparação com sujeitos não diabéticos (Kumar et al., 2020). Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o COVID-19 como uma pandemia devido aos níveis alarmantes de sua disseminação e gravidade (Mahase, 2020). A COVID-19 é uma doença que quatro meses após sua origem em Wuhan, na China, já se espalhou para mais de duzentos países ao redor do mundo (Kumar et al., 2020). A contagem global de casos confirmados da COVID-19 ultrapassou 275 milhões em dezembro de 2021 (WHO, 2021).

A taxa real de casos positivos, no entanto, é estimada em muito maior, com vários modelos prevendo que o número real é 10 (3 a 24) vezes maior que o número de casos confirmados. De acordo com essa análise, uma projeção de mais de 2,75 bilhões de pessoas pode ter sido infectada pela COVID-19 (Ceban et al., 2022). Ainda que o diabetes esteja associado à gravidade e mortalidade pela COVID-19, não há como afirmar se o diabetes é fator independente responsável por essa gravidade e mortalidade, ou se é apenas um fator de confusão. Muitas outras condições, incluindo idade avançada, hipertensão, doenças cardiovasculares e obesidade, geralmente coexistem com a diabetes, e cada uma dessas comorbidades demonstrou estar associada à COVID-19 grave e sua mortalidade (Kumar et al., 2020). Apesar de ser considerada uma infecção progressiva e com alto potencial de disseminação, o pior prognóstico das pessoas prevalece entre aqueles que apresentam deficiências ou diminuição da resposta imunológica, seja associada ao processo de envelhecimento ou por condições pré-existentes como o DM, que determina o maior risco para complicações graves (Alencar et al., 2020).

Durante a pandemia de COVID-19, as pessoas com diabetes apresentaram comprometimentos na saúde mental, prevalecendo os sintomas de estresse, ansiedade e depressão. Outros desfechos avaliados apontam ainda para a preocupação, sofrimento psicológico, transtornos alimentares e alterações no padrão de sono. Em relação aos fatores associados ao comprometimento psicológico, destacaram-se o distanciamento social, medo do contágio, dificuldades para acesso aos serviços de saúde e para o controle glicêmico. Verificou-se que durante a pandemia de COVID-19, as pessoas com diabetes apresentaram aumento significativo nos níveis de estresse, ansiedade, depressão, alterações no padrão de sono e transtornos de alimentação, associados às medidas de isolamento social, à diminuição de hábitos saudáveis e à preocupação com familiares e com a crise econômica. Desse modo, o distanciamento social pode propiciar danos à saúde e levar a implicações psicossociais, uma vez que as reações emocionais podem se agravar, aumentando o risco do uso de substâncias psicoativas, práticas alimentares inadequadas e redução de atividade física (Alencar et al., 2020).

Durante as epidemias, o percentual de pessoas cuja saúde mental é prejudicada tende a ser maior, tratando-se de um efeito secundário pelo número expressivo de pessoas que são infectadas. Os danos para a saúde mental podem apresentar maior prevalência que a própria epidemia e acarretar prejuízos psicossociais e econômicos incalculáveis considerando sua ressonância em diferentes contextos. Sendo assim, os impactos na saúde mental podem apresentar desde reações esperadas de estresse agudo em razão das adaptações à nova rotina, até piora significativa no sofrimento psicológico. Durante jornadas de isolamento social, a vulnerabilidade psicossocial, o luto pela perda de entes queridos e o distanciamento de familiares podem ser intensificados quando vivenciados de maneira prolongada. Sendo assim, a assistência ao diabético no período de pandemia deve priorizar o controle das condições clínicas, a promoção da saúde mental e o fortalecimento do suporte familiar com estratégias favoráveis ao autocuidado (Alencar et al., 2020).

2.4. DEPRESSÃO E DIABETES MELLITUS TIPO 2

A comorbidade de transtornos mentais e físicos é um grande desafio para a saúde pública em todo o mundo. A comorbidade da depressão com a DM2 trata-se de um exemplo frequente de comorbidade mental/física. A prevalência de ambas as condições está crescendo e provavelmente continuará a crescer devido principalmente ao aumento da expectativa de vida. A depressão é duas vezes mais frequente em pessoas com diabetes em comparação com sujeitos sem diabetes. Os serviços de saúde precisam de devida preparação para lidar com a depressão e o diabetes comórbidos, e a crescente especialização e conseqüente fragmentação da medicina provavelmente pode piorar o manejo dessa condição. A ocorrência simultânea de doenças não transmissíveis (como diabetes, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e doenças cardiovasculares) é freqüente e encontra-se no centro das atenções de especialistas em oncologia, medicina interna e suas subespecialidades – como nefrologia e endocrinologia, particularmente nos países altamente desenvolvidos. Os transtornos mentais são frequentemente associados com diabetes, doenças cardiovasculares e câncer, piorando o prognóstico dessas condições crônicas e conseqüentemente os custos associados ao seu tratamento. Pessoas com transtornos mentais apresentam 10 anos a menos de vida do que pessoas sem transtornos mentais, e as doenças não transmissíveis são a principal causa de óbito. Além disso, pesquisas recentes indicam que os transtornos mentais e algumas doenças não transmissíveis podem ter uma patogênese em comum e depender dos mesmos fatores de risco, como por exemplo, experiências adversas na primeira infância. O aumento de casos de diabetes e depressão vem crescendo mais rapidamente do que outras doenças mentais e outras doenças não transmissíveis. Ambas subiram na lista de doenças classificadas pela incapacidade que acarretam, o diabetes encontra-se atualmente em sétimo lugar, e a depressão passou para o segundo lugar entre todas as doenças da população mundial. O aumento da incidência de diabetes pode estar relacionado a mudanças no estilo de vida e hábitos alimentares em todo o mundo (Sartorius, 2018). As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam um dos principais problemas de saúde pública do Brasil e do mundo. As DCNT

foram responsáveis por cerca de 70% das mortes registradas globalmente em 2019 (Brasil, 2021; OMS, 2021). No Brasil, as DCNT foram responsáveis, em 2019, por 41,8% do total de mortes ocorridas entre 30 e 69 anos de idade (Brasil, 2021).

A diabetes está atingindo níveis epidêmicos em todo o mundo e é uma das 10 principais causas de morte no mundo todo, após um aumento significativo de 70% desde 2000. A doença também é responsável pelo maior aumento de mortes masculinas entre os 10 principais, com um aumento de 80% desde 2000 (Ji et al., 2020; WHO, 2020). O rápido aumento no número de pessoas que vivem com diabetes é uma crise global que coloca um enorme fardo nos sistemas de saúde pública (Cho & Kim; 2020). Há evidências robustas para apoiar a hipótese de que o diabetes é um fator de risco no desenvolvimento de depressão e que o risco de depressão é maior em pessoas com diabetes em comparação com a população em geral. Esse risco aumentado relatado pode ser devido à recorrência de depressão entre pessoas com histórico de depressão ou como resultado de complicações relacionadas ao diabetes (Chireh et al., 2019). A associação entre depressão e diabetes foi reconhecida já no final do século 17, uma vez que através de observações clínicas do médico britânico Thomas Willis, destacou-se que pessoas com estresse psicológico significativo e tristeza prolongada são mais propensas a desenvolver diabetes. Observações clínicas semelhantes foram relatadas em vários países, mas foi somente na segunda metade do século 20 que vários estudos epidemiológicos demonstraram que a depressão é mais provável de ocorrer em pessoas com diabetes. Além dos transtornos depressivos, as pessoas com diabetes também podem apresentar níveis significativos de angústia específica do diabetes, que é notavelmente distinguível de transtornos depressivos, mas pode ser um fator de risco para a depressão. A angústia do diabetes é uma condição frequente em pessoas com DM2, que se refere às emoções negativas e à carga de autocuidado relacionados ao manejo da doença. Está associada ao sexo feminino e sintomas depressivos comórbidos. A depressão é o transtorno psiquiátrico mais comum associado ao diabetes (Sartorius, 2018; Jeon, 2018 Perrin et al., 2017).

As ligações causais entre transtornos psiquiátricos e diabetes não são bem compreendidas, no entanto, evidências crescentes sugerem que existe uma conexão. Distúrbios metabólicos do diabetes podem desempenhar um papel no desenvolvimento da depressão. A hiperglicemia persistente e a hipoglicemia grave episódica no diabetes podem alterar a função, a neuroquímica ou a estrutura do cérebro. Há evidências crescentes de que o diabetes leva a alterações na substância branca do cérebro e que essas anormalidades, se presentes no lobo frontal, podem desempenhar um papel no desenvolvimento da depressão. As alterações biológicas relacionadas à depressão incluem mecanismos anormais de neurotransmissores como noradrenalina, serotonina e dopamina, disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), alterações imunológicas em citocinas, doença vascular, diminuição de substâncias neurotróficas e atrofia do córtex frontal ou hipocampo. A depressão está associada à pior adesão no autogerenciamento do diabetes, incluindo seguir restrições alimentares, adesão medicamentosa e monitoramento glicêmico, resultando em piores resultados clínicos. A prevalência mundial de depressão é de cerca de 350 milhões de pessoas acometidas e, da mesma forma, a prevalência

mundial de diabetes é estimada em mais de 400 milhões de pessoas (Jeon, 2018; WHO, 2017). A prevalência de transtornos depressivos em diabéticos está na faixa geral de 10% a 15%, que é aproximadamente duas vezes maior que a prevalência de depressão em não diabéticos. O diagnóstico de diabetes é geralmente reconhecido como um evento negativo. O estresse pela cronicidade da doença e as complicações relacionadas à longa duração da condição acarretam prejuízos psicológicos e econômicos (Sartorius, 2018; Jeon, 2018).

Acredita-se que o diabetes e a depressão sejam complexos e bidirecionais, embora ainda não esteja claro. A maioria dos estudos que examinam a relação entre diabetes e transtornos psiquiátricos é transversal (Jeon, 2018). A comorbidade piora o prognóstico de ambas as doenças e aumenta sua taxa de mortalidade. Além de apresentarem transtornos depressivos que atendem aos critérios diagnósticos do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) e da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID), até um quarto dos pacientes com diabetes também apresentam sintomas depressivos cuja gravidade não atinge o limiar para o diagnóstico do transtorno. Existe uma forte necessidade de avaliação e monitoramento da depressão e outras condições de saúde mental para um gerenciamento mais eficaz do diabetes (Sartorius, 2018; Jeon, 2018). A depressão, um transtorno comum e muitas vezes recorrente, tem uma série de fatores de risco, como comorbidades com outras condições clínicas, outros transtornos psiquiátricos, histórico familiar de depressão, eventos adversos da infância, história prévia de depressão, inatividade física, sexo feminino, adultos mais jovens, tabagismo, doenças crônicas e estilos alimentares não saudáveis. A depressão também é um grande fardo para a maioria das economias e leva ao aumento da mortalidade (Chireh et al., 2019).

Segundo as diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2020), a DM é um crescente problema de saúde global, independentemente do grau de desenvolvimento, sendo que aproximadamente 79% dos casos encontram-se em países em desenvolvimento. Conforme a Federação Internacional de Diabetes (2021), 10,5% da população mundial (20-79 anos) convive com a doença, e quase metade não sabe que tem o diagnóstico. Até 2045, as projeções mostram um aumento de 46%, sendo que 1 em cada 8 adultos viverão com a doença, aproximadamente 783 milhões de pessoas. A prevalência do diabetes, as mortes por diabetes e os gastos com saúde devido ao diabetes representam um grande fardo social, financeiro e do sistema de saúde em todo o mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o número de pessoas com depressão globalmente em 2015 foi de 322 milhões (4,4%) (WHO, 2017). Em contexto brasileiro, segundo o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a frequência de adultos com diagnóstico de diabetes variou entre 6,4% em Rio Branco e 11,3% em Belo Horizonte. No sexo masculino, as maiores frequências foram encontradas em Belo Horizonte (12,4%), no Rio de Janeiro (10,6%) e em João Pessoa (9,6%), e as menores em Rio Branco (4,2%), Natal (5,6%) e Florianópolis (5,7%). No sexo feminino, o diagnóstico de diabetes mais frequente foi registrado em Maceió (12,3%), Cuiabá (11,5%), no Rio de Janeiro, em Natal e Teresina (11,1%), e menos em Manaus (5,9%), Goiânia (6,2%) e Macapá (7,1%) (Brasil, 2021).

Caso a diabetes não for tratada, há o risco de complicações graves, como doenças cardiovasculares, derrame, doença renal crônica, úlceras nos pés, danos aos olhos e doença renal crônica. Até o momento, não há cura para o diabetes e os pacientes precisam de um estilo de vida saudável e medicação. Acredita-se que o DM2 surge a partir de uma interação entre vários fatores, incluindo estilo de vida, condição médica, assim como fatores de risco hereditários, psicossociais e demográficos, incluindo níveis séricos elevados de ácido úrico, qualidade/quantidade do sono, tabagismo, doença cardiovascular, dislipidemia, hipertensão, envelhecimento, etnia, história familiar de diabetes, sedentarismo, obesidade e depressão (Ismail et al., 2021).

A depressão é um transtorno de humor que pode ter como fatores de risco uma história familiar de depressão, trauma na infância, estrutura cerebral, condições médicas, uso de drogas ou estresse psicossocial. Está associada a várias condições de saúde, incluindo a própria diabetes, propiciando a ativação do sistema nervoso simpático e do eixo HPA. A ativação do sistema nervoso simpático leva ao aumento de catecolaminas e inflamação, propiciando resistência à insulina. Por outro lado, a ativação do eixo HPA leva ao aumento do cortisol e conseqüentemente do nível de glicose no sangue. Tanto a resistência à insulina quanto o aumento dos níveis de glicose no sangue levam ao desenvolvimento da DM2 (Ismail et al., 2021). A depressão é mais comum entre as mulheres (5,1%) do que entre os homens (3,6%), e vem aumentando em todo o mundo e atualmente é a principal causa global de incapacidade mental e física (Jeon, 2018). A idade média do início da depressão encontra-se entre 20 e 40 anos (Chireh et al., 2019). Em nível nacional, conforme o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), a frequência de adultos que relataram diagnóstico de depressão variou entre 7,2% em Belém e 17,5% em Porto Alegre. Entre homens, as maiores frequências foram registradas em Porto Alegre (15,7%), Florianópolis (12,9%) e no Rio de Janeiro (11,7%), e as menores em Salvador (4,2%), Rio Branco (4,3%) e Palmas (4,4%). No sexo feminino, o diagnóstico de depressão foi mais frequente em Belo Horizonte (23,0%), Campo Grande (21,3%) e Curitiba (20,9%), e menos frequente em Belém (8,0%), São Luís (9,6%) e Macapá (10,9%). No conjunto das 27 cidades, a frequência do diagnóstico de depressão foi de 11,3%, sendo maior entre as mulheres (14,7%) do que entre os homens (7,3%). Entre os homens, a frequência desse transtorno tendeu a crescer com o aumento do nível de escolaridade (Brasil, 2021).

Tanto o risco de depressão é maior em pessoas com diabetes como o risco de diabetes é maior em pessoas com transtornos depressivos. Há uma série de fatores de risco que foram identificados como relevantes para a ocorrência de diabetes e depressão, incluindo baixo peso ao nascer, eventos adversos na infância, estilo de vida e obesidade, e há evidências consistentes de que complicações do diabetes aumentam o risco de depressão (Sartorius, 2018). A depressão está altamente associada à incidência de DM2. Quanto ao contexto de gênero, os homens deprimidos têm maior risco de incidência de DM2. Ademais, em comparação com caucasianos, hispânicos, nipo-americanos e sino-americanos, os afro-americanos deprimidos têm um risco 2,56 vezes maior de incidência de DM2 (Ismail et al., 2021).

Na relação entre depressão e complicações do diabetes, há fatores de risco comuns que operam por meio de uma variedade de mecanismos biológicos. Como exemplo, experiências adversas na infância aumentam o risco de transtornos depressivos, e ao mesmo tempo, propiciam a produção de citocinas pró-inflamatórias, que podem levar à resistência à insulina (e como consequência o diabetes tipo 2), bem como influenciar o eixo HPA e a ocorrência de outros distúrbios, como aqueles relacionados à disfunção endotelial, incluindo aterosclerose, hipertensão arterial e hiperlipidemia. Diabetes e depressão compartilham anormalidades metabólicas comuns. Temos fatores que afetam ambos os transtornos, incluindo inflamação crônica, obesidade, inatividade física e risco vascular. Citocinas como interleucina IL-1 ou IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF- α) estão associadas à inflamação. A interrupção do ritmo circadiano normal está implicada tanto na depressão quanto no diabetes tipo 2. Em relação à diferença de gênero, as mulheres estão em maior risco do que os homens de desenvolver transtornos depressivos, com ou sem diabetes. Isso pode ser explicado, em parte, pelo fato das mulheres vivenciarem mais eventos estressantes na vida e apresentarem alterações hormonais significativas durante a gravidez e o pós-parto, no caso, durante o período perinatal. Mulheres com diabetes têm duas vezes mais depressão do que aquelas que não são diabéticas (Sartorius, 2018).

Embora não esteja claro se diabetes e depressão estão relacionados de forma causal, a maioria dos estudos mostrou que a associação entre diabetes e depressão pode ser bidirecional. Atualmente, o bem-estar emocional está se tornando um aspecto cada vez mais importante do cuidado e do autogerenciamento do diabetes. Transtornos psiquiátricos e sofrimento emocional associado ao diabetes entre pacientes pode aumentar o risco de complicações e mortalidade da doença (Jeon, 2018). A presença de depressão em pessoas com diabetes leva a piores estratégias de autocuidado, como falta de exercício físico, não adesão à dieta, ingestão irregular de medicamentos e comportamentos que podem aumentar o risco de doenças cardiovasculares e complicações microvasculares e macrovasculares (Sartorius, 2018). As complicações do diabetes aumentam o risco de transtorno depressivo. A relação entre depressão e complicações do diabetes parece bidirecional. No entanto, o risco de desenvolver complicações do diabetes em pessoas deprimidas é maior do que o risco de desenvolver depressão em pessoas com complicações do diabetes (Nouwen et al., 2019).

O DM2 precede o transtorno depressivo e o risco de desenvolver depressão dentro de 1 ano após o diagnóstico do diabetes é significativamente mais alto. Ademais, transtornos depressivos podem aumentar o risco de diabetes tipo 2. Assim, alguns aspectos das alterações fisiológicas associadas à depressão são mecanismos causais para o diabetes. Há associações consistentes fisiopatológicas, biológicas e comportamentais. A depressão como causa do diabetes tipo 2 está associada ao aumento da atividade do eixo HPA e do sistema nervoso simpático, resultando em aumento da liberação de cortisol e outros glicocorticóides, catecolaminas (como adrenalina e noradrenalina), hormônio do crescimento e glucagon. Os mesmos levam ao aumento da produção de glicose e lipólise e diminuição da sensibilidade à insulina. A depressão está associada à diminuição da auto-estima, diminuição da atividade física e aumento do risco de doenças cardiovasculares devido ao tabagismo e à dieta rica em

calorias. Em estágios mais avançados do diabetes tipo 2, as complicações podem levar ao risco aumentado de depressão ou sintomas depressivos (Jeon, 2018). O tratamento do paciente diabético não pode ser satisfatório a menos que o estilo de vida e o estado emocional do indivíduo sejam considerados. Pessoas com diabetes com sintomas depressivos devem ser rastreadas para avaliação de depressão e ser encaminhadas oportunamente para profissionais de saúde mental (Jeon, 2018). A triagem regular para depressão é recomendada pela maioria das diretrizes clínicas para diabetes. Intervenções e serviços para prevenção dessa condição crônica, como dieta saudável, atividade física e perda de peso, também melhoram a saúde mental das populações em geral. Destaca-se a necessidade de uma abordagem holística para a prevenção e tratamento do diabetes (Chireh et al., 2019).

2.5. DIABETES MELLITUS TIPO 2 E AUTOEFICÁCIA

O estresse associado ao diabetes interfere na habilidade de resolução de problemas do paciente, que é necessária para o devido autocuidado com a doença, resultando em práticas de autocuidado mais precárias e, em última análise, piorando o controle glicêmico. Tanto a depressão quanto o estresse relacionado ao DM influenciam a autoeficácia (Devarajoo; Chinna, 2017). Na pesquisa em saúde, a autoeficácia tem se demonstrado crucial no autocontrole do diabetes, especialmente na execução de atividades recomendadas pela equipe de saúde e na manutenção do funcionamento psicossocial (Qin et al., 2020). O conceito de autoeficácia tem sido amplamente aplicado ao estudo do comportamento de autogestão em pacientes com diabetes. A autoeficácia, um conceito central na Teoria Cognitiva Social e introduzido por Albert Bandura (1977), define-se como a crença de um indivíduo sobre sua capacidade de desempenhar tarefas que interferem na capacidade de autocuidado. Essas crenças determinam como os indivíduos se sentem, pensam, se motivam e se comportam. A autoeficácia trata-se da autoconfiança geral de um indivíduo, refletindo-se em comportamentos, pensamentos e respostas emocionais ao enfrentar diferentes desafios ambientais ou tarefas novas. Refere-se às crenças nas próprias capacidades para executar um comportamento ou curso de ação necessário para alcançar um objetivo desejado (Qiu et al., 2020; Qin et al., 2020; Dineen-Griffin et al., 2019). Caracteriza-se pela confiança de um indivíduo no desempenho de comportamentos para alcançar resultados positivos, constituindo-se como ferramenta importante no manejo de condições crônicas. Como exemplo, uma pessoa que percebe que sua condição de saúde é controlável através de seus próprios comportamentos pode ter maior autoeficácia para gerenciar sua saúde em comparação com aqueles com menor autoeficácia (Kim et al., 2020). No contexto do DM2, essas atividades estão associadas a comportamentos de autocuidado, incluindo monitoramento da glicemia, controle dietético, prática de atividade física, cuidados com os pés, uso de medicamentos e melhoria da qualidade de vida entre os pacientes (Sousa et al., 2020; Rosli et al., 2022). A autoeficácia pode ser desenvolvida de quatro maneiras distintas: através da experiência pessoal, da persuasão verbal, aprendizagem vicária e de indicadores fisiológicos (Bandura, 1993). Essas fontes operam de maneira

simultânea, mas em determinadas circunstâncias uma delas pode ter maior impacto do que as outras (Leonardo et al., 2019).

A dimensão da experiência pessoal consolida-se por meio da interpretação de experiências prévias, ou seja, as próprias experiências de sucesso ou fracasso, de modo que elas são utilizadas para desenvolver ou manter crenças sobre a capacidade de se envolver em determinadas atividades que posteriormente influenciarão a motivação para o desenvolvimento de tarefas no mesmo âmbito. Essa dimensão é apontada como sendo a de maior impacto na formação das crenças, uma vez que é baseada em uma experiência de sucesso verdadeiro. O sucesso em certas tarefas tende a aumentar ou reforçar a percepção de eficácia pessoal, sendo que, em contrapartida, o fracasso replicado pode diminuir a crença de autoeficácia, principalmente quando ocorre precocemente na trajetória dos eventos e quando não reflete falta de esforços ou condições externas adversas (Bandura, 1986; Leonardo et al., 2019).

A dimensão da persuasão verbal trata-se do feedback avaliativo, que pode aumentar ou reduzir a autoeficácia. Quando as pessoas são informadas que apresentam capacidades para realizar uma atividade específica, provavelmente investem um esforço maior para executá-la. O impacto da persuasão verbal tem relação com a credibilidade de quem infere e ao domínio sobre o conhecimento das ações, dessa forma, a influência da persuasão será tão efetiva quanto a confiança de quem observa o sujeito que está persuadindo (Bandura, 1997; Leonardo et al., 2019). Outra fonte de formação das crenças de autoeficácia é a aprendizagem vicária, caracterizada pela observação de outros sujeitos executando certas tarefas. Observar outras pessoas semelhantes com sucesso em suas atividades tende a aumentar a autoeficácia do observador por meio da informação inferencial de que o sujeito também terá capacidade de agir com sucesso em condições semelhantes (Leonardo et al., 2019).

Por fim, a dimensão que trata dos indicadores fisiológicos ocorre por meio da auto-avaliação dos estados de ansiedade, estresse e humor durante a realização de determinada atividade. Essas reações físicas e emocionais representam indicativos de sucesso ou fracasso nas tarefas. O medo e os pensamentos catastróficos sobre a própria capacidade podem gerar baixas percepções de autoeficácia e conseqüentemente propiciar um desempenho fraco. Para melhorar as crenças de autoeficácia é pertinente que ocorra a promoção do bem-estar emocional e manejo dos estados emocionais negativos (Moreira et al., 2018).

Um nível significativo de autoeficácia é necessário para gerenciar os desafios diários associados aos cuidados com o diabetes. Indivíduos com níveis mais altos de autoeficácia realizam melhores práticas de autocuidado no tratamento. Com base na literatura disponível, é hipotetizado que a autoeficácia afeta diretamente o autocuidado com a doença, e tanto a depressão quanto o estresse têm efeitos diretos e indiretos em relação à autoeficácia relacionada ao autocuidado da condição crônica. Supõe-se que o estresse relacionado ao DM afeta diretamente a depressão e a mesma influencia negativamente a autoeficácia (assim como o próprio estresse psicológico). Ademais, a autoeficácia interfere diretamente no autocuidado do paciente com DM, assim como tanto a depressão quanto o estresse (Devarajoo; Chinna, 2017). Como a autoeficácia trata-se de uma importante ferramenta para promoção de práticas de

autocuidado, caracteriza-se como importante aliada para os profissionais de saúde, principalmente na atenção primária ao auxiliar na adesão ao tratamento, no enfrentamento da doença, assim como no empoderamento para o autocuidado dos indivíduos com DM2 (Sousa et al., 2020).

Há fortes evidências de que a autoeficácia é altamente preditiva de maior aderência ao plano alimentar e de melhores resultados no controle glicêmico (Qin et al., 2020). Como está associada a comportamentos de autocuidado entre pacientes com DM2, percebe-se uma relação inversa entre autoeficácia e HbA1c, ou seja, quanto maiores os níveis de autoeficácia, menores os valores da HbA1c, o que caracteriza-se como um melhor controle da doença. Enquanto sintomas depressivos têm associação com pior controle da diabetes, a resolução de problemas está relacionada a comportamentos de autogerenciamento e melhor controle da HbA1c. Além disso, maior apoio social está associado à maior promoção da saúde, comportamentos de autogestão e melhor controle glicêmico entre pacientes com DM2 (Ji et al., 2020). A autoeficácia pode ser benéfica para os pacientes com diabetes, uma vez que pode contribuir para otimizar comportamentos de autogestão e consequentemente propiciar a melhora do controle glicêmico e da qualidade de vida (Jiang et al., 2019).

Achados demonstram que a autoeficácia é uma das principais variáveis para o controle glicêmico adequado. Isto reforça a importância da inclusão do uso rotineiro de medidas de autoeficácia no manejo do DM2 visando melhorar o controle da condição crônica. A avaliação da autoeficácia em pacientes com DM2 deve ser uma etapa importante para o desenvolvimento de intervenções personalizadas. Essas intervenções também devem visar aumentar a autoeficácia para melhorar o autogerenciamento do diabetes. Esforços devem ser conduzidos pelos profissionais de saúde para aumentar a autoeficácia dos pacientes, a fim de melhorar seu comportamento de autocuidado e, consequentemente, o controle glicêmico. Estes profissionais devem ter treinamento para fornecer suporte no autogerenciamento de seus pacientes com DM2, a fim de aumentar a autoeficácia e a prática de autocuidado. No entanto, são recomendadas pesquisas futuras incluindo estudos de coorte (prospectivos) para investigar os efeitos causais da autoeficácia nas mudanças do comportamento de autocuidado do diabetes e no controle glicêmico. Ademais, pesquisas adicionais também devem explorar facilitadores e barreiras que influenciam a autoeficácia e o comportamento de autocuidado (Tharek et al., 2018).

2. JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Optou-se por pesquisar o TDM e sua associação com novos biomarcadores inflamatórios acessados em exames laboratoriais através da contagem de glóbulos brancos, que são as razões neutrófilos/linfócitos (RNL), plaquetas/linfócitos (RPL) e monócitos/linfócitos (RML). Sabe-se que, representam melhores indicadores de inflamação quando comparados apenas com a contagem de glóbulos brancos, sendo parâmetros dinâmicos, econômicos e com valores prognósticos altos (Sarkar et al., 2022; Mazza et al., 2018; Özyurt et al., 2018; Shan et al., 2022; Sarejloo et al., 2022), o que poderia superar uma das principais limitações metodológicas da pesquisa de mestrado do autor (Freitas, 2018).

4. HIPÓTESE

Tem-se como hipótese para essa pesquisa que a sintomatologia da depressão e estresse relaciona-se ao aumento de biomarcadores imunoendócrinos em pacientes com DM2.

5. OBJETIVOS

5.1. Geral: Avaliar a associação entre sintomas de depressão/estresse e biomarcadores metabólicos e inflamatórios em participantes com DM2 de centros especializados em condições crônicas de Juiz de Fora (MG)

5.2. Específicos:

Avaliar a associação entre sintomas de depressão e estresse em participantes diabéticos com:

1. variáveis metabólicas (valor da HbA1c, nível da glicemia em jejum);
2. biomarcadores inflamatórios (relações neutrófilos/linfócitos, plaquetas/linfócitos e monócitos/linfócitos);
3. auto-eficácia.

6. MÉTODO

6.1 Delineamento

O método classifica-se como descritivo, uma vez que descreve a relação entre variáveis psicológicas e marcadores imunoendócrinos, além de ser quantitativo, em razão da utilização de testes estatísticos para verificação das hipóteses de pesquisa. Ademais, trata-se de um estudo correlacional, uma vez que buscou verificar a correlação entre as variáveis descritas acima, e transversal, tendo em vista que a coleta de dados ocorreu em determinado ponto no tempo.

6.2. Descrição da amostra

O estudo desenvolveu-se através de amostragem por conveniência (não-probabilística) de 129 participantes com diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2. São cadastrados em centros especializados em condições crônicas de Juiz de Fora (MG), incluindo acompanhamento ambulatorial de pacientes com Diabetes Mellitus (Tipo 1 e Tipo 2), Hipertensão Arterial Sistêmica e Doença Renal Crônica.

6.3. Critérios de inclusão

Foram definidos como critérios de inclusão: participantes com idade superior a 18 anos, tanto homens quanto mulheres, independente de raça/cor/etnia.

6.4. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram pelo menos um ou mais dos seguintes itens: indivíduos em uso de glicocorticóides nos últimos 3 meses, infecções agudas (incluindo COVID-19), doenças auto-imunes, distúrbios do sistema hematopoiético, histórico de câncer e/ou tratamento com quimioterapia, tratamento dialítico, imunomoduladores, antibióticos, contraceptivos orais, abuso de álcool e/ou substâncias psicoativas, deficiência mental, gravidez.

6.5. Procedimentos de coleta de dados

Ressalta-se que a coleta de dados ocorreu durante o período da COVID-19, entre Janeiro de 2021 a Fevereiro de 2022. Contou-se com a colaboração de três acadêmicos de psicologia, participantes de um projeto de iniciação científica. Inicialmente, foram recrutados 17 participantes de uma instituição de pacientes com condições crônicas, no entanto, em razão de uma queda no número das consultas e pelo risco de pequeno tamanho amostral, optamos por continuar a pesquisa em outra instituição. Assim, foram entrevistados outros 112 participantes de um centro especializado em diabetes de Juiz de Fora - MG. Obtivemos uma amostra total de 129 participantes. Foi realizado um estudo transversal, em que variáveis psicológicas foram coletadas e correlacionadas com variáveis metabólicas e inflamatórias. Os instrumentos foram aplicados em sala de atendimento da instituição, assegurando condições de privacidade e conforto. São instrumentos breves e por isso apresentam a vantagem de minimizar o desconforto e a fadiga dos participantes, uma vez que a aplicação dos questionários durava em torno de 20 a 30 minutos.

Atendendo aos critérios de inclusão e possível exclusão, os participantes elegíveis foram convidados a colaborar com a pesquisa e ao concordarem foram esclarecidos e orientados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (ANEXO 2). Após isso, os participantes foram divididos em dois grupos: grupo 1 composto por pacientes com DM2 e com depressão; grupo 2 composto por pacientes com DM2 e sem depressão. Os dados foram pareados entre os grupos, procurando agrupar participantes com características semelhantes (sexo, idade, nível de escolaridade, condição clínica), de maneira que o que diferenciava os grupos entre si fosse a presença ou não de sinais indicativos de depressão.

6.5.1. Dados sociodemográficos e clínicos

O formulário de pesquisa clínica (ANEXO 3) elaborado pelo pesquisador englobou a coleta de dados sociodemográficos (gênero, idade, escolaridade, ocupação, estado civil) e clínicos (comorbidades clínicas, uso de fármacos, consumo de cigarro e álcool), e o pesquisador teve acesso somente aos resultados dos exames laboratoriais rotineiros (conforme consentimento e autorização prévia dos participantes – descrito claramente no TCLE) para a devida análise dos dados. Para tabulação e análise dos dados, os mesmos foram anonimizados através de código alfanumérico: letras iniciais do nome e sobrenome, idade, data do exame laboratorial e aplicação das escalas.

6.5.2. Avaliação do Estado Emocional (sintomas de depressão e estresse)

Para avaliação de sintomas de depressão foi utilizado o seguinte instrumento:

- Questionário sobre Saúde do Paciente (PHQ-2) (ANEXO 4) (Spitzer et al., 1999; Kroenke et al., 2001, Osório et al., 2009): O instrumento foi validado por Spitzer e cols. (1999) e por Kroenke e cols. (2001) e traduzido pela Pfizer (Copyright © 2005 Pfizer Inc., New York, NY). No Brasil, a escala foi validada por Osório, Mendes, Crippa e Loureiro (2009). O PHQ-2 compreende os dois primeiros itens do PHQ-9 e avalia a frequência de humor deprimido e pouco interesse ou prazer em fazer coisas nas últimas 2 semanas. Os itens são avaliados em uma escala de 4 pontos, variando de 0 (nenhum dia) a 3 (quase todos os dias), para uma pontuação total variando de zero a seis (Kroenke et al., 2010; Arrieta et al., 2017). Um ponto de corte de 3 ou maior tem a maior sensibilidade e especificidade para o rastreamento da depressão (Kroenke et al., 2003).

Para avaliação dos níveis de estresse foi utilizada a seguinte escala:

- Escala de Estresse Percebido - PSS-10 (ANEXO 5) (Cohen; Karmack; Mermelstein; 1983): utilizada para avaliar globalmente a percepção do estresse, sendo produzida em versão reduzida com 10 itens (PSS-10), com aumento na consistência interna ($\alpha=0,83$) (Dancey; Reidy, 2005) e propriedade psicométrica superior, comparando-se com a escala de 14 itens (Cohen & Williamson, 1988; Remor, 2005; Luft et al., 2007; Mimura; Griffiths, 2004). A PSS-10 tem quatro itens positivos (itens 4,5,7,8 – com pontuação invertida) e seis negativos (1,2,3,6,9,10), sendo que quanto maior o escore na escala, maior o nível de estresse percebido. Além disso, fornece evidências de validade no contexto brasileiro (Luft et al; 2007; Reis et al; 2010).

6.5.3. Avaliação de marcadores bioquímicos e inflamatórios

Foram acessados dados secundários para verificação de variáveis bioquímicas (valor da HbA1c, nível da glicemia em jejum) e biomarcadores inflamatórios (relações neutrófilos/linfócitos,

plaquetas/linfócitos e monócitos/linfócitos), verificando-se o resultado do exame de sangue de rotina dos participantes. O intervalo máximo de 3 meses foi estabelecido entre a data do exame e aplicação dos instrumentos.

6.5.4. Avaliação da autoeficácia

- Escala de Autoeficácia em Diabetes – versão curta (EAD-VC) (ANEXO 6) (Anderson et al, 2003; Chaves et al., 2017): Trata-se da versão traduzida da *Diabetes Empowerment Scale – Short Form* (Anderson et al., 2003), considerada uma escala validada, confiável e adaptada culturalmente para aplicação em contexto cultural brasileiro. Caracteriza-se como um instrumento prático e viável para aplicação em ações educativas em diabetes no Brasil, sendo validado com amostra de usuários com níveis de escolaridade heterogêneos, averiguando-se linguagem apropriada para todos os níveis. O instrumento tem adequação para ser aplicado como texto falado, objetivando facilitar o diálogo e a compreensão dos usuários, assim como maior proximidade ao contexto cultural brasileiro (Chaves et al., 2017). Cada enunciado é respondido através de uma escala de tipo Likert de cinco pontos, partindo de “grande discordância” até “grande concordância”. A pontuação é feita da seguinte forma: “concordo totalmente” recebe 5 pontos; “concordo” - 4 pontos; “neutro” - 3 pontos; “discordo” - 2 pontos e “discordo totalmente” recebe 1 ponto. Os valores numéricos para o conjunto de itens são somados e divididos por oito. É considerada alta uma pontuação de 3.8 a 5.0; média, de 2.4 a 3.7 e baixa, de 1 a 2.3 (Anderson et al, 2003; Chaves et al., 2017).

6.6. Procedimentos éticos

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética da Universidade Federal de Juiz de Fora (CEP-UFJF), seguindo-se os preceitos da Resolução 466/12, tendo sido aprovado para ser executado (ANEXO 1). Os usuários cadastrados nos centros especializados em condições crônicas foram abordados na sala de espera dos centros. Apresentou-se o objetivo e relevância do estudo aos sujeitos que consentiram participar da pesquisa, sendo garantido o sigilo em relação à identificação pessoal dos participantes. Os sujeitos de pesquisa receberam o TCLE para assinarem, permanecendo uma via com o pesquisador e outra com o participante.

7. Análise estatística

Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, mediana (1º quartil – 3º quartil) ou frequência absoluta e (percentagem), conforme apropriado. A distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e o pressuposto de homogeneidade de variância, pelo teste de Levene. Para as variáveis numéricas, a comparação entre os grupos foi realizada utilizando o teste T de Student para os

dados com distribuição normal e teste U de Mann-Whitney para as variáveis que violaram o pressuposto de normalidade. No que se refere às variáveis categóricas, a proporção entre os grupos foi analisada utilizando o teste qui-quadrado ou Exato de Fisher quando apropriado. A correlação entre as variáveis bioquímicas e os escores PHQ2, PSS-10 e EAD-VC foi analisada pelo teste de Spearman Rank. Foi analisado modelo linear generalizado com distribuição Gamma e função de ligação logarítmica para avaliar o tempo de diagnóstico do DM2 como variável de confusão na associação entre depressão e processo inflamatório. Foi considerado nível de significância de 5%. Todas as análises foram realizadas no programa SPSS versão 20.0 (IBM Corp. N. Y., USA).

8. Resultados

As características dos grupos com e sem depressão são apresentadas na tabela 1. Os grupos foram semelhantes quanto à idade, sexo, percentual de pacientes com DM2 controlada, glicemia de jejum, HbA1c, tabagismo e consumo de álcool. Além disso, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao percentual de pacientes com hipertensão, doença renal crônica, em uso de antidepressivo ou insulina, escolaridade e estado civil. Por outro lado, o tempo de diagnóstico de DM2 foi maior no grupo sem depressão.

Tabela 1 - Caracterização da amostra

Variáveis	Com depressão (n = 25)	Sem depressão (n = 104)	P-valor
Idade (anos)	61 ± 8	64 ± 11	0,190
Sexo Feminino, n (%)	19(76,0)	63 (60,6)	0,150
Tempo de diagnóstico DM2 (anos)	9 (2 – 11)	11 (5 – 20)	0,017
DM2 controlada (%)	7 (33,3)	38 (38,0)	0,688
Glicemia de jejum (mg/dl)	132 (99 – 187)	122 (98,25 – 166,5)	0,471
HbA1c (%)	7,6 (6,4 – 9,75)	7,7 (6,5 – 8,775)	0,940
Hipertensão, n (%)	21 (84,0)	82 (78,8)	0,564
Doença renal crônica, n (%)	0 (0,0)	5 (4,8)	0,582
Uso de antidepressivo, n (%)	6 (24,0)	15 (14,4)	0,241
Uso de insulina, n (%)	5 (20,0)	34 (32,7)	0,215

Consumo de cigarro, n (%)	5 (20,0)	9 (8,7)	0,145
Consumo de álcool, n (%)	2 (8,0)	10 (9,6)	1,000
Escolaridade, n (%)			0,643
Ensino fundamental completo	2 (8,0)	8 (7,7)	
Ensino fundamental incompleto	13 (52,0)	35 (33,7)	
Ensino médio completo	6 (24,0)	32 (30,8)	
Ensino médio incompleto	1 (4,0)	4 (3,8)	
Ensino superior completo	2 (8,0)	19 (18,3)	
Ensino superior incompleto	1 (4,0)	3 (2,9)	
Não alfabetizado	0 (0,0)	3 (2,9)	
Estado civil, n (%)			0,192
Casado(a)	14 (56,0)	48 (46,2)	
Divorciado(a)	4 (16,0)	12 (11,5)	
Solteiro(a)	6 (24,0)	20 (19,2)	
Viúvo(a)	1 (4,0)	24 (23,1)	

Os dados são apresentados em média \pm desvio padrão, mediana (1° quartil – 3° quartil) ou frequência absoluta (percentual). DM2 = Diabetes Mellitus Tipo 2; HbA1c = hemoglobina glicosilada.

A comparação entre os grupos em relação aos dados bioquímicos é apresentada na tabela 2. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto aos leucócitos, neutrófilos segmentados, linfócitos normais, monócitos, plaquetas e as razões neutrófilo/linfócito, monócito/linfócito e plaqueta/linfócito.

Tabela 2 – Perfil inflamatório e plaquetas dos grupos com e sem depressão

Variáveis	Com depressão (n = 25)	Sem depressão (n = 104)	P-valor
Leucócitos	7220 (5761 – 8450)	6700 (5300 – 7880)	0,222

Neutrófilos segmentados	4007 (3206 – 5106)	3760 (2976,75 – 4893)	0,303
Linfócitos normais	2302 ± 900	2116 ± 674	0,340
Monócitos	434 (335,5 – 496)	462 (359,25 – 559,50)	0,168
Plaquetas	229000 (197500 – 296550)	233000 (196000 – 278750)	0,701
Razão			
neutrófilo/linfócito	1,65 (1,22 – 2,59)	1,79 (1,33 – 2,55)	0,659
Razão monócito/linfócito	0,19 (0,15 – 0,23)	0,22 (0,17 – 0,29)	0,063
Razão plaqueta/linfócito	116,965 (98,3225 - 137,6575)	110,21 (91,015 – 152,285)	0,909

Os dados são apresentados em média ± desvio padrão ou mediana (1º quartil – 3º quartil).

Não foi observada associação entre variáveis bioquímicas e o Escore PSS-10. Por outro lado, o Escore EAD-VC foi associado à HbA1c ($\rho = -0,278$; $P = 0,002$), aos neutrófilos segmentados ($\rho = -0,20$; $P = 0,023$) e às razões neutrófilo/linfócito ($\rho = -0,22$; $P = 0,011$) e monócito/linfócito ($\rho = -0,354$; $P < 0,001$). Além disso, foi observada correlação positiva entre o escore PHQ2 e os leucócitos ($\rho = 0,174$; $P = 0,050$). (Tabela 3).

Tabela 3 – Correlação entre variáveis bioquímicas e os escores PSS-10, EAD-VC e PHQ2.

Variáveis bioquímicas	Escore PSS-10		Escore EAD-VC		Escore PHQ2	
	Rho	<i>P</i>	rho	<i>P</i>	Rho	<i>P</i>
Leucócitos	0,13	0,137	-0,11	0,202	0,17	0,050
Neutrófilos segmentados	0,16	0,075	-0,20	0,023	0,143	0,105
Linfócitos normais	0,06	0,505	0,07	0,461	0,14	0,125
Monócitos	-0,01	0,936	-0,15	0,086	-0,02	0,832
Plaquetas	0,11	0,201	0,06	0,472	0,09	0,303
Razão neutrófilo/linfócito	0,06	0,506	-0,22	0,011	-0,002	0,978
Razão monócito/linfócito	-0,05	0,551	-0,35	<0,001	-0,13	0,146
Razão plaqueta/linfócito	0,08	0,399	-0,06	0,492	-0,03	0,763
Glicemia de jejum	0,11	0,203	-0,09	0,336	0,01	0,933
HbA1c	0,01	0,912	-0,23	0,002	-0,001	0,994

A tabela 4 apresenta a modelo linear generalizado multivariado tendo como desfecho a razão monócito/linfócito. A presença de depressão e o tempo de diagnóstico não foram variáveis significativas no modelo.

Tabela 4 – Modelo linear generalizado para ajuste do tempo de diagnóstico DM2 como variável de confusão

Variável	Estimativa	IC 95%	<i>P</i> -valor
Razão monócito/linfócito			
Com depressão	0,915	0,764 – 1,096	0,334
Tempo de diagnóstico DM2 (anos)	1,005	0,999 – 1,012	0,120

DM2 = Diabetes Mellitus Tipo 2.

9. Discussão

Em relação ao tempo da DM e depressão, os achados do estudo divergem da maior parte dos dados da literatura (Abuhegazy et al., 2022; Wu et al., 2020; Darwish et al., 2018; Zurita-Cruz et al., 2018), uma vez que o tempo de diagnóstico da DM2 foi maior no grupo sem depressão (Tabela 1). Há uma escassez de evidências sobre a duração do DM e sua relação com o desenvolvimento de depressão (Alsaad et al., 2021). Possíveis mediadores da relação recíproca entre DM2 e depressão podem incluir níveis de atividade física, eficácia do autogerenciamento da doença e duração avançada do diabetes. A duração do diabetes pode ser um fator importante na tendência temporal dos sintomas depressivos em nível populacional, provavelmente devido ao desenvolvimento e gravidade de complicações clínicas e ao estresse psicológico associados ao DM (Darwish et al., 2018). A duração do DM2 é um dos fatores independentes que influenciam na piora da qualidade de vida geral dos pacientes e tem relação com a sintomatologia depressiva (Zurita-Cruz et al., 2018). Além da depressão, a maior duração do diabetes tem associação significativa com o transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno obsessivo compulsivo (TOC) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Além da relação com maior tempo de diagnóstico de DM2, sintomas depressivos e ansiosos têm associação significativa com as complicações diabéticas, pior controle glicêmico (maiores níveis de HbA1c) e sexo feminino (Chaturvedi., et al. 2019). Maior duração do diabetes pode mudar o perfil da doença em muitas populações ao redor do mundo, principalmente devido à maior incidência de complicações específicas, como insuficiência renal, doença arterial periférica e neuropatia. Preditores significativos de depressão incluem a presença do pé diabético, doenças cardiovasculares, complicações oculares e disfunção erétil (Harding et al., 2019; Albasheer et al., 2018).

No entanto, ter maior duração da DM2 e a percepção de possíveis complicações futuras pode ter relação com maior adesão ao tratamento, como exemplo a adesão autorreferida quanto ao cuidado com os pés (Pereira et al., 2019). Considerando o contexto ambulatorial da amostra, o aconselhamento sistemático por parte dos profissionais da equipe de saúde promove conhecimento aos pacientes acerca das complicações associadas ao diabetes e como consequência facilita a adesão às práticas de autocuidado relacionadas ao tratamento. A adesão às atividades de autocuidado do diabetes recomendadas é importante para alcançar o controle glicêmico desejado e reduzir as complicações da doença, o que diminui o risco de sintomas depressivos (Bukhsh et al., 2020).

Provavelmente, quanto maior o tempo de diagnóstico e a frequência em um centro especializado de diabetes, maior o acesso às orientações de autocuidado e o desenvolvimento de habilidades de resolução de problemas, o que diminui o risco de complicações clínicas e facilita o manejo da doença, sendo assim um fator protetivo contra a depressão. Isso pode ser uma hipótese para explicar os resultados da amostra do estudo, tendo em vista que o grupo sem depressão tinha um maior tempo de diagnóstico de DM2. Outra questão que merece ser destacada é que o período da coleta foi realizado no contexto da pandemia da COVID-19, o que pode ter facilitado o gerenciamento do autocuidado, uma vez que a

amostra trata-se de um grupo de risco. Sabe-se que o DM2 é caracterizado por alterações na homeostase da glicose e por inflamação crônica, mas também leva a alterações no sistema imune, tornando o paciente mais susceptível a infecções, inclusive causada por vírus, como o SARS-CoV-2 (Torquato et al., 2021). Destaca-se que entre os pacientes que têm uma exigência maior na quantidade e no horário de administração da insulina, passar mais tempo em casa pode resultar na melhoria da adesão e controle da doença (Alencar et al., 2022).

A diabetes é uma condição crônica complexa e seu manejo é desafiante. Embora a fisiopatologia e tratamento da doença sejam bem compreendidos, o gerenciamento do diabetes continua sendo um processo dinâmico que requer constante compreensão e interação entre fatores psicológicos, sociais, econômicos, culturais e comportamentais. Como trata-se de uma doença crônica, a responsabilidade pelo gerenciamento bem-sucedido do diabetes não pode recair apenas sobre os profissionais de saúde, uma vez que o tratamento adequado requer o compartilhamento de responsabilidade entre pacientes e equipe de saúde. A educação para a autogestão do diabetes torna-se um componente relevante no cuidado da doença. Envolve a transferência e facilitação contínua de habilidades e conhecimentos para capacitar os pacientes com ferramentas para o autocuidado ao longo de suas vidas. Isso pode incluir informações e fatos sobre a doença, como automonitorar a glicemia e sua importância, prevenir ou identificar e gerenciar níveis instáveis de glicose e outras complicações, assim como acessar atualizações de informações e lembretes sobre exames de complicações associadas ao diabetes (Jain et al., 2020).

O acesso ao centro especializado de DM, local onde os participantes foram recrutados, promove a educação para a autogestão do diabetes, contribuindo para uma maior aceitação da condição crônica, o que pode promover o senso de autoeficácia no tratamento e ser um fator protetivo em relação à saúde mental dos pacientes, prevenindo a incidência de depressão. A educação para a autogestão do diabetes gera melhores resultados em termos de redução da mortalidade e complicações clínicas, assim como contribui para a melhora da qualidade de vida por meio da redução dos níveis de hemoglobina glicada (HbA1c), melhora do controle da pressão arterial e controle do peso e implementação bem-sucedida de mudanças no estilo de vida (Jain et al., 2020). Um dos principais objetivos do autocontrole do diabetes é o controle da HbA1c, que é uma medida da glicemia média ao longo dos últimos três meses. A HbA1c não controlada está associada a complicações microvasculares e macrovasculares (Cunningham et al., 2018).

Nesse sentido, a literatura demonstra a relevância da autoeficácia no autogerenciamento da DM e na melhora dos níveis de HbA1c (Tharek et al., 2018; Jiang et al., 2019; Ji et al., 2020; Qin et al., 2020), refletindo os achados desse estudo, uma vez que os resultados demonstraram que maiores níveis de autoeficácia tiveram correlação com menores valores da HbA1c, embora não possamos inferir causalidade dessa associação. Para obter um bom controle do DM, é necessário abordar os aspectos clínicos e psicológicos, incluindo a modificação dos hábitos nutricionais, o monitoramento da medicação, o aumento do conhecimento sobre o diabetes e programas de exercícios físicos (Cruz-Cobo; Santi-Cano, 2020). As estratégias de autogestão são cada vez mais reconhecidas como um componente essencial da gestão de doenças crônicas e prevenção secundária. É necessário desenvolver metas de saúde tangíveis e realistas,

auxiliando o paciente no desenvolvimento do conjunto de habilidades necessárias para atingir resultados satisfatórios e monitorar melhorias na saúde do paciente. Devem ser desenvolvidas habilidades como resolução de problemas, tomada de decisões, estratégias de coping e confiança no relacionamento entre paciente e profissional de saúde. A aquisição dessas habilidades leva ao aumento da autoeficácia e como consequência promove melhores resultados clínicos (Dineen-Griffin et al., 2019).

É possível que pessoas com maior autoeficácia pensem de forma diferente sobre sua experiência de doença e estejam mais preparadas ou motivadas para se engajar em estratégias positivas de enfrentamento e comportamentos de saúde. As intervenções direcionadas ao aumento da autoeficácia em pessoas com DM2 também podem resultar em maior motivação e melhor adesão ao tratamento, essenciais para o adequado controle glicêmico (McCoy; Theeke; 2019). A educação focada na autoeficácia pode promover comportamentos de autogestão, aumento do conhecimento acerca da DM e melhora da qualidade de vida. Estratégias de aprendizagem da teoria da autoeficácia, como estabelecimento de metas, prática e registro de habilidades de autogestão, modelos de pares, demonstração, persuasão por parte dos profissionais de saúde e feedback positivo são frequentemente aplicadas no aumento da autoeficácia (Jiang et al., 2019).

Nessa perspectiva, os achados do presente estudo demonstram uma correlação inversa entre autoeficácia em diabetes e biomarcadores inflamatórios (neutrófilos segmentados, razões neutrófilo/linfócito e monócito/linfócito) (Tabela 3), indicando que a autoeficácia tem relação com um menor estado inflamatório. Os dados podem demonstrar que um maior senso de autoeficácia pode ser um fator protetivo contra complicações microvasculares e macrovasculares (uma vez que a autoeficácia tem relação com melhor controle da DM) e como consequência prevenir inflamação sistêmica. Sabe-se que maior ativação de monócitos, RNL, PCR, TNF- α e IL-6 em indivíduos com DM2 é associado à maior risco de desenvolver aterosclerose e como consequência doença cardiovascular (Mokgalaboni et al., 2020). Sendo assim, afetos positivos, sendo componentes do senso de autoeficácia, incluindo entusiasmo, confiança e engajamento no cumprimento de tarefas, podem amortecer o aumento da inflamação que normalmente acompanha a evolução de condições crônicas (Bonfá-Araujo et al., 2020; Friedman; Shorey, 2019), o que pode parcialmente explicar esses resultados. Diferenças no bem-estar psicológico se refletem na expressão diferencial de genes relacionados à inflamação e função imunológica, e o envolvimento em comportamentos que promovem algumas formas de bem-estar produzem mudanças na expressão desses genes, sugerindo propensão reduzida para a inflamação (Friedman; Shorey, 2019).

Sabe-se que a diabetes tem relação com níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6 e TNF- α) e o prognóstico varia dependendo do paciente, tanto o controle clínico quanto a progressão inflamatória da doença. Nesse sentido, fatores psicossociais desempenham papéis fundamentais no prognóstico da doença. A capacidade das intervenções psicossociais de aumentar a imunidade e melhorar os resultados de saúde relacionados ao sistema imunológico é fundamentada em pesquisas que mostram que os processos imunológicos são influenciados por fatores sociais, neurocognitivos e comportamentais. A autoeficácia tem relação com maior capacidade de resolução de problemas, regulação emocional e

apoio social. Existe uma lacuna na literatura sobre as associações entre autoeficácia e inflamação. Embora esteja claro que inflamação e doença crônica estão associadas e que autoeficácia e o prognóstico da doença crônica também estão associados, pouco se sabe sobre a associação entre autoeficácia e inflamação (Hladek et al., 2020; Shields et al., 2020). Hladek et al. (2020) destacam que na década de 1980, Bandura e demais colaboradores conduziram uma série de experimentos para avaliar a hipótese de que a autoeficácia poderia regular fisiologicamente os efeitos de fatores ambientais. Essa hipótese decorre do entendimento de Bandura de que os indivíduos obtêm autoeficácia parcialmente por meio de feedback fisiológico. Houve clara atenuação da secreção de catecolaminas e da frequência cardíaca na presença de alta autoeficácia. Os dados em torno das respostas do sistema imunológico e inflamação, no entanto, foram mais mistos (Bandura, Cioffi, Taylor, & Brouillard, 1988; Bandura, Taylor, Williams, Mefford, & Barchas, 1985).

A ativação de reações autonômicas, secreção de catecolaminas e liberação de opióides endógenos (endorfina, encefalina e dinorfina) é um dos resultados de um baixo nível de autoeficácia no manejo de estressores psicossociais. Espera-se um efeito benéfico na função imunológica através do maior senso de autoeficácia no gerenciamento do estresse percebido, uma vez que a imunidade comprometida aumenta o risco de suscetibilidade à infecção, desenvolvimento e progressão de doenças crônicas (Noruzi Zamenjani et al., 2019). Estudos demonstram uma associação inversa entre autoeficácia e citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-10 e TNF- α) (Hladek et al., 2020; Mausbach et al., 2011). Há uma plausibilidade biológica de que a autoeficácia possa amortecer o impacto do estresse psicossocial afetando diretamente a fisiologia e a resposta do sistema imunológico. A autoeficácia é uma variável maleável, podendo ser aumentada e influenciada ao longo da vida. Pode ser que o aumento da autoeficácia possa levar à melhores resultados de saúde não apenas por meio de seu efeito no comportamento de saúde, mas também por meio de seu impacto direto na fisiologia. Melhorar o senso de autoeficácia pode ajudar na saúde física e mental. As crenças de autoeficácia desempenham um papel fundamental no processo de avaliação do estresse, uma vez que um maior senso de autoeficácia reduz o impacto da resposta fisiológica ao estresse e como consequência diminui a liberação de mediadores inflamatórios (Hladek et al., 2020; Hladek et al., 2021).

No entanto, em nosso estudo não medimos biomarcadores específicos de inflamação, como nos demais estudos. Ademais, como nos estudos citados, a presente pesquisa é transversal, portanto, não podemos estabelecer uma relação de causalidade entre autoeficácia e inflamação. Não podemos descartar a possibilidade de que menores níveis de inflamação tenham levado a relatos de maior autoeficácia. Embora a compreensão das vias causais entre inflamação e autoeficácia seja importante, pode ser mais relevante determinar se uma intervenção que leva ao aumento de autoeficácia está associada à diminuição dos biomarcadores inflamatórios. Estudos futuros com desenhos longitudinais e tamanhos de amostras maiores serão úteis para compreender melhor essa relação (Hladek et al., 2020).

O acompanhamento dos profissionais de saúde pode incluir feedback personalizado e monitoramento do progresso em relação às metas de saúde definidas pelo paciente (Dineen-Griffin et al., 2019). Um centro especializado em DM pode facilitar estratégias de enfrentamento entre os pacientes,

sendo fator de proteção contra a incidência de depressão, uma vez que o enfrentamento trata-se de uma ferramenta essencial na adaptação ao autocuidado, tendo papel no bem-estar físico e psicológico. O Modelo Transacional de Estresse e Enfrentamento (TMSC) de Lazarus e Folkman (1984) é bem reconhecido como a base teórica para o enfrentamento. No TMSC, a avaliação cognitiva dos estressores é reconhecida como um determinante do estado de saúde subsequente (McCoy & Theeke, 2019). Com base nesse modelo, o coping é definido como estratégias cognitivas e comportamentais para gerenciar demandas internas e externas da relação entre o indivíduo e o ambiente (Dias & Pais-Ribeiro, 2019). Como exemplos de estilos de enfrentamento eficazes, temos o enfrentamento ativo, o planejamento, a reformulação positiva e a aceitação da doença. Um estado emocional positivo tem o potencial de aumentar a autoeficácia e pode levar ao melhor controle da DM. Estratégias que são adotadas com frequência em centros especializados em doenças crônicas, como educação em diabetes, grupos de apoio e habilidades de resolução de problemas, promovem melhores resultados em saúde. O apoio social está relacionado à diminuição do sofrimento emocional, sintomas depressivos e melhores resultados no controle da DM2. A aceitação geral e o manejo do DM2 são influenciados por uma avaliação individual da doença e pelas respostas individuais de enfrentamento (McCoy & Theeke, 2019).

Uma questão relevante a ser discutida refere-se ao fato de que há uma lacuna na literatura quando se busca compreender as diferenças de enfrentamento com base na idade. Não há muitos estudos que demonstrem as diferenças de enfrentamento entre adultos jovens, adultos de meia-idade, idosos e muito idosos. Isso é importante porque os pacientes nessas faixas etárias estão lidando com diferentes desafios e processos de desenvolvimento humano à medida que convivem com a mudança de vida relacionada com a DM2. É necessário entender essas diferenças porque os adultos mais jovens diagnosticados com uma doença crônica provavelmente precisarão de estratégias de enfrentamento adequadas que perdurem por muitos anos. É recomendado que estudos futuros sejam projetados para incluir consistentemente fatores importantes relativos ao enfrentamento, como estado civil, status socioeconômico, situação de vida e nível educacional. A consistência da inclusão de fatores-chave conhecidos por serem influentes no enfrentamento aumentará o potencial de construir conhecimento e desenvolver intervenções eficazes (McCoy & Theeke, 2019).

Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo com depressão e o grupo controle quanto aos leucócitos, neutrófilos segmentados, linfócitos normais, monócitos, plaquetas e as razões neutrófilo/linfócito, monócito/linfócito e plaqueta/linfócito (Tabela 2). Embora os dados sejam divergentes da maior parte da literatura (Su et al., 2022; Wei et al., 2022; Cheng et al., 2022; Amitai et al., 2022; Marazziti et al., 2022; Mazza et al., 2018; Özyurt; Binici, 2018), os resultados são semelhantes em determinados estudos (Meydaneri; Meydaneri, 2018; Liang et al., 2020; Öztürk et al., 2019). O que pode explicar esses resultados é o fato de não utilizarmos o diagnóstico clínico de depressão baseado em entrevista clínica estruturada do DSM-V (SCID-5-CV), mas apenas um instrumento breve de rastreio de sintomas depressivos (PHQ-2). Ademais, não houve uma classificação de subtipos de depressão (depressão melancólica versus não melancólica, depressão crônica versus aguda), sendo uma das

limitações do estudo. Além disso, os parâmetros hematológicos utilizados tratam-se marcadores inflamatórios inespecíficos. Não foram analisados parâmetros imunológicos específicos em combinação com esses biomarcadores, como citocinas pró-inflamatórias, PCR ou velocidade de hemossedimentação (VHS), que representam medidas específicas de inflamação sistêmica (Baykan et al., 2018).

Ressalta-se ainda que, nem todos os pacientes deprimidos apresentam aumento da inflamação, uma vez que nem todos apresentam esse fenótipo biológico. Os fatores coexistentes com esse fenótipo clínico inflamatório incluem exposição precoce a altos níveis de estresse, excesso de peso, hipertensão arterial, colesterol total elevado e hemoglobina glicada elevada. Assim, as evidências demonstram que o aumento da inflamação está presente em um subgrupo de pacientes deprimidos (Pariante, 2017). Sabe-se ainda que as associações entre depressão e os biomarcadores RNL, PLR e MLR foram avaliadas em vários estudos, no entanto, os resultados são controversos. Mais estudos em larga escala são necessários, especialmente aqueles que avaliam PLR e MLR na depressão (Su et al., 2022). Além disso, algumas condições podem influenciar as associações complexas envolvendo parâmetros inflamatórios e depressão, como qualidade do tratamento, estilo de vida e índice de massa corporal, que não foram analisados especificamente neste estudo (Cheng et al., 2022).

No entanto, observou-se uma correlação positiva entre leucócitos e sintomas depressivos (Tabela 3), em concordância com demais estudos (Shafiee et al. 2017; Barzagli et al., 2019; Lynall et al., 2020; Yuan et al., 2020; Singh et al., 2022). Embora seja um estudo transversal, impedindo inferir uma relação causal entre aumento da contagem de leucócitos e sintomas depressivos, sabe-se que a depressão tem sido associada a mecanismos fisiopatológicos inflamatórios, incluindo alterações na contagem de células imunes circulantes (Sørensen et al., 2023). Teorias recentes indicam que a inflamação desempenha um papel no desenvolvimento e manutenção da depressão, e que o próprio transtorno pode alterar o sistema imunológico e os biomarcadores inflamatórios. A inflamação sistêmica leva a alterações nos leucócitos do sangue periférico e o TDM pode alterar a contagem de leucócitos e está associado à redução da imunidade (Adhikari et al., 2018; Kumarasamy et al., 2019).

Apesar de não observarmos diferença significativa entre os grupos, vários estudos demonstram uma associação positiva entre depressão e inflamação (Toenders et al., 2022; Colasanto et al., 2020; Osimo et al., 2019; Enache et al., 2019), e o aumento dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias (produzidas por leucócitos) tem sido amplamente sugerido na patogênese da depressão (Zajkowska et al., 2022; Nettis et al., 2021; Nikkheslat et al., 2020). Acredita-se que o aumento das citocinas pró-inflamatórias contribua para a patogênese da depressão de várias maneiras. Uma das formas é através da enzima indoleamina-2-3-dioxigenase (IDO), que através da via da quinurenina, leva a uma redução da serotonina, neurotransmissor envolvido na etiologia da depressão. Níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias também são capazes de reduzir os níveis de um importante fator neurotrófico, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), que se supõe ser outro mecanismo-chave subjacente ao desenvolvimento da depressão. Por fim, uma ativação do sistema imunológico pode contribuir para anormalidades relacionadas ao cérebro, incluindo alterações estruturais e funcionais, principalmente na

superfície insular, que são verificadas na depressão (Zajkowska et al., 2022; Opel et al., 2019). Como a contagem de leucócitos é um preditor independente de aterosclerose e doenças cardiovasculares (Gur et al., 2022; Précoma et al., 2022), pode-se levantar a hipótese de que eventos cardíacos mais observados em pacientes deprimidos pode ser parcialmente explicado por uma maior contagem de leucócitos ou pelo estado inflamatório associado (Shafiee et al., 2017). No entanto, devido ao desenho do presente estudo, não podemos verificar uma relação entre contagem de leucócitos e desfechos clínicos adversos.

Os dados indicam uma tendência de que a RML poderia ser menor no grupo com depressão, apesar de não termos uma diferença significativa ($p=0,063$) (Tabela 2). No entanto, na amostra do presente estudo, o tempo de diagnóstico do DM2 foi menor no referido grupo, o que poderia afetar os marcadores inflamatórios dessas pessoas, indicando um menor estado inflamatório. Por isso, foi realizada análise multivariada (Tabela 4) para controlar o efeito de menor tempo de diagnóstico do DM2 no grupo com depressão como variável de confusão. Tal análise indicou que quando consideradas as variáveis tempo de diagnóstico e depressão simultaneamente, nenhuma delas foi significativa no modelo que explica a variabilidade da RML. No entanto, sabe-se que o tempo de diagnóstico da DM2 pode mudar o perfil epidemiológico da doença, principalmente devido à maior incidência de complicações específicas, como insuficiência renal, neuropatia, doença arterial periférica e doenças cardiovasculares (Harding et al., 2019), sendo desfechos clínicos que aumentam a inflamação sistêmica associada ao diabetes.

A nefropatia e retinopatia afetam aproximadamente 25% dos pacientes com DM2, sendo que a neuropatia diabética é encontrada em quase 50% da população diabética. A duração do DM2 simultaneamente com o controle glicêmico, pressórico e lipídico são fatores de risco comuns para o desenvolvimento dessas complicações clínicas. A neuropatia diabética é a complicação microvascular mais comum do DM2, pois afeta quase 50% dos pacientes após 10 anos de duração da doença, enquanto estima-se que 20% dos pacientes diabéticos sejam acometidos no momento do diagnóstico. Após 20 anos, 84% dos pacientes que usam insulina e 53% dos que não usam apresentarão sinais de retinopatia diabética (Faselis et al., 2020; Bastos et al., 2022). O DM2 é um distúrbio metabólico que já é caracterizado por uma ativação imune crônica, tendo em vista que a hiperglicemia crônica causa estresse oxidativo e inflamação sistêmica (Mokgalaboni et al., 2020; Amorim et al., 2019). Logo, quanto maior o tempo de diagnóstico da doença, maior a tendência de elevação de biomarcadores inflamatórios, o que pode explicar parcialmente os valores da RML no grupo sem depressão.

Estudos da associação entre depressão, RML ou RPL são controversos (Su et al., 2022). A maioria dos pacientes com transtorno de humor apresenta valores mais elevados principalmente de RNL quando comparados a indivíduos saudáveis (Marazziti et al., 2022). A RML é especialmente um biomarcador que merece mais estudos em pacientes com transtornos de humor (Mazza et al., 2018). Quanto ao TAB, estudos demonstram níveis aumentados principalmente na fase maníaca (Özdin et al., 2017; Özdin; Usta, 2021; Inanli et al., 2019; Dadouli et al., 2022; Wei et al., 2022). Pacientes com TAB com episódios maníacos apresentam valores da RML significativamente mais elevados em comparação com pacientes com episódios depressivos ou TDM (Wei et al., 2022).

Indivíduos com psicose não afetiva também tiveram níveis de RML significativamente mais altos em comparação com sujeitos saudáveis (Mazza et al., 2020). Já na depressão maior, Usta et al. (2019) relataram que os valores da RNL e RPL revelaram-se mais altos em pacientes com depressão do que em controles saudáveis, enquanto nenhuma diferença significativa foi encontrada na RML entre pacientes deprimidos e controles saudáveis. Em meta-análise de Su et al. (2022), a RNL foi mais alta entre pacientes deprimidos em comparação com controles saudáveis, no entanto, nenhuma diferença significativa dos valores de RPL e RML foi encontrada entre indivíduos deprimidos e controles. A quantidade de estudos conduzidos sobre a RML e depressão é pequena em comparação tanto com a RNL como a RPL, o que reduz a credibilidade dos resultados que confirmam a associação entre esse parâmetro inflamatório e o TDM (Cheng et al., 2022; Mazza et al., 2018). Alterações inflamatórias podem ocorrer especialmente durante episódios agudos de mania em comparação com a depressão (Fusar-Poli et al., 2021), o que pode parcialmente explicar os valores da RML do presente estudo, uma vez que não foi investigado o TAB entre os participantes recrutados.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo com depressão e o grupo controle quanto aos leucócitos, neutrófilos segmentados, linfócitos normais, monócitos, plaquetas, RNL, RML e RPL. As associações entre depressão e os biomarcadores RNL, RML e RPL foram avaliadas em vários estudos, no entanto, os resultados são controversos. Mais estudos em larga escala são necessários, especialmente aqueles que avaliam a PLR e MLR na depressão. Observou-se uma correlação positiva entre leucócitos e sintomas depressivos. No entanto, trata-se de um estudo transversal, impedindo inferir uma relação causal entre aumento da contagem de leucócitos e sintomas depressivos. Não é possível afirmar que a inflamação tem um impacto decisivo na etiologia do TDM, tendo em vista que a inflamação pode ser a causa ou o desfecho da depressão.

Os achados do estudo em relação ao tempo de diagnóstico da DM e depressão divergem da maior parte dos dados da literatura, uma vez que o tempo de diagnóstico da DM2 foi maior no grupo sem depressão. No entanto, tendo em vista o perfil ambulatorial da amostra enquanto centro especializado em DM, ter maior duração da doença e a percepção de possíveis complicações futuras pode ter relação com maior adesão ao tratamento da DM2. Ressalta-se a importância de um centro especializado no tratamento de diabetes, que propicia maior acesso às orientações de autocuidado, podendo diminuir o risco de complicações clínicas e facilitar o manejo da doença, sendo assim um fator protetivo contra a depressão. O tempo de duração da DM2 é um fator de risco não modificável para desfechos adversos, como retinopatia, nefropatia e doenças cardiovasculares. Para superar a limitação do presente desenho de estudo, sugere-se a condução de estudos longitudinais para explorar a melhor relação entre o tempo da doença e a exacerbação da inflamação sistêmica própria da DM2.

O estudo ainda demonstra a relevância da autoeficácia no autogerenciamento da DM e na melhora dos níveis de HbA1c, embora não possamos inferir causalidade nessa associação. Dentre as limitações da pesquisa, destacamos que o perfil dos participantes foi exclusivamente ambulatorial, comprometendo a generalização dos resultados quanto ao perfil de pacientes na atenção primária e também na atenção terciária. Outras limitações referem-se à falta de categorização entre depressão crônica ou aguda, falta de avaliação dos subtipos de linfócitos e que não houve análise de citocinas pró-inflamatórias devido ao seu alto custo na rede de saúde, em associação com as razões analisadas. Para melhor compreensão da relação entre a etiologia da depressão e inflamação, recomendam-se estudos longitudinais com tamanhos amostrais maiores e que envolvam a avaliação de diferentes diagnósticos clínicos de depressão (depressão melancólica versus não melancólica, depressão crônica versus não crônica, início da depressão e dimensões tanto cognitiva-afetiva quanto somática dos sintomas). Por fim, recomenda-se estudos futuros que controlem fatores potencialmente confundidores, como uso de medicamentos anticoagulantes, antiplaquetários, anti-inflamatórios e imunossupressores, assim como IMC, tabagismo, dieta e atividade física. Além dos fatores mencionados, incluem-se desfechos clínicos adversos, gravidade dos sintomas depressivos, avaliação das diferenças metodológicas entre os estudos (como amostras de base populacional versus amostras de base clínica) e características da amostra (tamanho, idade, sexo, status socioeconômico).

REFERÊNCIAS

- ABUHEGAZY, H., MUJAIRI, A., BANAH, F., AGDI, Y., ELKESHISHI, H., KAMEL, A., ABDULLAH, A., ELSHEIKH, M. Depression and Associated Risk Factors Among Type 2 Diabetic Patients: A Cross Sectional Study on a Convenience Sample from the Diabetic Center, Khamis Mushait; Saudi Arabia. **Neuropsychiatr Dis Treat.**;18:1975-1984, 2022.
- ADHIKARI, A., DIKSHIT, R., KARIA, S., SONAVANE, S., SHAH, N., & DE SOUSA, A. Neutrophil-lymphocyte Ratio and C-reactive Protein Level in Patients with Major Depressive Disorder Before and After Pharmacotherapy. **East Asian archives of psychiatry: official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi: Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan**, 28(2), 53-58, 2018.
- ALENCAR, D. C., RIBEIRO, L.M S., CARVALHO, L., ROCHA, G.S.T., SOUSA, E.O., IBIAPINA, A.R. S. Saúde mental de pessoas com diabetes no período da pandemia de COVID-19: revisão integrativa. **Rev. Eletr. Enferm.** [Internet]. 24: 67537, 2022.
- ALSAAD, S.M; BINMOAMMAR, T.A; HASSOUNAH, S; MOKDAD, A.H, RAWAF, S. Glycemic control among patients with diabetes and comorbid depression in gulf countries: A systematic review, **Journal of Nature and Science of Medicine**, Vol: 4, doi: 10.4103/jnsm.jnsm_139_20, 2021.
- ALBASHEER, O. B., MAHFOUZ, M. S., SOLAN, Y., KHAN, D. A., MUQRI, M. A., ALMUTAIRI, H. A., ALELYANI, A. M., & ALAHMED, H. A. Depression and related risk factors among patients with type 2 diabetes mellitus, Jazan area, KSA: A cross-sectional study. **Diabetes & metabolic syndrome**, 12(2), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.09.014>, 2018.
- AMITAI, M., KAFFMAN, S., KROIZER, E., LEBOW, M., MAGEN, I., BENAROYA-MILSHTEIN, N., FENNIG, S., WEIZMAN, A., APTER, A., & CHEN, A. Neutrophil to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors. **Brain, behavior, and immunity**, 104, 31–38. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.018>, 2022.
- AMORIM, R. G., GUEDES, G. D. S., VASCONCELOS, S. M. L., & SANTOS, J. C. F. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 112(5), 577–587. <https://doi.org/10.5935/abc.20190077>, 2019.
- ANDERSON, R.M, FITZGERALD J.T, GRUPPEN, L.D, FUNNELL, M.M, OH, M.S. The Diabetes Empowerment Scale-Short Form (DES-SF). **Diabetes Care**; 26(5):1641-2, 2003.
- ANTUNES, J. Estresse e doença: O que diz a evidência? **Psicologia, Saúde & Doenças**, 20(3), 590-603 ISSN - 2182-8407, 2019.
- ANGKANANARD, T., ANOTHASINTAWEE, T., MCEVOY, M., ATTIA, J., & THAKKINSTIAN, A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. **BioMed research international**, 2703518. <https://doi.org/10.1155/2018/2703518>, 2018.
- ARRIETA, J., AGUERREBERE, M., RAVIOLA, G., FLORES, H., ELLIOTT, P., ESPINOSA, A., FRANKE, M. F. Validity and Utility of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-2 and PHQ-9 for Screening and Diagnosis of Depression in Rural Chiapas, Mexico: A Cross-Sectional Study. **Journal of Clinical Psychology**, 73(9), 1076–1090, 2017.

ASADI-POOYA, A. A., & SIMANI, L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. **Journal of the neurological sciences**, 413, 116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>, 2020.

ATAK, B., AKTAS, G., DUMAN, T. T., ERKUS, E., KOCAK, M. Z., SAVLI, H. Diabetes control could through platelet-to-lymphocyte ratio in hemograms. **Revista da Associação Médica Brasileira** [online]., v. 65, n. 1., 38-42, 2019.

BAINS, N., & ABDIJADID, S. Major Depressive Disorder. In **StatPearls**. StatPearls Publishing, 2023.

BASTOS, T.M.A., OLIVEIRA, I.P., JORGE, R. Manifestações oculares de doenças sistêmicas II: retinopatia diabética e retinopatia hipertensiva. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, v. 55, p. 1, 2022.

BAYKAN, H., DURMAZ, O., BAYKAN, Ö., ALIŞIK, M., ŞAHIN, M.C., KARLIDERE, T., et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis as a novel oxidative stress marker in women with major depressive disorder. **Anatolian Journal of Psychiatry**.;19:135-42, 2018.

GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**; 392(10159):1736-1788, 2018.

BANDURA, A. Perceived self-efficacy in cognitive development and functioning. **Educational Psychologist**, 28, 117–148. doi:10.1207/s15326985ep2802_3, 1993.

BANDURA, A. Self-efficacy: towards a unifying theory of behavioral change. **Psychological Review**, 84, 191-215, 1977.

BANDURA, A. Social foundations of thought and action: A social cognitive theory. **Prentice-Hall, Inc.**, Englewood Cliffs, 1986.

BARTEKOVA, M., RADOSINSKA, J., JELEMENSKY, M., & DHALLA, N. S. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease. **Heart failure reviews**, 23(5), 733–758. <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9716-x>, 2018.

BARZAGLI, F., CHIOCCIOLI, M., NEAL, S. M., FAMULARO, I., AMODEO, G., GORACCI, A., & FAGIOLINI, A. Relationship between inflammation biomarkers and improvement of depression: a pilot study. **Neuropsychiatry (London)**, 7(4), 448-457, 2019.

BATTINENI, G., SAGARO, G. G., CHINTALAPUDI, N., AMENTA, F., TOMASSONI, D., & TAYEBATI, S. K. (2021). Impact of Obesity-Induced Inflammation on Cardiovascular Diseases (CVD). **International journal of molecular sciences**, 22(9), 4798. <https://doi.org/10.3390/ijms22094798>, 2021.

BERGEROT, C. D.; LAROS, J. A.; ARAUJO, T. C. C. F. DE. Avaliação de ansiedade e depressão em pacientes oncológicos: comparação psicométrica. **Psico-USF**, v. 19, n. 2, p. 187–197, 2014.

BONFÁ-ARAÚJO, B., LIMA-COSTA, A. R., CREMASCO, G.S, SETTE, C.P., & JESUÍNO, A.D. A. A tríade sombria da personalidade: afetos e locus de controle. **Avances en Psicología Latinoamericana**, 38(3), 52-65, 2020.

BOWKER, N., SHAH, R. L., SHARP, S. J., LUAN, J., STEWART, I. D., WHEELER, E., FERREIRA, M. A. R., BARAS, A., WAREHAM, N. J., LANGENBERG, C., LOTTA, L. A. Meta-analysis investigating the role of interleukin-6 mediated inflammation in type 2 diabetes. **EBioMedicine**, 61, 103062. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103062>, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2021** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BROOKS, S.K. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **Lancet (London, England)**; 395: 912–920, 2020.

BUKSH, A., GOH, B. H., ZIMBUDZI, E., LO, C., ZOUNGAS, S., CHAN, K. G., & KHAN, T. M. Type 2 Diabetes Patients' Perspectives, Experiences, and Barriers Toward Diabetes-Related Self-Care: A Qualitative Study From Pakistan. **Frontiers in endocrinology**, 11, 534873. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.534873>, 2020.

BULEU, F., SIRBU, E., CARABA, A., & DRAGAN, S. Heart Involvement in Inflammatory Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, 55(6), 249. <https://doi.org/10.3390/medicina55060249>, 2019.

BULUT, N. S., YORGUNER, N., ÇARKAXHIU, BULUT, G. The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. **Nordic journal of psychiatry**, 75(8), 624–632. <https://doi.org/10.1080/08039488.2021.1919201>, 2021.

CEBAN, F., LING, S., LUI, L., LEE, Y., GILL, H., TEOPIZ, K. M., RODRIGUES, N. B., SUBRAMANIAPILLAI, M., DI VINCENZO, J. D., CAO, B., LIN, K., MANSUR, R. B., HO, R. C., ROSENBLAT, J. D., MISKOWIAK, K. W., VINBERG, M., MALETIC, V., MCINTYRE, R. S. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, 101, 93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>, 2022.

CAO, W. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. **Psychiatry Res.**; 287, 2020.

CATTANEO, A., FERRARI C., TURNER L., MARIANI N., ENACHE D., HASTINGS C., KOSE M., LOMBARDO G., MCLAUGHLIN A.P., NETTIS M.A., NIKKHESLAT N., SFORZINI L., WORRELL C., ZAJKOWSKA Z., CATTANE N., LOPIZZO N., MAZZELLI M., POINTON L., COWEN P.J., CAVANAGH J., HARRISON N.A., DE BOER P., JONES D., DREVETS W.C., MONDELLI V., BULLMORE E.T., PARIANTE C.M. Whole-blood expression of inflammasome-and glucocorticoid-related mRNAs correctly separates treatment-resistant depressed patients from drug-free and responsive patients in the BIODP study. **Transl. Psychiatry.**; 10:1–14, 2020.

CHAND, S. P., & ARIF, H. Depression. In: **StatPearls**. StatPearls Publishing, 2023.

CHANG, C. W., YUAN, R., & CHEN, J. K. Social support and depression among Chinese adolescents: The mediating roles of self-esteem and self-efficacy. **Children and Youth Services Review**, 88, 128-134, 2018.

CHAVES, F. F. et al. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the Diabetes Empowerment Scale – Short Form. **Revista de Saúde Pública [online]**., v. 51, n.0, 16, 2017.

CHENG, Y., WANG, Y., WANG, X., JIANG, Z., ZHU, L., & FANG, S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Depression: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. **Frontiers in psychiatry**, 13, 893097, 2022.

CHLEBOWY, D. O., BATSCHA, C., KUBIAK, N., & CRAWFORD, T. Relationships of Depression, Anxiety, and Stress with Adherence to Self-Management Behaviors and Diabetes Measures in African American Adults with Type 2 Diabetes. **Journal of racial and ethnic health disparities**, 6(1), 71–76. <https://doi.org/10.1007/s40615-018-0500-3>, 2019.

CERUSO, A., MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA, M., PETERS-CORBETT, A., DIAZ-GUTIERREZ, M. J., & MARTÍNEZ-CENGOTITABENGOA, M. Alterations of the HPA Axis Observed in Patients with Major Depressive Disorder and Their Relation to Early Life Stress: A Systematic Review. **Neuropsychobiology**, 79(6), 417–427. <https://doi.org/10.1159/000506484>, 2020.

CHATURVEDI, S. K., et al. More anxious than depressed: prevalence and correlates in a 15-nation study of anxiety disorders in people with type 2 diabetes mellitus. **General psychiatry**, 32(4), e100076. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2019-100076>, 2019.

CHIREH, B., LI, M., & D'ARCY, C. Diabetes increases the risk of depression: A systematic review, meta-analysis and estimates of population attributable fractions based on prospective studies. **Preventive medicine reports**, 14, 100822. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100822>, 2019.

CHO, M. K., & KIM, M. Y. Self-Management Nursing Intervention for Controlling Glucose among Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International journal of environmental research and public health**, 18(23), 12750. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312750>, 2021.

COHEN, S., KARMACK, T., & MERMELSTEINM, R. A global measure of perceived stress. **Journal of Health and Social Behavior**, 24(4), 385-396, 1983.

COHEN, S., & WILLIAMSOM, G. M. Perceived stress in a probability sample of United States. In: S. Spacapan & S. Oskamp (Eds.), **The Social Psychology of Health: Claremont Symposium on applied social psychology**. Newbury Park, CA: Sage, 1988.

COLASANTO, M., MADIGAN, S., & KORCZAK, D. J. (2020). Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. **Journal of affective disorders**, 277, 940–948.

COSTA, E. F. DE O. et al. Sintomas depressivos entre internos de medicina em uma universidade pública brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 53–59, 2012.

CRUZ-COBO, C., & SANTI-CANO, M. J. Efficacy of Diabetes Education in Adults With Diabetes Mellitus Type 2 in Primary Care: A Systematic Review. **Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing**, 52(2), 155–163. <https://doi.org/10.1111/jnu.12539>, 2020.

CUNNINGHAM, A. T., CRITTENDON, D. R., WHITE, N., MILLS, G. D., DIAZ, V., & LANOUE, M. D. The effect of diabetes self-management education on HbA1c and quality of life in African-Americans: a systematic review and meta-analysis. **BMC health services research**, 18(1), 367. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3186-7>, 2018.

DADOULI, K., JANHO, M. B., HATZIEFTHIMIOU, A., VOULGARIDI, I., PIAHA, K., ANAGNOSTOPOULOS, L., NTELLAS, P., MOUCHTOURI, V. A., BONOTIS, K., CHRISTODOULOU, N., SPELETAS, M., & HADJICHRISTODOULOU, C. (2022). Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte Ratio and Systemic Immune-Inflammatory Index in Different States of Bipolar Disorder. **Brain sciences**, 12(8), 1034. <https://doi.org/10.3390/brainsci12081034>, 2022.

DANCEY, C.P, REIDY, J. **Statistics without maths for Psychology: using SPSS for Windows**. 3.ed. London: Prentice Hall, 2005.

DANESE, A., LEWIS, S. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma?. **Neuropsychopharmacol**; 42, 99–114, 2017.

DARWISH, L., BERONCAL, E., SISON, M. V., & SWARDFAGER, W. (2018). Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**, 11, 333–343. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S106797>.

DEVARAJOOH, C., & CHINNA, K. (2017). Depression, distress and self-efficacy: The impact on diabetes self-care practices. **PLoS one**, 12(3), e0175096. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175096>.

DIONISIE, V., FILIP, G. A., MANEA, M. C., MOVILEANU, R. C., MOISA, E., MANEA, M., RIGA, S., & CIOBANU, A. M. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Inflammatory Marker, as a Predictor of Bipolar Type in Depressed Patients: A Quest for Biological Markers. **Journal of clinical medicine**, 10(9), 1924. <https://doi.org/10.3390/jcm10091924>, 2011.

DOERING, S. (2019). Borderline Personality Disorder in Patients With Medical Illness: A Review of Assessment, Prevalence, and Treatment Options. **Psychosomatic medicine**, 81(7), 584–594. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000724>.

DONALD, M., DOWER, J., COLL, J. R., BAKER, P., MUKANDI, B., & DOI, S. A. Mental health issues decrease diabetes-specific quality of life independent of glycaemic control and complications: findings from Australia's living with diabetes cohort study. **Health and quality of life outcomes**, 11, 170. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-170>, 2013.

DROBNI, Z. D., ZAFAR, A., ZUBIRI, L., ZLOTOFF, D. A., ALVI, R. M., LEE, C., HARTMANN, S., GILMAN, H. K., VILLANI, A. C., NOHRIA, A., GROARKE, J. D., SULLIVAN, R. J., REYNOLDS, K. L., ZHANG, L., & NEILAN, T. G. Decreased Absolute Lymphocyte Count and Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio With Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. **Journal of the American Heart Association**, 9(23), e018306. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018306>, 2020.

DURMUS, ERDAL, KIVRAK, TARIK, GERIN, FETHULLAH, SUNBUL, MURAT, SARI, IBRAHIM, & ERDOGAN, OKAN. Relações Neutrófilo-Linfócito e Plaqueta-Linfócito Como Preditores de Insuficiência Cardíaca. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 105(6), 606-613, 2015.

DUTCHER, E. G., PAMA, E. A. C., LYNALL, M. E., KHAN, S., CLATWORTHY, M. R., ROBBINS, T. W., BULLMORE, E. T., & DALLEY, J. W. Early-life stress and inflammation: A systematic review of a key experimental approach in rodents. **Brain and neuroscience advances**, 4, 2398212820978049. <https://doi.org/10.1177/2398212820978049>, 2020.

DU, J. Psychological symptoms among frontline healthcare workers during COVID-19 outbreak in Wuhan. **General Hospital Psychiatry**. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.03.011, 2020.

DU, J., DONG, L., WANG, T., YUAN, C., FU, R., ZHANG, L., LIU, B., ZHANG, M., YIN, Y., QIN, J., BOUEY, J., ZHAO, M., & LI, X. Psychological symptoms among frontline healthcare workers during COVID-19 outbreak in Wuhan. **General hospital psychiatry**, 67, 144–145. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2020.03.011>, 2020.

ERRE, G. L., PALIOGIANNIS, P., CASTAGNA, F., MANGONI, A. A., CARRU, C., PASSIU, G., & ZINELLU, A. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. **European journal of clinical investigation**, 49(1), e13037. <https://doi.org/10.1111/eci.13037>, 2019.

EHRlich, K.B. Attachment and psychoneuroimmunology. **Current opinion in psychology**, 25, 96-100, 2019.

EUTENEUER, F., DANNEHL, K., DEL REY, A., ENGLER, H., SCHEDLOWSKI, M., & RIEF, W. (2017). Peripheral Immune Alterations in Major Depression: The Role of Subtypes and Pathogenetic Characteristics. **Frontiers in psychiatry**, 8, 250.

EKINCI, O., & EKINCI, A. The connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: a specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio. **Nordic journal of psychiatry**, 71(8), 574–580. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1363285>, 2017.

ENACHE, D., PARIANTE, C. M., & MONDELLI, V. (2019). Markers of central inflammation in major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. **Brain, behavior, and immunity**, 81, 24–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.06.015>.

FASELIS, C., KATSIMARDOU, A., IMPRIALOS, K., DELIGKARIS, P., KALLISTRATOS, M., & DIMITRIADIS, K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. **Current vascular pharmacology**, 18(2), 117–124. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190502103733>, 2020.

FERNÁNDEZ-ARANDA, F., CASAS, M., CLAES, L., BRYAN, D. C., FAVARO, A., GRANERO, R., GUDIOL, C., JIMÉNEZ-MURCIA, S., KARWAUTZ, A., LE GRANGE, D., MENCHÓN, J. M., TCHANTURIA, K., & TREASURE, J. COVID-19 and implications for eating disorders. **European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association**, 28(3), 239–245. <https://doi.org/10.1002/erv.2738>, 2020.

FILATOV, A., SHARMA, P., HINDI, F., & ESPINOSA, P. S. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. **Cureus**, 12(3), e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>, 2020.

FISCHER, C. W., LIEBENBERG, N., MADSEN, A. M., MÜLLER, H. K., LUND, S., & WEGENER, G. Chronic lipopolysaccharide infusion fails to induce depressive-like behaviour in adult male rats. **Acta neuropsychiatrica**, 27(3), 189–194. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.4>, 2015.

FREITAS, C.M. **Diabetes mellitos tipo 2 e depressão: uma perspectiva psiconeuroimunológica** [dissertação]. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2018.

FRIEDMAN, E., & SHOREY, C. Inflammation in multimorbidity and disability: An integrative review. **Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association**, 38(9), 791–801. <https://doi.org/10.1037/hea0000749>, 2019.

FURMAN, D., CAMPISI, J., VERDIN, E., CARRERA-BASTOS, P., TARG, S., FRANCESCHI, C., FERRUCCI, L., GILROY, D. W., FASANO, A., MILLER, G. W., MILLER, A. H., MANTOVANI, A., WEYAND, C. M., BARZILAI, N., GORONZY, J. J., RANDO, T. A., EFFROS, R. B., LUCIA, A., KLEINSTREUER, N., & SLAVICH, G. M. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature medicine**, 25(12), 1822–1832, 2019.

FUSAR-POLI, L., NATALE, A., AMERIO, A., CIMPOESU, P., GRIMALDI FILIOLI, P., AGUGLIA, E., AMORE, M., SERAFINI, G., & AGUGLIA, A. Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Bipolar Disorder. **Brain sciences**, 11(1), 58. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010058>, 2021.

GAO, J. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. **PLoS One**; 15, 2020.

GARCIA-RIZO C., FERNANDEZ-EGEA E; MILLER, B.J; et al. Abnormal glucose tolerance, white blood cell count, and telomere length in newly diagnosed, antidepressant-naive patients with depression. **Brain Behav Immun.**; 28:49–53, 2013.

GUNDOGDU MEYDANERI, G., & MEYDANERI, S. Can Neutrophil Lymphocyte Ratio Predict the Likelihood of Suicide in Patients with Major Depression?. **Cureus**, 10(4), e2510. <https://doi.org/10.7759/cureus.2510>, 2018.

GERAETS, A. F. J., KÖHLER, S., MUZAMBI, R., SCHALKWIJK, C. G., OENEMA, A., EUSSEN, S. J. P. M., DAGNELIE, P. C., STEHOUWER, C. D. A., SCHAPER, N. C., HENRY, R. M. A., VAN DER KALLEN, C. J. H., WESSELIUS, A., KOSTER, A., VERHEY, F. R. J., & SCHRAM, M. T. The association of hyperglycaemia and insulin resistance with incident depressive symptoms over 4 years of follow-up: The Maastricht Study. **Diabetologia**, 63(11), 2315–2328. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05247-9>, 2020.

GODOY, L. D., ROSSIGNOLI, M. T., DELFINO-PEREIRA, P., GARCIA-CAIRASCO, N., & DE LIMA UMEOKA, E. H. A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. **Frontiers in behavioral neuroscience**, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>, 2018.

GOMES-VALÉRIO, J.O. Apresentação da versão brasileira definitiva da escala de autoeficácia geral percebida. In: IX Congresso de Psicologia da Zona da Mata e Vertentes e XIII encontro da Zona da Mata e Vertentes, Encontro Juizforano de Psicologia, 2016.

HAAPAKOSKI, R., MATHIEU, J., EBMEIER, K. P., ALENIUS, H., & KIVIMÄKI, M. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1b, tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. **Brain Behav Immun**; 49:206-215, 2015.

HACKETT, R. A., HUDSON, J. L., & CHILCOT, J. Loneliness and type 2 diabetes incidence: findings from the English Longitudinal Study of Ageing. **Diabetologia**, 63(11), 2329–2338. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05258-6>, 2020.

HARDING, J.L., PAVKOV, M.E., MAGLIANO, D.J; SHAW, J.E; GREEG, E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. **Diabetologia**, 62, 3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>, 2019.

HALDRUP, M., JOHANSEN, M.I., FJÆLDSTAD, A.W. (2020). Lugte-og smagstab som primære symptom på COVID-19. **Ugeskr. Laeger.**; 04200205.

HLADEK, M., GILL, J., LAI, C., LORIG, K., & SZANTON, S. High Coping Self-Efficacy Associated With Lower Sweat Inflammatory Cytokines in Adults: A Pilot Study. **Biological research for nursing**, 22(1), 75–81. 2020.

HLADEK, M.D., ZHU, J., BUTA, B.J, SZANTON, S.L., BANDEEN-ROCH, K., WALSTON, J.D., XUE, Q.L. Self-efficacy proxy predicts frailty incidence over time in non-institutionalized older adults. **J Am Geriatr Soc.**, 69(12):3507-3518, 2021.

HOPF, D., ECKSTEIN, M., AGUILAR-RAAB, C., WARTH, M., & DITZEN, B. Neuroendocrine mechanisms of grief and bereavement: A systematic review and implications for future interventions. **Journal of neuroendocrinology**, 32(8), e12887. <https://doi.org/10.1111/jne.12887>, 2020.

INANLI, I., AYDIN, M., ÇALISKAN, A. M., & EREN, I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. **Nordic journal of psychiatry**, 73(6), 372–379. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1640789>, 2019.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas. 8th ed. Brussels: **International Diabetes Federation**, 2017.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION (IHME). GBD Compare Data Visualization Seattle. IHME, **University of Washington**: WA, Disponível em: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>, 2016.

ISMAIL, L., MATERWALA, H., AL KAABI, J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. **Computational and structural biotechnology journal**, 19, 1759–1785. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.03.003>, 2021.

JAIN, S. R., SUI, Y., NG, C. H., CHEN, Z. X., GOH, L. H., & SHOREY, S. Patients and healthcare professionals perspectives towards technology-assisted diabetes self-management education. A qualitative systematic review. **PloS one**, 15(8), e0237647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237647>, 2020.

JURUENA, M. F., BOCHAROVA, M., AGUSTINI, B., & YOUNG, A. H. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. **Journal of affective disorders**, 233, 45–67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.052>, 2018.

JI, M., REN, D., DUNBAR-JACOB, J., GARY-WEBB, T. L., & ERLIN, J. A. Self-Management Behaviors, Glycemic Control, and Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetes. **Nursing research**, 69(2), E9–E17. <https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000401>, 2020.

JIANG, X., WANG, J., LU, Y., JIANG, H., & LI, M. (2019). Self-efficacy-focused education in persons with diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Psychology research and behavior management**, 12, 67–79. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S192571>, 2019.

KAMIMURA, D., TANAKA, Y., HASEBE, R., & MURAKAMI, M. Bidirectional communication between neural and immune systems. **International immunology**, 32(11), 693–701, 2020.

KANG, L., LI, Y., HU, S., CHEN, M., YANG, C., YANG, B. X., WANG, Y., HU, J., LAI, J., MA, X., CHEN, J., GUAN, L., WANG, G., MA, H., & LIU, Z. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. **The Lancet Psychiatry**, 7(3), e14. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30047-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30047-X), 2019.

KAPPELMANN, N., LEWIS, G., DANTZER, R., JONES, P. B., & KHANDAKER, G. M. (2018). Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions. **Molecular psychiatry**, 23(2), 335–343. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.167>, 2018.

KAYHAN, F., GÜNDÜZ, Ş., ERSOY, S. A., KANDEĞER, A., & ANNAGÜR, B. B. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. **Psychiatry research**, 247, 332–335, 2017.

KENNIS, M., GERRITSEN, L., VAN DALEN, M., WILLIAMS, A., CUIJPERS, P., & BOCKTING, C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **Molecular psychiatry**, 25(2), 321–338. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0585-z>, 2020.

KHANDARE, S.A. et al. Study of Neutrophil-lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. **Indian J Endocrinol Metab.**, 21(3):387-392, 2017.

KOHLER, C.A. (2018). Mapping risk factors for depression across the lifespan: an umbrella review of evidence from meta-analyses and Mendelian randomization studies. **J. Psychiatr. Res.**; 103:189–207.

KIM, H., SEREIKA, S. M., LINGLER, J. H., ALBERT, S. M., & BENDER, C. M. Illness Perceptions, Self-efficacy, and Self-reported Medication Adherence in Persons Aged 50 and Older With Type 2 Diabetes. **The Journal of cardiovascular nursing**, 10.1097/JCN.0000000000000675. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/JCN.0000000000000675>, 2020.

KOLOVEROU, E., PANAGIOTAKOS, D. B., GEORGOUSOPOULOU, E. N., CHRYSOHOOU, C., TOUSOULIS, D., STEFANADIS, C., PITSAVOS, C., & ATTICA STUDY GROUP. Single and combined effects of inflammatory markers on 10 year diabetes incidence: The mediating role of adiposity-Results from the ATTICA cohort study. **Diabetes/metabolism research and reviews**, 34(1), 10.1002/dmrr.2939. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2939>, 2018.

KORKMAZ, S., DENK, A., GÜNDOĞAN, B., KORUCU, T., DULKADIR, Z. E., TELO, S., et al. Neutrophil lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder. **Acta Medica Mediterranea**; 32:795, 2016.

KROENKE, K. The interface between physical and psychological symptoms. **The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry**, 5(7), 2003.

KROENKE, K., SPITZER, R., & WILLIAMS, J. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. **Journal of General Internal Medicine**, 16(9), 606–613, 2001.

KROENKE, K., SPITZER, R., & WILLIAMS, J. The Patient Health Questionnaire-2: Validity of a two-item depression screener. *Medical Care*, 41(11), 1284–1292. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., & Lowe, B. (2010). The Patient Health Questionnaire somatic, anxiety, and depressive symptom scales: A systematic review. **General Hospital Psychiatry**, 32(4), 345–359, 2003.

KWEON, O. J., LEE, M. K., KIM, H. J., CHUNG, J. W., CHOI, S. H., & KIM, H. R. Neutropenia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in a healthy Korean population: race and sex should be considered. **International journal of laboratory hematology**, 38(3), 308–318, 2016.

KUMAR, A., ARORA, A., SHARMA, P., ANIKHINDI, S. A., BANSAL, N., SINGLA, V., KHARE, S., & SRIVASTAVA, A. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. **Diabetes & metabolic syndrome**, 14(4), 535–545. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.044>, 2020.

KURTUL, A., & ORNEK, E. Platelet to Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. **Angiology**, 70(9), 802–818, 2019.

LAZARUS, R., & FOLKMAN, S. **Stress appraisal and coping**. New York: Springer, 1984.

LAAKSO, M. Biomarkers for type 2 diabetes. **Molecular metabolism**, 27S(Suppl), S139–S146. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.016>, 2019.

LEIGHTON, S. P., NERURKAR, L., KRISHNADAS, R., JOHNMAN, C., GRAHAM, G. J., & CAVANAGH, J. Chemokines in depression in health and in inflammatory illness: a systematic review and meta-analysis. **Molecular psychiatry**, 23(1), 48–58. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.205>, 2018.

LUIZ LEONARDO, F.C., MURGO, C. S., SOARES SENA, B.C. A ação pedagógica e a autoeficácia docente no ensino superior. **EccoS – Revista Científica**, [S. l.], n. 48, p. 255–272, 2019.

LI, D. Y., HAO, X. Y., MA, T. M., DAI, H. X., & SONG, Y. S. The Prognostic Value of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Urological Cancers: A Meta-Analysis. **Scientific reports**, 7(1), 15387. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15673-2>, 2017.

LIANG, M., DU, B., ZHANG, H., LU, X., CHEN, C., FAN, C., & BI, X. NLR Is Associated With Geriatric Depression in Chinese Women: A Community-Based Cross-Sectional Study in Eastern China. **Frontiers in psychology**, 10, 2941, 2020.

LIU, J., LIU, X., LI, Y., QUAN, J., WEI, S., AN, S., YANG, R., & LIU, J. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. **Bioscience reports**, 38(3), BSR20180172. <https://doi.org/10.1042/BSR20180172>, 2018.

LIEW, K. Y.; ZULKIFLEE, A. B.. Neutrophil-lymphocyte ratios in the prognostication of primary non-metastatic nasopharyngeal carcinoma. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 84, n. 6, p. 764–771, 2018.

LIM, G. Y., TAM, W. W., LU, Y., HO, C. S., ZHANG, M. W., & HO, R. C. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. **Scientific reports**, 8(1), 2861. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21243-x>, 2018.

LUFT, C. D. B. et al. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 4, p. 606–615, 2007.

LYNALL, M. E., TURNER, L., BHATTI, J., CAVANAGH, J., DE BOER, P., MONDELLI, V., JONES, D., DREVETS, W. C., COWEN, P., HARRISON, N. A., PARIANTE, C. M., POINTON, L., CLATWORTHY, M. R., BULLMORE, E., & NEUROIMMUNOLOGY OF MOOD DISORDERS AND ALZHEIMER'S DISEASE (NIMA) CONSORTIUM. Peripheral Blood Cell-Stratified Subgroups of Inflamed Depression. **Biological psychiatry**, 88(2), 185–196. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.11.017>, 2020.

MAC GIOLLABHUI, N., NG, T. H., ELLMAN, L. M., & ALLOY, L. B. (2021). The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Molecular psychiatry**, 26(7), 3302–3314, 2021.

MARAZZITI, D., TORRIGIANI, S., CARBONE, M. G., MUCCI, F., FLAMINI, W., IVALDI, T., & DELL'OSSO, L. Neutrophil/Lymphocyte, Platelet/Lymphocyte, and Monocyte/Lymphocyte Ratios in Mood Disorders. **Current medicinal chemistry**, 29(36), 5758–5781. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210922160116>, 2022.

MÁRMORA, C. H. C.; FREITAS, C. M.; LOURES, L. F. Percepção da gravidade e vulnerabilidade às doenças infecciosas durante a pandemia da COVID-19. In: Luís Antônio Monteiro Campos; Scheila Farias de Paiva; Francisco dos Santos Cardoso; José Aparecido da Silva. (Org.). **Reações Físicas, Cognitivas, Psicológicas e Comportamentais como Indicadores de Saúde à Pandemia COVID-19 - Um Retrato Luso-Brasileiro**. 1ed. Curitiba/PR: CRV, v. 1, p. 167-183, 2021.

MAZZA, M. G., LUCCHI, S., ROSSETTI, A., & CLERICI, M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. **The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, 21(5), 326–338. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1583371>, 2020.

MAZZA, M. G., LUCCHI, S., TRINGALI, A., ROSSETTI, A., BOTTI, E. R., & CLERICI, M. (2018). Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, 84(Pt A), 229–236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>.

- MCCOY, M. A., & THEEKE, L. A. (2019). A systematic review of the relationships among psychosocial factors and coping in adults with type 2 diabetes mellitus. **International journal of nursing sciences**, 6(4), 468–477. <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2019.09.003>, 2019.
- MAES, M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, 19(1), 11–38. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)00101-m](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)00101-m), 1995.
- MAES, M. The cytokine hypothesis of depression: Inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. **Neuro Endocrinol. Lett.**; 29:287–291, 2008.
- MAHASE, E. Covid-19: WHO declares pandemic because of "alarming levels" of spread, severity, and inaction. **BMJ (Clinical research ed.)**, 368, m1036. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1036>, 2020.
- MALHI, G. S., MANN, J. J. Depression. **Lancet (London, England)**, 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2), 2018.
- MAMAKOU, V., THANOPOULOU, A., GONIDAKIS, F., TENTOLOURIS, N., & KONTAXAKIS, V. (2018). Schizophrenia and type 2 diabetes mellitus. **Psychiatrike = Psychiatriki**, 29(1), 64–73.
- MALTA, DEBORAH CARVALHO et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia [online]**. v. 22, n. Supl 02, 2019.
- MAZZA, M.G. et al. (2018). Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**;84 (Pt A):229-236.
- MEDINA-RODRIGUEZ, E. M., LOWELL, J. A., WORTHEN, R. J., SYED, S. A., & BEUREL, E. (2018). Involvement of Innate and Adaptive Immune Systems Alterations in the Pathophysiology and Treatment of Depression. **Frontiers in neuroscience**, 12, 547. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00547>.
- MELO, H. E. DE. et al. Impacto dos sintomas de ansiedade e depressão na autoeficácia percebida em estudantes de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, p. eAPE01113, 2021.
- MELO, H. E. DE., SEVERIAN, P. F. G., EID, L. P., SOUZA, M. R. DE ., SEQUEIRA, C. A. DA C., SOUZA, M. DA G. G., & POMPEO, D. A.. (2021). Impacto dos sintomas de ansiedade e depressão na autoeficácia percebida em estudantes de enfermagem. **Acta Paulista De Enfermagem**, 34 (Acta paul. enferm., 2021 34). <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2021AO01113>.
- MENG, G., WANG, L., WANG, X., CHI, V., ZHANG, Q., LIU, L., YAO, Z., WU, H., BAO, X., GU, Y., ZHANG, S., SUN, S., ZHOU, M., JIA, Q., SONG, K., SUN, Z., WU, Y., & NIU, K. (2019). Association between neutrophil to lymphocyte ratio and depressive symptoms among Chinese adults: A population study from the TCLSIH cohort study. **Psychoneuroendocrinology**, 103, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.007>.
- MOKGALABONI, K., DLUDLA, P. V., NYAMBUYA, T. M., YAKOBI, S. H., MXINWA, V., & NKAMBULE, B. B. Monocyte-mediated inflammation and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of pre-clinical and clinical studies. **JRSM cardiovascular disease**, 9, 2048004019900748. <https://doi.org/10.1177/2048004019900748>, 2020.
- MORAES, L. J., MIRANDA, M. B., LOURES, L. F., MAINIERI, A. G., & MÁRMORA, C. H.C. (2018). A systematic review of psychoneuroimmunology-based interventions. **Psychology, health & medicine**, 23(6), 635–652. <https://doi.org/10.1080/13548506.2017.1417607>.

MOREIRA, THALINE DA CUNHA, AMBIEL, RODOLFO AUGUSTO MATTEO E NUNES, MAIANA FARIAS OLIVEIRA. Escala de Fontes de Autoeficácia para Escolha Profissional: Construção e Estudos Psicométricos Iniciais. **Trends in Psychology [online]**., v. 26, n. 1 pp. 47-60. <https://doi.org/10.9788/TP2018.1-03Pt>, 2018.

MORLEY, J. E., MALMSTROM, T. K., RODRIGUEZ-MAÑAS, L., & SINCLAIR, A. J. (2014). Frailty, Sarcopenia and Diabetes. **Journal of the American Medical Directors Association**, 15(12), 853–859.

MOULTON, C.D; PICKUP, J.C; ISMAIL, K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**.,1; 3(6): 461–71, 2015.

MOKGALABONI, K., DLUDLA, P. V., NYAMBUYA, T. M., YAKOBI, S. H., MXINWA, V., & NKAMBULE, B. B. (2020). Monocyte-mediated inflammation and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of pre-clinical and clinical studies. **JRSM cardiovascular disease**, 9, 2048004019900748.

MIMURA, C., GRIFFITHS P. A Japanese version of the perceived stress scale: translation and preliminary test. **Int J Nurs Stud.**;41(4):379-85, 2004.

MUCCI, F., MARAZZITI, D., DELLA VECCHIA, A., BARONI, S., MORANA, P., CARPITA, B., MANGIAPANE, P., MORANA, F., MORANA, B., & DELL'OSSO, L. State-of-the-Art: Inflammatory and Metabolic Markers in Mood Disorders. **Life (Basel, Switzerland)**, 10(6), 82. <https://doi.org/10.3390/life10060082>, 2020.

NASCIMENTO, JORGE HENRIQUE PAITER et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]**. 2020, v. 114, n. 5, pp. 829-833. <https://doi.org/10.36660/abc.20200308>, 2020.

NATH, A. Neurologic complications of coronavirus infections. **Neurology**, 94(19), 809–810. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009455>, 2020.

NIKKHESLAT, N., MCLAUGHLIN, A.P., HASTINGS, C., ZAJKOWSKA, Z., NETTIS, M.A., MARIANI, N., ENACHE D., LOMBARDO G., POINTON L., COWEN P.J., CAVANAGH J., HARRISON N.A., BULLMORE, E.T., NIMA, C., PARIANTE C.M., MONDELLI, V. (2020). Childhood trauma, HPA axis activity and antidepressant response in patients with depression. **Brain Behav. Immun**; 87: 229–237, 2020.

NOVELLINO, F., SACCÀ, V., DONATO, A., ZAFFINO, P., SPADEA, M. F., VISMARA, M., ARCIDIACONO, B., MALARA, N., PRESTA, I., & DONATO, G. (2020). Innate Immunity: A Common Denominator between Neurodegenerative and Neuropsychiatric Diseases. **International journal of molecular sciences**, 21(3), 1115. <https://doi.org/10.3390/ijms21031115>, 2020.

NGUYEN, M. M., PERLMAN, G., KIM, N., WU, C. Y., DAHER, V., ZHOU, A., MATHERS, E. H., ANITA, N. Z., LANCTÔT, K. L., HERRMANN, N., PAKOSH, M., & SWARDFAGER, W. Depression in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of blood inflammatory markers. **Psychoneuroendocrinology**, 134, 105448. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105448>, 2021.

NGUYEN, T. T. N., LIANG, S. Y., LIU, C. Y., & CHIEN, C. H. Self-care self-efficacy and depression associated with quality of life among patients undergoing hemodialysis in Vietnam. **PloS one**, 17(6), e0270100, 2022.

NORUZI ZAMENJANI, M., MASMOUEI, B., HARORANI, M., GHAFARZADEGAN, R., DAVODABADY, F., ZAHEDI, S., & DAVODABADY, Z. (2019). The effect of progressive muscle

relaxation on cancer patients' self-efficacy. **Complementary therapies in clinical practice**, 34, 70–75. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2018.10.014>.

NOUWEN, A., ADRIAANSE, M. C., VAN DAM, K., IVERSEN, M. M., VIECHTBAUER, W., PEYROT, M., CARAMLAU, I., KOKOSZKA, A., KANC, K., DE GROOT, M., NEFS, G., POUWER, F., & EUROPEAN DEPRESSION IN DIABETES (EDID) RESEARCH CONSORTIUM (2019). Longitudinal associations between depression and diabetes complications: a systematic review and meta-analysis. **Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association**, 36(12), 1562–1572. <https://doi.org/10.1111/dme.14054>.

OLIVEIRA, A. L., & RAMALHO, A. A. (2022). Tendência temporal do diabetes mellitus nas capitais brasileiras e Distrito Federal (2006 a 2019). **Conjecturas**, 22(2), 30–45.

OPEL, N., et al. Mediation of the influence of childhood maltreatment on depression relapse by cortical structure: a 2-year longitudinal observational study. **The lancet. Psychiatry**, 6(4), 318–326. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30044-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30044-6), 2019.

OSIMO, E. F., BAXTER, L. J., LEWIS, G., JONES, P. B., & KHANDAKER, G. M. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. **Psychological medicine**, 49(12), 1958–1970. <https://doi.org/10.1017/S0033291719001454>, 2019.

OSIMO, E. F., PILLINGER, T., RODRIGUEZ, I. M., KHANDAKER, G. M., PARIANTE, C. M., & HOWES, O. D. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. **Brain, behavior, and immunity**, 87, 901–909. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.02.010>, 2020.

ÖZTÜRK, AHMET et al. (2019). Mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio decrease in patients with depression with antidepressant treatment. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo) [online]**, v. 46, n. 1.

ÖZYURT, G., & BINICI, N. C. Increased neutrophil-lymphocyte ratios in depressive adolescents is correlated with the severity of depression. **Psychiatry research**, 268, 426–431, 2018.

OZDIN, S., BAYRAK OZDIN, S. Levels and predictors of anxiety, depression and health anxiety during COVID-19 pandemic in Turkish society: The importance of gender. **Int. J. Soc. Psychiatry** 20764020927051 (2020). doi: 10.1177/0020764020927051, 2020.

ÖZDIN, S., SARISOY, G., & BÖKE, Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients - a retrospective file review. **Nordic journal of psychiatry**, 71(7), 509–512. <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1340517>, 2020.

ÖZDIN, S., & USTA, M. B. (2021). A comparison of inflammatory markers in manic and euthymic states of bipolar disorder. **Nordic journal of psychiatry**, 75(2), 124–129. <https://doi.org/10.1080/08039488.2020.1807048>.

PARIANTE, C.M. Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. **Eur Neuropsychopharmacol.**, 27(6):554-559, 2017.

PERRIN, N. E., DAVIES, M. J., ROBERTSON, N., SNOEK, F. J., & KHUNTI, K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, 34(11), 1508–1520, 2017.

PEREIRA, M., PEDRAS, S., & FERREIRA, G. Self-reported adherence to foot care in type 2 diabetes patients: Do illness representations and distress matter? **Primary Health Care Research & Development**, 20, E40. doi:10.1017/S1463423618000531, 2019.

QIN, W., BLANCHETTE, J. E., & YOON, M. Self-Efficacy and Diabetes Self-Management in Middle-Aged and Older Adults in the United States: A Systematic Review. **Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association**, 33(4), 315–323. https://doi.org/10.2337/ds19-0051, 2020.

QIU, T., HUANG, J., & WANG, W. Association between Diabetes Knowledge and Self-Efficacy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Cross-Sectional Study. **International journal of endocrinology**, 2393150. https://doi.org/10.1155/2020/2393150, 2020.

REIS, R.S; HINO, A.A., AÑEZ, C.R. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol.* Jan;15(1):107-14, 2010.

REMOR, E. Psychometric properties of a European Spanish Version of the Perceived Stress Scale (PSS). *Span J Psychol.*; 9(1):86-93, 2006.

HU, R. J., MA, J. Y., & HU, G. (2018). Lymphocyte-to-monocyte ratio in pancreatic cancer: Prognostic significance and meta-analysis. **Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry**, 481, 142–146. https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.008.

HUANG, J., LIU, F., TENG, Z., CHEN, J., ZHAO, J., WANG, X., & WU, R. Care for the Psychological Status of Frontline Medical Staff Fighting Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, 71(12), 3268–3269. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa385, 2020.

RUDAZ, D. A., VANDELEUR, C. L., GEBREAB, S. Z., GHOLAM-REZAEI, M., STRIPPOLI, M. F., LASSERRE, A. M., GLAUS, J., CASTELAO, E., PISTIS, G., VON KÄNEL, R., MARQUES-VIDAL, P., WAEBER, G., VOLLENWEIDER, P., & PREISIG, M. (2017). Partially distinct combinations of psychological, metabolic and inflammatory risk factors are prospectively associated with the onset of the subtypes of Major Depressive Disorder in midlife. **Journal of affective disorders**, 222, 195–203. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.016.

SANTOS, L.M.C., ALMEIDA, L.G.R; FARO, A. (2019). Otimismo, autoeficácia e locus de controle na adesão ao tratamento de pessoas hipertensas. **Revista Psicologia e Saúde**, 11(3), 49-62.

SAREJLOO, S., ABADIFARD, E., OTHMAN, Z. J., ZAFARANI, F., KHANZADEH, M., SADIGH-ETEGHAD, S., FARAJDOKHT, F., MOHAMMADPOORASL, A., & KHANZADEH, S. (2022). Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Poststroke Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Disease markers**, 2022, 5911408. https://doi.org/10.1155/2022/5911408.

SARKAR, S., KANNAN, S., KHANNA, P., & SINGH, A. K. (2022). Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Journal of medical virology**, 94(1), 211–221. https://doi.org/10.1002/jmv.27297.

SAĞLAM AYKUT, D., CIVIL ARSLAN, F., ÖZKORUMAK KARAGÜZEL, E., ARAL, G., & KARAKULLUKÇU, S. The relationship between neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and cognitive functions in bipolar disorder. **Nordic journal of psychiatry**, 72(2), 119–123. https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1397192, 2018.

SARTORIUS, N. Depression and diabetes. **Dialogues Clin Neurosci.**, 20 (1):47-52, 2018.

SBICIGO, J.B., TEIXEIRA, M.A.P., DIAS, A.C.G., & DELL'AGLIO, D.D. (2012). Propriedades psicométricas da escala de autoeficácia geral percebida (EAGP). **PSICO**, 43, 139-146, 2012.

SEKHON, S., GUPTA, V. Mood Disorder. In **StatPearls**. StatPearls Publishing, 2023.

SEMENKOVICH; BROWN; SVRAKIC; LUSTMAN. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. **Drugs**.; 75(6):577-87, 2015.

SHAN, M., LU, S., CUI, R., YANG, Y., SUN, Z., & PAN, Y. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and depression among US adults: From a large population-based cross-sectional study. **Journal of psychosomatic research**, 162, 111041. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.111041>, 2022.

Shields, G. S., Spahr, C. M., & Slavich, G. M. Psychosocial Interventions and Immune System Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. **JAMA psychiatry**, 77(10), 1031–1043, 2020.

SCHWARZER, R., & JERUSALEM, M. General Perceived Self-Efficacy (1993, rev. 2000).

SCHMIDT, MARIA INÊS. Self-reported diabetes prevalence in Brazil: results from National Health Survey 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 24(2), 305-314, 2015.

SMITH, R. S. The macrophage theory of depression. *Medical hypotheses*, 35(4), 298–306. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(91\)90272-z](https://doi.org/10.1016/0306-9877(91)90272-z), 1991.

SHAFIEE, M., TAYEFI, M., HASSANIAN, S.M, GHANEIFAR, Z., PARIZADEH, M.R, AVAN, A., RAHMANI, F., KHORASANCHI, Z., AZARPAJOUH, M.R, SAFARIAN, H., MOOHEBATI, M., HEIDARI-BAKAVOLI, A., ESMAEILI, H. , NEMATY, M., SAFARIAN, M., EBRAHIMI, M., FERNS, GA, MOKHBER, N., GHAYOUR-MOBARHAN, M. (2017). Sintomas de depressão e ansiedade estão associados à contagem de glóbulos brancos e largura de distribuição de glóbulos vermelhos: uma análise estratificada por sexo em uma população estudo baseado. **Psiconeuroendocrinologia**.; 84 :101-108.

SHI, L., QIN, X., WANG, H., XIA, Y., LI, Y., CHEN, X., SHANG, L., TAI, Y. T., FENG, X., ACHARYA, P., ACHARYA, C., XU, Y., DENG, S., HAO, M., ZOU, D., ZHAO, Y., RU, K., QIU, L., & AN, G. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio and decreased platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor prognosis in multiple myeloma. **Oncotarget**, 8(12), 18792–18801. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13320>, 2017.

SIMON, M. S. et al. Monocyte mitochondrial dysfunction, inflammaging, and inflammatory pyroptosis in major depression. **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, 111, 110391. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110391>, 2021.

SINGH, D., GUEST, P.C., DOBROWOLNY, H. et al. (2022). Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression. **J Neuroinflammation**, 19, 74. <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02429-7>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: AC Farmacêutica; 2020.

SØRENSEN, N. V., FRANDSEN, B. H., ORLOVSKA-WAAST, S., BUUS, T. B., ØDUM, N., CHRISTENSEN, R. H., & BENROS, M. E. Immune cell composition in unipolar depression: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Molecular psychiatry**, 28(1), 391–401. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01905-z>, 2023.

- SORIA, V., URIBE, J., SALVAT-PUJOL, N., PALAO, D., MENCHÓN, J. M., & LABAD, J. (2018). Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Psiconeuroinmunología de los trastornos mentales. Revista de psiquiatría y salud mental*, 11(2), 115–124.
- SOUSA, MARIANA CAMPOS de et al. Self-efficacy in elderly with type 2 Diabetes Mellitus. *Revista Brasileira de Enfermagem [online]*., v. 73, n. Suppl 3, e20180980, 2020.
- STAPELBERG, N., D. NEUMANN, et al. From Physiome to Pathome: A Systems Biology Model of Major Depressive Disorder and the Psycho-Immune-Neuroendocrine Network. *Current Psychiatry Reviews.*; 11(1): 32- 62, 2015.
- STRAUB, R.H. & CUTOLO, M. (2018). Psychoneuroimmunology-developments in stress research. *Wien Med Wochenschr.*;168 (3-4):76-84.
- STRIPP, T.K., SONDERGAARD, J. Possible unregistered SARS-CoV-2 infection in a young man with anosmia and ageusia. *Ugeskr. Laeger.*;182, 2020.
- Su, M., Ouyang, X., & Song, Y. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 308, 375–383. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.038>, 2022.
- SUNBUL, E.A. et al. (2016). Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Depression is Correlated with the Severity of Depression and Cardiovascular Risk Factors. *Psychiatry Investig.*; 13(1): 121–126.
- SZAŁACH, Ł. P., LISOWSKA, K. A., & CUBAŁA, W. J. The Influence of Antidepressants on the Immune System. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 67(3), 143–151, 2019.
- THAREK, Z., RAMLI, A.S, WHITFORD, D.L et al. Relação entre autoeficácia, comportamento de autocuidado e controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 na atenção primária da Malásia. *BMC Fam Pract* 19 , 39 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0725-6>.
- TOENDERS, Y. J., LASKARIS, L., DAVEY, C. G., BERK, M., MILANESCHI, Y., LAMERS, F., PENNINX, B., & SCHMAAL, L. Inflammation and depression in young people: a systematic review and proposed inflammatory pathways. *Molecular psychiatry*, 27(1), 315–327. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01306-8>, 2022.
- TOVAR, E., et al. (2015). Mediators of adherence among adults with comorbid diabetes and depression: The role of self-efficacy and social support. *J Health Psychol.*; 20(11):1405-15.
- TORQUATO, M. T. D. C. G., SANTIS, G. C., & ZANETTI, M. L. Diabetes and COVID-19: What we learned from the two ongoing pandemics. *Revista latino-americana de enfermagem*, 29, e3285. <https://doi.org/10.1590/1518-8345.0000.3285>, 2021.
- TROYER, E.A., KOHN, J.N., HONG S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027, 2020.
- TURNER, A. I., SMYTH, N., HALL, S. J., TORRES, S. J., HUSSEIN, M., JAYASINGHE, S. U., BALL, K., & CLOW, A. J. Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: A systematic review of prospective evidence. *Psychoneuroendocrinology*, 114, 104599. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104599>, 2020.
- UÇAR, H.N; ERAY, S., MURAT, D. (2018). Simple peripheral markers for inflammation in adolescents with major depressive disorder. *Psychiat Clin Psychopharmacol*; 28:254–260.

USTA, M.B., ARAL, A., SAHIN, B., BOZKURT, B., KARABEKIROGLU, K. (2019). Examination of neutrophil, platelet and monocyte-lymphocyte ratios in adolescents with bipolar disorder-manic episode and depression. **Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences**; 32:328-333.

VALLET, H., FALI, T., SAUCE, D. Aging of the immune system: From fundamental to clinical data. **La Revue de Medecine Interne**; 40(2): 105-111. doi: 10.1016/j.revmed.2018.07.005, 2019.

VELASCO, Á., RODRÍGUEZ-REVUELTA, J., OLIÉ, E., ABAD, I., FERNÁNDEZ-PELÁEZ, A., CAZALS, A., GUILLAUME, S., DE LA FUENTE-TOMÁS, L., JIMÉNEZ-TREVIÑO, L., GUTIÉRREZ, L., GARCÍA-PORTILLA, P., BOBES, J., COURTET, P., & SÁIZ, P. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior. **European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists**, 63(1), e14. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.20>, 2020.

VINDEGAARD, N., & BENROS, M. E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. **Brain, behavior, and immunity**, 89, 531–542. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.048>, 2020.

VOINOV, B. RICHIE, W.D, BAILEY, R.K. Depression and chronic diseases: it is time for a synergistic mental health and primary care approach. **Prim Care Companion CNS Disord**; 15(2), 2013.

WANG, C., PAN, R., WAN, X., TAN, Y., XU, L., MCINTYRE, R. S., CHOO, F. N., TRAN, B., HO, R., SHARMA, V. K., & HO, C. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. **Brain, behavior, and immunity**, 87, 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>, 2020.

WANG, J., ZHOU, D., DAI, Z., LI, X. Association between systemic immune inflammation index and diabetic depression. **Clin Interv Aging**; 16:97–105. doi:10.2147/CIA.S285000, 2021.

WANG, J., ZHOU, D., LI, X. The Association between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Diabetic Depression in U.S. Adults with Diabetes: Findings from the 2009-2016 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). **BioMed research international**, 2020, 8297628. <https://doi.org/10.1155/2020/8297628>, 2020.

WEI, Y., FENG, J., MA, J., CHEN, D., & CHEN, J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders. **Journal of affective disorders**, 309, 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.092>, 2022.

WHO. Coronavirus disease (COVID-19). Disponible em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>, 2021.

WHO. Depression and other common. Mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 2017.

WHO. Diabetes fact sheet 2017. Disponible em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>, 2017.

WHO. The top 10 causes of death. Disponible em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, 2020.

WU, C., HSU, L., & WANG, S. Association of depression and diabetes complications and mortality: A population-based cohort study. **Epidemiology and Psychiatric Sciences**, 29, E96. doi:10.1017/S2045796020000049, 2020.

XIAO, H., ZHANG, Y., KONG, D., LI, S., & YANG, N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, 26, e923921. <https://doi.org/10.12659/MSM.923921>, 2020.

XIONG, J., LIPSITZ, O., NASRI, F., LUI, L. M. W., GILL, H., PHAN, L., CHEN-LI, D., IACOBUCCI, M., HO, R., MAJEED, A., & MCINTYRE, R. S. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. **Journal of affective disorders**, 277, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001>, 2020.

YAO, C., LIU, X., & TANG, Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. **International journal of chronic obstructive pulmonary disease**, 12, 2285–2290. <https://doi.org/10.2147/COPD.S141760>, 2017.

YÜKSEL, R. N., ERTEK, I. E., DIKMEN, A. U., & GÖKA, E. High neutrophil-lymphocyte ratio in schizophrenia independent of infectious and metabolic parameters. **Nordic journal of psychiatry**, 72(5), 336–340. <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1458899>, 2018.

ZAHOREC, R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. **Bratislavske lekarske listy**, 122(7), 474–488. https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078, 2021.

ZAHOREC, R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. **Bratislavske lekarske listy**, 102(1), 5–14, 2001.

ZAJKOWSKA, Z., GULLETT, N., WALSH, A., ZONCA, V., PEDERSEN, G. A., SOUZA, L., KIELING, C., FISHER, H. L., KOHRT, B. A., & MONDELLI, V. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood - a systematic review and meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, 136, 105625. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105625>, 2022.

ZHOU, L., MA, X., & WANG, W. Inflammation and Coronary Heart Disease Risk in Patients with Depression in China Mainland: A Cross-Sectional Study. **Neuropsychiatric disease and treatment**, 16, 81–86. <https://doi.org/10.2147/NDT.S216389>, 2020.

ZHOU, D., WANG, J., & LI, X. The Platelet-Lymphocyte Ratio Associated with Depression in Diabetes Patients in the US National Health and Nutrition Examination Survey. **International journal of general medicine**, 14, 7825–7832. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S334883>, 2021.

ZHU, S. The immediate mental health impacts of the COVID-19 pandemic among people with or without quarantine managements. **Brain, Behav. Immun.** doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.045, 2020.

ZURITA-CRUZ, J.N., MANUEL-APOLINAR, L., ARELLANO-FLORES, M.L. et al. Health and quality of life outcomes impairment of quality of life in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. **Health Qual Life Outcomes** 16, 94. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0906-y>, 2018.

ZHANG, J. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. **Brain, Behav. Immun.** doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.031, 2020.

ANEXO 1 - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Depressão, Diabetes Mellitus Tipo 2 e biomarcadores inflamatórios: Uma interface da Psicoimunologia.

Pesquisador: Caio Mendes de Freitas

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 28639719.5.0000.5147

Instituição Proponente: Universidade Federal de Juiz de Fora UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.078.620

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa, em sua terceira versão, destinado a investigar a associação entre depressão, diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) e biomarcadores inflamatórios.

Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos estão corretamente delineados e em consonância com a natureza e propósitos da pesquisa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão corretamente classificados como mínimos, seguidos da descrição de providências para minimizá-los ou repará-los. A descrição dos benefícios descreve apropriadamente ganhos diretos e indiretos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador reintroduz no projeto o recurso a fontes secundárias, anexando a documentação pertinente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em sua nova redação, o TCLE atende adequadamente aos seus propósitos.

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.078.620

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atendidas as pendências indicadas, o presente parecer conclui pela aprovação do projeto. Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional N° 001/2013 CNS. Data prevista para o término da pesquisa: julho de 2021.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12 e com a Norma Operacional N°001/2013 CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1482496.pdf	30/05/2020 11:55:52		Aceito
Outros	Termo_de_Confidencialidade_e_Sigiloso.pdf	30/05/2020 11:26:11	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_de_Concordancia.pdf	30/05/2020 11:20:47	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_de_infraestrutura.pdf	30/05/2020 11:19:28	Caio Mendes de Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	30/05/2020 11:12:03	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	30/05/2020 11:11:00	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	30/05/2020 11:08:44	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Outros	Instrumentos_de_coleta_de_dados_da_pesquisa.pdf	01/04/2020 14:33:37	Caio Mendes de Freitas	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	01/04/2020 13:02:20	Caio Mendes de Freitas	Aceito

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

CEP: 36.036-900

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

Fax: (32)1102-3788

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.078.620

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	19/12/2019 18:58:29	Caio Mendes de Freitas	Aceito
----------------	--------------------	------------------------	------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 09 de Junho de 2020

Assinado por:

Jubel Barreto
(Coordenador(a))

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
 Bairro: SAO PEDRO CEP: 36.036-900
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)2102-3788 Fax: (32)1102-3788 E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Gostaríamos de convidar o (a) Sr. (a) a participar como voluntário (a) da pesquisa "Depressão, Diabetes Mellitus Tipo 2 e biomarcadores inflamatórios: Uma interface da Psicoimunologia". O motivo que nos leva a realizar esta pesquisa é por sintomas depressivos poderem piorar o controle de sua doença, a Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Nesta pesquisa vamos observar principalmente se existem realmente sintomas de depressão nos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) atendidos neste local (Associação de Diabéticos de Juiz de Fora – ADJF).

Caso o (a) Sr. (a) concorde em participar, vamos fazer as seguintes atividades: O (a) Sr. (a) responderá instrumentos que verificam como se sente para a investigação de sintomas de depressão e estresse; assim como uma escala para verificar a auto-eficácia; e será verificado o resultado do seu exame de sangue de rotina, o hemograma completo, o qual já é pedido periodicamente pelo (a) seu médico (a) que o (a) acompanha daqui. Os riscos dessa pesquisa são considerados mínimos e pode ser o constrangimento, cansaço e desconforto ao responder os questionários e entrevistas; e também a quebra do sigilo. Para diminuir as chances disso acontecer, se o (a) Sr. (a) sentir algum desconforto desse tipo pode interromper sua participação em qualquer momento. Será garantido também que todos os instrumentos utilizados serão identificados por código e não pelo seu nome, e apenas a equipe de pesquisa terá acesso aos dados sem perda da privacidade. Caso se observe qualquer demanda psicológica ou emocional, a equipe se responsabiliza pelo encaminhamento e acompanhamento do seu caso ao Centro de Psicologia Aplicada – CPA – da UFJF sem nenhum custo ao Sr(a). Se for verificada alguma necessidade de avaliação e encaminhamento psicológico após a avaliação dos dados, o Sr(a) será contactado pela equipe para que isso seja feito mediante sua concordância, o que pode ser um benefício ao participar do estudo. A pesquisa pode ajudar para que, sejam pensadas as melhores formas para melhorar a sua saúde mental e emocional, permitindo um bom controle da DM2, e uma qualidade de vida mais saudável para todos que convivem com essa doença, orientando esse serviço de saúde e outros mostrando a importância de se investir no apoio psicológico aos pacientes que estão em tratamento de diabetes.

Para participar deste estudo o (a) Sr. (a) não vai ter nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr(a) terá todas as informações que quiser sobre esta pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Mesmo que o Sr(a) queira participar agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e o fato de não querer participar não vai trazer qualquer penalidade ou mudança na forma em que é atendido (a). O pesquisador não vai divulgar seu nome. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O (a) Sr. (a) não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFJF
Campus Universitário da UFJF
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
CEP: 36036-900

Fone: (32) 2102-3788 / E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br



Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos. Decorrido este tempo, o pesquisador avaliará os documentos para a sua destinação final, de acordo com a legislação vigente. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos científicos.

Declaro que concordo em participar da pesquisa e que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 2021.

Assinatura do Participante

Assinatura do (a) Pesquisador(a)

Nome do Pesquisador Responsável: Caio Mendes de Freitas
Campus Universitário da UFJF
Faculdade/Departamento/Instituto: Instituto de Ciências Humanas (ICH) – Programa de Pós-Graduação em Psicologia (PPG)
CEP: 36036-900
Fone: (32) 2102-6321 (Programa de Pós-Graduação em Psicologia - PPG)
E-mail: caio.mendesf@outlook.com (pesquisador)

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:
 CEP - Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos - UFJF
 Campus Universitário da UFJF
 Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa
 CEP: 36036-900
 Fone: (32) 2102- 3788 / E-mail: cep.propesq@uff.edu.br

ANEXO 3 - FORMULÁRIO DE PESQUISA CLÍNICA



FORMULÁRIO DE PESQUISA CLÍNICA

Crítérios de inclusão: DM2, idade acima de 18 anos, de ambos os sexos.

Crítérios de exclusão: uso de glicocorticóides nos últimos 3 meses, infecções agudas, doenças auto-imunes, distúrbios do sistema hematopoiético, histórico de câncer e / ou tratamento com quimioterapia, tratamento dialítico, imunomoduladores, antibióticos, contraceptivos orais, abuso de álcool e / ou substâncias psicoativas, traumatismo craniano grave ou atraso mental, gravidez.

Nome:

Data de aplicação:

Contato:

WhatsApp:

Sexo:

Idade:

Escolaridade:

Ocupação:

Estado civil:

Comorbidades clínicas:

Uso de fármacos:

Uso de antidepressivo (Sim ou Não):

Consumo de cigarro (Sim ou Não):

Consumo de álcool (Sim ou Não):

Tempo do diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2):

Escore do Questionário sobre saúde do paciente (PHQ-2) (pontuação):

Resultado do PHQ-2 (Depressão – 3 pontos ou mais / Sem depressão – menos de 3 pontos):

Escore da Escala de estresse percebido (PSS-10) (itens 4,5,7,8 – pontuação invertida, ou seja, 0=4, 1=3, 2=2, 3=1 e 4=0):

Escore da Escala de autoeficácia em diabetes – Versão curta (EAD-VC) (pontuação: calculada utilizando-se a média das pontuações nas oito questões):

Resultado da EAD-VC (Alta - 3,8 a 5,0 / Moderada - 2,4 a 3,7 / Baixa - 1 a 2,31):

Data do exame de sangue:

Método do exame de sangue:

Leucócitos:

Neutrófilos (segmentados):

Linfócitos (normais):

Monócitos:

Plaquetas:

Razão Neutrófilo/Linfócito:

Razão Monócito/Linfócito:

Razão Plaqueta/Linfócito:

Glicose Sérica (em jejum):

Hemoglobina Glicosilada (em %):

Colaborador:

ANEXO 4 – QUESTIONÁRIO SOBRE SAÚDE DO PACIENTE (PHQ-2)

(Spitzer et al., 1999; Kroenke et al., 2001; Osório et al., 2009)

Ao longo das duas últimas semanas, com que frequência você foi incomodado por alguns dos seguintes problemas:				
	Nenhuma vez	Vários dias	Mais da metade dos dias	Quase todos os dias
Pouco Interesse ou prazer em fazer as coisas	0	1	2	3
Sentindo-se triste ou deprimido	0	1	2	3

ANEXO 5 – ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO (PPS-10)

(Cohen et al., 1983; Luft et al., 2007; Reis et al., 2010)

Instrução: Para cada questão, pedimos que indique com que frequência se sentiu ou pensou de determinada maneira, **durante o último mês**. Apesar de algumas perguntas serem parecidas, existem diferenças entre elas e deve responder a cada uma como perguntas separadas. Responda de forma rápida e espontânea. Para cada questão indique, com uma cruz (X), a alternativa que melhor se ajusta à sua situação.

	Nunca	Quase nunca	Algumas vezes	Frequentemente	Muito frequente
	0	1	2	3	4
1. No último mês, com que frequência esteve preocupado(a) por causa de alguma coisa que aconteceu inesperadamente?					
2. No último mês, com que frequência se sentiu incapaz de controlar as coisas importantes da sua vida?					
3. No último mês, com que frequência se sentiu nervoso(a) e “estressado”?					
4. No último mês, com que frequência sentiu confiança na sua capacidade para enfrentar os seus problemas pessoais?					
5. No último mês, com que frequência tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?					
6. No último mês, com que frequência sentiu que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?					
7. No último mês, com que frequência foi capaz de controlar as suas irritações?					
8. No último mês, com que frequência tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?					
9. No último mês, com que frequência tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?					
10. No último mês, com que frequência tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?					
	0	1	2	3	4

ANEXO 6 – ESCALA DE AUTOEFICÁCIA EM DIABETES – VERSÃO CURTA (EAD-VC)

(Anderson et al., 2003; Chaves et al., 2017)

Eu (profissional de saúde) vou falar algumas frases afirmativas sobre como o(a) senhor(a) esta cuidando do diabetes. O senhor/ a senhora me fala se:

1. O(a) senhor (a) sabe que coisas tem de fazer para cuidar da sua saúde, mas não gosta de fazer.	Não está de acordo de jeito nenhum	Não está de acordo	Não tem opinião	Esta de acordo	Esta muito de acordo
2. O(a) senhor (a) pode programar o seu dia a dia com coisas que vão ajudar o(a) senhor(a) a cuidar da sua saúde.	Não está de acordo de jeito nenhum	Não está de acordo	Não tem opinião	Esta de acordo	Esta muito de acordo
3. O(a) senhor (a) pode tentar coisas diferentes para afastar as dificuldades e fazer o que disse que ia fazer para controlar o diabetes.	Não está de acordo de jeito nenhum	Não está de acordo	Não tem opinião	Esta de acordo	Esta muito de acordo
4. O(a) senhor (a) acredita que tem como achar coisas diferentes para fazer e sentir bem.	Não está de acordo de jeito nenhum	Não está de acordo	Não tem opinião	Esta de acordo	Esta muito de acordo
5. O(a) senhor (a) pode viver bem e dar um jeito de ir levando esse estresse todo do diabetes.	Não está de acordo de jeito nenhum	Não está de acordo	Não tem opinião	Esta de acordo	Esta muito de acordo
6. Quando precisar tem como o (a) senhor (a) pedir ajuda para cuidar do diabetes.	Não está de acordo de jeito nenhum	Não está de acordo	Não tem opinião	Esta de acordo	Esta muito de acordo
7. O(a) senhor (a) sabe o que faz o(a) senhor(a) ficar mais motivado para cuidar do diabetes.	Não está de acordo de jeito nenhum	Não está de acordo	Não tem opinião	Esta de acordo	Esta muito de acordo
8. O(a) senhor(a) sabe bem como é que o(a) senhor(a) é, não sabe? Então, dá para o(a) senhor(a) escolher direitinho o que vai dar certo para o(a) senhor(a) cuidar da sua saúde.	Não está de acordo de jeito nenhum	Não está de acordo	Não tem opinião	Esta de acordo	Esta muito de acordo

Escala de Likert: “estou muito de acordo”- 5 pontos; “estou de acordo”- 4 pontos; “não tenho opinião”- 3 pontos; “não estou de acordo”- 2 pontos, e “não estou de acordo de jeito nenhum”-1 ponto.